

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 647**

51 Int. Cl.:

A61K 6/083 (2006.01)

A61K 6/087 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2007 E 07300844 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015 EP 1829521**

54 Título: **Elemento protésico dental antimicrobiano**

30 Prioridad:

02.03.2006 FR 0650739

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.09.2015

73 Titular/es:

**SOCIETE DE RECHERCHES TECHNIQUES
DENTAIRES - R.T.D. (100.0%)
3, RUE LOUIS NEEL TECHNOPARC ESPACE
GAVANIÈRE
38120 SAINT EGRÈVE, FR**

72 Inventor/es:

**REYNAUD, PIERRE-LUC;
CHU, MANH-QYUNH y
RAJON, CYRIL**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 546 647 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

Elemento protésico dental antimicrobiano

5 La invención tiene por objeto un elemento protésico dental construido en un material compuesto, presentando dicho elemento propiedades antimicrobianas. La invención se refiere igualmente al procedimiento de obtención de dicho elemento protésico dental.

10 Por "elemento protésico dental", se designa principalmente, pero de manera no limitativa, las espigas, los refuerzos de un puente dental, y los pilares para los implantes.

En la descripción que sigue, la invención está descrita más particularmente en relación con una espiga dental hecha de un material compuesto.

15 Las espigas dentales se utilizan para la reconstitución de dientes despulpados. Se distinguen dos tipos de espigas, respectivamente:

- las espigas metálicas o cerámicas, y
- las espigas a base de un material compuesto.

20 Las espigas metálicas están hechas en general de acero inoxidable. Tienen por principal inconveniente que están sujetas a fenómenos de corrosión. Además, presentan un módulo de elasticidad transversal diferente del de la dentina lo cual es la causa en última instancia, de la separación de la espiga.

25 Para resolver esos problemas, se han propuesto espigas fabricadas en un material compuesto, como por ejemplo los descritos principalmente en la patente EP-A- 432 001 del solicitante. Estas espigas están constituidas en la práctica de fibras largas unidireccionales de vidrio o de carbón incrustadas en una matriz de resina termoendurecible. De manera general, la proporción de fibras largas cualquiera que sea la materia escogida, representa desde un 55 a un 70 % en volumen de la espiga, estando el resto hasta el 100 %, ocupado por la matriz.

30 Para asegurar el mantenimiento de la espiga en la raíz, ésta debe estar unida, y a continuación sellada a dicha raíz. El especialista rellena a continuación los espacios que quedan, por medio de una pasta compuesta. La prótesis o corona viene entonces a recubrir el conjunto y se mantiene en posición mediante la ayuda suplementaria de un cemento, eventualmente asociado a un adhesivo. A pesar del cuidado puesto en las diferentes etapas clínicas, cuando tiene lugar la reconstitución del diente, se observa a veces la aparición de recidivas de caries, que conducen en el mejor de los casos, a un aflojamiento de la prótesis, lo cual hace necesario un tratamiento completo de la raíz, y en el peor de los casos, la extracción del diente.

35 Estas recidivas de caries son debidas a una infiltración de gérmenes patógenos como por ejemplo el *Streptococcus mutans*, el *Enterococcus faecalis*, y en algunos casos el *Staphylococcus aureus*. Una infiltración de esta clase puede ser debida a las pérdidas de estanqueidad marginal entre la prótesis, la dentina, y el material del relleno. Los focos de bacterias pueden sobrevivir igualmente cuando el mordentado de la dentina está mal ejecutado y quedan residuos. Los gérmenes pueden finalmente aprovechar obstáculos naturales como contrasocavados, que hacen el papel de receptáculos.

45 Para resolver este problema se han desarrollado varias soluciones, como por ejemplo, los adhesivos o sedimentos antimicrobianos, pero igualmente otras soluciones como el mordentado.

50 Así por ejemplo, la patente US-A- 5 385 728 describe una composición ácida de mordentado, que contiene como agente antimicrobiano, el cloruro de benzalconio.

La patente US-A- 5 968 253 tiene por objeto un cemento dental a base de fosfato de calcio que puede contener un agente antimicrobiano en forma de un antibiótico o de un antiamebiano.

55 La patente US-A- 6 326 417 se refiere a una composición dental antimicrobiana utilizada como adhesivo, cemento o pasta compuesta de reconstitución que contiene compuestos de ácido salicílico o de sulfamida, eventualmente en forma de derivados.

60 Las patentes US-A- 5 408 022, US-A- 5 494 987, US-A- 5 733 949 describen composiciones a base de polímeros que poseen propiedades antibacterianas después de la polimerización, que se utilizan para la fabricación de piel artificial, de catéteres, de lentillas de contacto, pero también un producto dental como por ejemplo un adhesivo, una resina, un compuesto. El agente antimicrobiano es un monómero polimerizable en el cual el grupo activo tiene como base una sal cuaternaria (cloro, bromo).

La patente US-A-6 355 704 describe un adhesivo dental antimicrobiano de dos componentes. Uno de los componentes corresponde a un monómero polimerizable antimicrobiano que contiene un grupo catiónico seleccionado entre las bases de amonio, piridinio y fosfonio.

5 La patente US-A- 6 924 325 describe una composición dental antimicrobiana que puede emplearse como composición para la restauración endodóntica, ortodóntica o protésica. Esta composición contiene como principio activo, un polvo de vidrio cerámico / zinc - plata o un polvo de zeolita a base de plata.

10 La patente US-A- 6 071 528 describe un adhesivo cemento dental antibacteriano, en el cual el principio activo se selecciona entre los antibióticos, los hidróxidos de metales alcalinos, los hidróxidos alcalino metálicos o los óxidos alcalino metálicos.

15 Se han desarrollado otro tipo de productos de los citados precedentemente, que presentan propiedades antimicrobianas. Se trata principalmente de composiciones utilizadas para el blanqueo de los dientes, como por ejemplo las descritas en las patentes US-A-5 985 249, US-A-6 036 943, US-A-6 309 625, US-A-6 328 576 en las cuales el agente antimicrobiano se selecciona entre la clorhexidina, los derivados de benzoatos, la tetraciclina, o los compuestos fluorados.

20 La patente US-A- 6 365 130 describe una goma de mascar que contiene partículas cerámicas antimicrobianas a base de cationes metálicos.

La patente US-A- 6 267 590 se refiere a un soporte y un hilo ortodóntico tratados por depósito de un polímero cerámico de zeolita de plata.

25 La patente US-A- 6 113 993 se refiere a un método de tratamiento de un implante dental, en general metálico, consistiendo dicho tratamiento en la aplicación en la superficie del implante, de un agente ligante del tipo fosfato de calcio. Una vez efectuado el tratamiento, se propone sumergir los implantes en una solución de un agente antimicrobiano antes de la implantación.

30 Las patentes WO 02/100 355 y WO 03/105 785 describen los prepregs tratados por un agente antimicrobiano. Los prepregs son "pre impregnados" constituidos por fibras de refuerzo impregnadas en una matriz de resina. Los prepregs se suministran al especialista o al protésico tal cual, de manera que estos últimos efectúan ellos mismos la polimerización del material en el momento de la colocación en boca. Estas patentes mencionan la posibilidad de utilizar estos prepregs como espigas. En esta hipótesis, éstas no se mecanizan para presentar una forma definida y precisa en el sentido de los elementos protésicos de la presente invención, dado que es el mismo especialista el que da manualmente la forma final.

35 En la patente WO 02 / 100 355, un agente antimicrobiano se aplica a la superficie del prepreg. En la patente WO 03 /105 785, el agente antimicrobiano se aplica en estado líquido en los poros de una matriz de resina fabricada según las prescripciones de la patente US 584 6640. En la práctica se prepara una matriz "porosa", se incorpora el líquido antimicrobiano dentro de los poros, a continuación se "taponan" el volumen restante de los poros por medio de un material polimerizable. El procedimiento requiere por lo tanto numerosas etapas.

45 La patente WO 96 / 15759 describe espigas dentales que contienen en la matriz, óxidos metálicos susceptibles de comunicar a la espiga una cierta radioopacidad a los rayos X, estando expresado el contenido en óxido metálico, en relación al peso de la matriz. No se da ninguna indicación respecto a las eventuales propiedades antimicrobianas de estos óxidos.

50 El solicitante ha constatado que era posible convertir un elemento protésico en antimicrobiano, introduciendo en su matriz por lo menos un agente antimicrobiano escogido del grupo formado por el óxido de cinc, el óxido de cobre y el óxido de plata en forma de partículas a razón de un 0,05 a un 30 % en peso del elemento, limitando al máximo la incidencia sobre las propiedades mecánicas.

55 En otras palabras, la invención tiene por objeto un elemento protésicos dental obtenido por mecanización de un perfil en un material compuesto el cual comprende fibras incrustadas en una matriz que contiene la resina. Este elemento protésico se caracteriza en que la matriz contiene además, por lo menos un agente que tiene un efecto antimicrobiano escogido del grupo formado por el óxido de cinc, el óxido de cobre y el óxido de plata, en una concentración entre un 0,05 y un 30 % en peso del elemento protésico, estando dicho agente en forma de polvo.

60 Más allá de un 30 %, las propiedades mecánicas no son satisfactorias y el efecto antimicrobiano tiene un efecto plano. Está claro que cuanto más débil sea la concentración mejores serán las características mecánicas. Por debajo de un 0,05 % en peso, no se observa ningún efecto antimicrobiano.

En una versión particular, el elemento protésico es una espiga. En la práctica la espiga comprende fibras de refuerzo incrustadas en una matriz que contiene resina. Se puede tratar de fibras de vidrio, de carbono, de cerámica o incluso de cuarzo.

5 El agente antimicrobiano se escoge del grupo formado por el óxido de cinc, el óxido de cobre y el óxido de plata.

Con el fin de obtener un reparto más homogéneo dentro de la matriz y de no presentar ninguna restricción localizada que sea más voluminosa que el diámetro de los filamentos de las fibras de refuerzo, el agente antimicrobiano se presenta bajo la forma de partículas extremadamente finas, de preferencia con un diámetro medio D50 (diámetro medio del 50 % de las partículas) con un valor inferior a 10 µm, ventajosamente inferior a 5 µm, de preferencia del orden de 1 µm. En otra versión, las partículas tienen un tamaño nanométrico comprendido entre 30 y 80 nm.

Ventajosamente, el agente antimicrobiano representa entre un 2 y un 10 % en peso del elemento protésico.

15 Paralelamente y en general, la matriz representa entre un 30 y un 40 % en volumen del elemento protésico, o entre un 20 y un 45 % en peso.

En una versión ventajosa, el elemento protésico no es solamente antimicrobiano sino también radioopaco.

20 Para convertir el producto en visible a los rayos X, el elemento protésico contiene por lo menos una sustancia radioopaca.

El especialista conoce varias maneras de convertir el producto en radioopaco.

25 En una primera versión, por lo menos una sustancia radioopaca se incorpora en las fibras. En este caso se pueden utilizar fibras a base de óxido de calcio o incluso de óxido de circonio.

En una segunda versión, la sustancia radioopaca se incorpora dentro de la matriz. En ciertos casos, el agente antimicrobiano y la sustancia radioopaca corresponden a un mismo producto. Esta forma particular de realización presenta la ventaja de conservar las propiedades mecánicas y de simplificar la fabricación del perfil. En general, la disminución de las características mecánicas es proporcional a la cantidad de cargas introducidas dentro de la matriz. Gracias a esta doble función, es interesante combinar varios agentes antimicrobianos con la finalidad de obtener un material antimicrobiano de gran espectro, es decir activo sobre las cepas de *Streptococcus mutans* y de *Enterococcus faecalis*, conservando a la vez las propiedades mecánicas y la radioopacidad.

35 En una tercera versión, la sustancia radioopaca está incorporada a la vez dentro de la resina y dentro de las fibras.

En la práctica según la invención, la sustancia radioopaca se escoge de un grupo formado por óxidos metálicos, como por ejemplo, el óxido de aluminio, el óxido de bario, el óxido de estroncio, el óxido de tungsteno, el óxido de cinc, el óxido de circonio, los compuestos fluorados como por ejemplo el iterbio y el itrio, los carbonatos como por ejemplo el carbonato de lantano y el carbonato de circonio, solos o mezclados.

La incorporación del agente antimicrobiano se efectúa dentro de la matriz de resina que a continuación se impregna y todas las fibras se ligan entre sí. El material compuesto así obtenido poseerá por lo menos un agente antibacteriano incrustado en la masa. El perfil después de la mecanización puede ser una espiga dental, un refuerzo de puente, o un pilar para un implante, o cualquier elemento dental prefabricado.

50 Cuando los dispositivos son espigas o refuerzos de puente, el especialista se encuentra a menudo en la obligación de cortar y limar, por lo menos parcialmente, para adaptarlos a la anatomía. Cuando la matriz contiene un agente antibacteriano, la superficie expuesta presenta siempre una actividad antibacteriana.

Las matrices de resina son polímeros a base de resina epoxi, metacrilato, poliéster o viniléster.

55 Las fibras de refuerzo pueden ser fibras de carbono, de vidrio, de cuarzo, de sílice.

La fabricación del perfil está basada en la técnica llamada de pultrusión ya conocida por el especialista. La sección del perfil es variable según los productos acabados para mecanizar.

60 Para obtener las formas definitivas de las espigas, de los refuerzos de puente ... se emplean técnicas de mecanizado ya bien conocidas por el especialista, como por ejemplo, el tronzado, el mando numérico.

La invención y las ventajas que se derivan de la misma, se comprenderán mejor con los ejemplos no limitativos de las versiones siguientes.

65

Ejemplo 1

Se obtiene un perfil de la composición siguiente:

- óxido de cinc de un 99 % de pureza, de tamaño 1 µm (media D50) : 5 % en peso
- matriz de resina epoxi a base de Bisfenol A : 29 % en peso
- fibras de vidrio E : 66 % en peso

Tres muestras de diámetro 8 mm a partir de dicho perfil, se someten a ensayos de actividad antibacteriana, al mismo tiempo que tres muestras sin tratar se utilizan como testigo. El método de ensayo está inspirado en la norma Japanese Industrial Standard ("Estándar Industrial Japonés") JIS Z 2801 "Antimicrobial products – Test for antimicrobia activity and efficacy" ("Productos antimicrobianos – Ensayo de la actividad antimicrobiana y la eficacia").

La cepa bacteriana empleada es el *Staphylococcus aureus*.

Todas las muestras se ponen en incubación durante 24 horas a 38 °C. A continuación, se cuentan las poblaciones de *Staphylococcus aureus*. La actividad antibacteriana es igual al logaritmo de la diferencia entre el número de bacterias contadas en la muestra testigo menos el número de bacterias contadas en la muestra del ensayo. Esta actividad antibacteriana se expresa como logaritmo de la potencia.

Las muestras que provienen de este ejemplo han fagocitado prácticamente todas las bacterias, puesto que se cuentan 2,19 log gérmenes después de 24 horas de incubación, mientras que el número es de 6,58 log gérmenes para las muestras testigo. La diferencia entre estas dos medidas corresponde a la actividad bactericida de la muestra de ensayo.

La actividad bactericida es de 4,39 log sobre el *Staphylococcus aureus*.

El perfil se mecaniza a continuación para obtener las espigas dentales.

Ejemplo 2

Se prepara perfiles de la siguiente composición:

- óxido de cinc de pureza 99 % de tamaño 1 µm (media D50) : 8 % en peso
- cargas de vidrio conteniendo óxido de estroncio, óxido de circonio de tamaño 1 µm (media D 90) : 4 %
- matriz de resina epoxi a base de Bisfenol A : 30 % en peso
- fibras de vidrio tipo E : 58 % en peso

Las muestras pertenecientes a este ejemplo se someten a los ensayos de actividad antibacteriana descritos en el ejemplo precedente.

La actividad bactericida es de 3,49 log sobre el *Staphylococcus aureus*.

Ejemplo 3

En este ejemplo, se ensaya el carácter antimicrobiano de perfiles que contienen ciertos óxidos metálicos frente a una cepa de *Streptococcus mutants*. Los ensayos se efectúan de acuerdo con la norma J15Z2801 "Productos antimicrobianos. Ensayo de la actividad antimicrobiana y eficacia".

Los perfiles tienen la composición siguiente:

- óxido metálico: 5 % en peso
- matriz de resina epoxi a base de Bisfenol A: 37 % en peso
- fibras de vidrio tipo E: 58 % del peso

Principio activo	Resultados	Actividad (log)
Óxido de magnesio	Inactivo	0,42
Óxido de cobre	Bactericida	3,94
Óxido de plata	Bactericida	2,67

Estos resultados demuestran que para una concentración muy débil, del orden de un 5 % en peso, el efecto antimicrobiano se obtiene con el óxido de cobre y el óxido de plata. A esta concentración, la disminución de las características mecánicas de la espiga es aceptable.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Elemento protésico dental obtenido por mecanización de un perfil de material compuesto que contiene fibras incrustadas en una matriz que contiene una resina, caracterizado porque la matriz contiene además, por lo menos, un agente con un efecto antimicrobiano escogido del grupo formado por el óxido de cinc, el óxido de cobre y el óxido de plata, a una concentración entre el 0,05 y el 30 % en peso del elemento protésico, estando dicho agente en forma de polvo.
- 10 2. Elemento protésico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente antimicrobiano representa entre el 2 y el 10 % en peso del elemento protésico.
- 15 3. Elemento protésico de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el diámetro medio D50 del agente antimicrobiano tiene un valor inferior a 10 μm , preferentemente inferior a 5 μm y con mayor preferencia del orden de 1 μm .
4. Elemento protésico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque las partículas del agente antimicrobiano tiene un tamaño nanométrico comprendido entre 30 y 80 nm.
- 20 5. Elemento protésico de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la matriz representa de un 20 a un 45 % en peso del elemento protésico.
6. Elemento protésico de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se trata de una espiga, de un refuerzo de puente, de un pilar para implante.