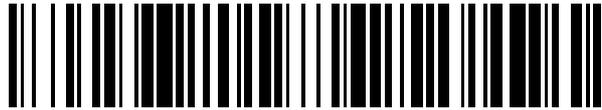


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 354**

51 Int. Cl.:

A61K 31/155 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 31/14 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2009 E 09716002 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2259784**

54 Título: **Composición y método para irrigación de un conducto radicular dental preparado**

30 Prioridad:

25.02.2008 US 31254

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

25.01.2016

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA
(100.0%)
No. 103-6190 Agronomy Road
Vancouver, British Columbia V6T 1Z3, CA**

72 Inventor/es:

HAAPASALO, MARKUS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 557 354 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

Composición y método para irrigación de un conducto radicular dental preparado

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona una composición y método para irrigar superficies dentales preparadas. La composición y método elimina la acumulación de restos no deseables formados durante la preparación de las superficies dentales durante procedimientos dentales y desinfección adicional de la superficie dental. La composición de irrigación es una composición acuosa que incluye ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), clorhexidina, y cetrimida.

Antecedentes de la invención

10 Aunque diversos productos irritantes químicos y físicos pueden provocar irritación e incluso necrosis de la pulpa, las causas más comunes de la inflamación de la pulpa (pulpitis) son bacterias y/o sus productos que entran en la pulpa a través de una lesión de caries profunda o un relleno que se fuga; una reacción inflamatoria en la pulpa comienza mucho antes de que las bacterias invadan el tejido de la pulpa. La reacción inflamatoria se inicia primero por antígenos bacterianos que interactúan con el sistema inmune local. Mientras que la lesión de caries no haya entrado a la pulpa, es probable que la inflamación de la pulpa sea reversible. Sin embargo, cuando la lesión de caries llega a la pulpa y se rompe la barrera de tejido duro, las bacterias pueden invadir la pulpa. Incluso después de este punto, la infección puede permanecer relativamente superficial y la mayor parte del tejido de la pulpa es vital y libre de bacterias. Por esta razón, el tratamiento de endodoncia de pulpitis debe ser considerado como tratamiento de inflamación y prevención de una infección.

15 20 En la periodontitis apical, las bacterias invaden más y colonizan el sistema completo de conductos radiculares. La periodontitis apical es un proceso inflamatorio en los tejidos perirradiculares provocado por microorganismos en el conducto radicular necrótico. De acuerdo con lo anterior, para promover la curación de la periodontitis apical, se deben eliminar los microorganismos dentro del sistema de conductos radiculares.

25 La periodontitis apical (AP) es provocada por microbios, generalmente bacterias, que residen en el sistema de conductos radiculares necróticos del diente afectado. Aunque la curación de la lesión periapical en algunos raros casos se puede evitar mediante factores no microbianos, los microbios son siempre el factor etiológico en la periodontitis apical. Los microbios presentes en el conducto radicular necrótico se originan desde la cavidad oral. Sin embargo, la ecología en el ambiente de conducto radicular es el factor principal en la selección de la composición de la microflora infecciosa. Como resultado de la presión ecológica, la periodontitis apical primaria (sin tratamiento de endodoncia anterior) está dominada por bacterias anaerobias, con sólo unas pocas o sin especies facultativas o aeróbicas por conducto. El tratamiento de endodoncia, aunque sin éxito, cambia radicalmente la ecología en el conducto radicular; la disponibilidad de oxígeno y nutrientes es diferente, y en muchos casos las sustancias con actividad antimicrobiana se introducen en el conducto radicular, lo que podría contribuir aún más hacia un microflora facultativa, más resistente. Por lo tanto, el postratamiento de infecciones de endodoncias está dominado por bacterias tolerantes ecológicamente y, a veces también por levaduras, que se caracterizan por una mayor resistencia a los procedimientos de tratamiento y agentes de desinfección que la microflora anaerobia en los casos de periodontitis apical primaria.

30 35 40 Sobre la base de nuestro conocimiento de la etiología de la periodontitis apical, existe un fuerte consenso de que la eliminación de los microbios en el sistema de conductos radiculares es el principal objetivo inmediato del tratamiento para obtener la curación completa de la lesión. Sin embargo, existe una creciente evidencia, de que podría ser más difícil de lo que se pensaba obtener la esterilidad del conducto radicular infectado mediante los métodos de tratamiento disponibles en la actualidad.

45 Los desinfectantes de endodoncia utilizados localmente, o ya sea las soluciones de irrigación o medicamentos entre sesiones, son eficaces contra un amplio espectro de microorganismos. Afectan un rango de funciones vitales de la célula microbiana, lo que resulta rápidamente en la muerte celular. El ácido hipocloroso interfiere con la fosforilación oxidativa y otras funciones asociadas a la membrana de la célula, así como la síntesis de ADN dentro de la célula. El hipoclorito es eficaz contra bacterias y levaduras; incluso se mata las esporas bacterianas con hipoclorito de sodio en alta concentración (5%).

50 La clorhexidina (CHX) penetra en las capas externas de la pared celular de los microbios y ataca a la membrana interna, membrana citoplasmática en las bacterias y membrana plasmática en células de levadura. En altas concentraciones la CHX tiene la capacidad de coagular constituyentes intracelulares de las células microbianas. También se ha informado el efecto antiviral de la CHX.

No se entiende completamente el mecanismo de acción exacto de los compuestos de yodo, pero estos compuestos también penetran en los microorganismos e interactúan con las moléculas clave de las células (proteínas, ácidos grasos y nucleótidos). Los compuestos de yodo matan a sus células objetivo rápidamente, y son activos contra bacterias (que incluyen esporas), hongos, y virus.

5 El hidróxido de calcio tiene un alto pH, que es la razón principal de su actividad antibacteriana. Se ha sugerido que los iones hidroxilo desnaturalizan las proteínas de la membrana citoplasmática de las bacterias, matando de esta manera la célula. Se ha demostrado que con *Enterococcus hirae* la tolerancia al pH alcalino es dependiente de un sistema contrartransporte de protones; las células mutantes que carecen del sistema de transporte de protones mostraron un alto aumento de la sensibilidad a los productos alcalinos. Más adelante esto también se confirmó con una cepa de *E. faecalis*. Se ha comparado la susceptibilidad a alto pH de los enterococos y levaduras orales y se ha encontrado que las levaduras son iguales o más resistentes a alto pH en hidróxido de calcio que la *E. faecalis*. Es probable que la tolerancia al pH alto de las levaduras orales también sea dependiente de una bomba de protones en la membrana plasmática de las células de levadura. No obstante, en una solución saturada de hidróxido de calcio (pH \geq 12.5) los enterococos in vitro murieron en 20 minutos y las levaduras en 6 horas.

15 Una mezcla de isómero de tetraciclina (doxiciclina), ácido y detergente (MTAD) es un nuevo integrante en el grupo de irrigantes del conducto radicular antibacterianos. El MTAD contiene antibióticos bacteriostáticos (doxiciclina) en alta concentración, lo que podría alterar su efecto antibacteriano para los bactericidas, aunque esto no se ha mostrado directamente. Otros componentes del MTAD incluyen ácido cítrico y TWEEN 80, que junto con la doxiciclina podrían tener un efecto sinérgico sobre la pared celular bacteriana y la membrana citoplasmática. Gonzalez-Lopez S. et al. (*J. Endodontics* (01 Aug 2006), 32(8), 781 - 784) reportan que cuando se combinan EDTA y clorhexidina es imposible lograr una solución uniforme debido a la formación de precipitado. Sayin et al. (*Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* (18 Aug 2007), 104(3), 418 - 424) reportaron una composición que comprende EDTA y cetrimida útil para disminuir la microdureza de la dentina del conducto radicular. Rasimick B. J. et al. (*J. Endodontics* (01 Dec 2008), 34(12), 1521 - 1523) mencionaron la formación de precipitado blanco al tratar de formar una solución irrigante para terapia de endodoncia que comprende EDTA y clorhexidina. El documento GB2453858 describe un mousse de desinfección que comprende EDTA (0.20%), clorhexidina (0.20%), cetrimida (0.25%) y agua.

De Vasconcelos B. C. et al. (*J. Applied Oral Science* (2007), 15(5), 387 - 391) enseñan sobre limpieza de los dientes al aplicar una solución de clorhexidina seguida por solución de EDTA.

30 De Menezes A. C.S.C. et al. (*Brazilian Oral Research* (2003), 17(4), 349 - 355) describen la limpieza de los conductos radiculares al aplicar solución de clorhexidina seguida de solución de EDTA.

Önçag O. et al. (*Int. Endodontic J.* (2003), 36, 423 - 432) demostraron la actividad antibacteriana de una solución que comprende clorhexidina y cetrimida contra *E. faecalis* probada en los conductos radiculares.

35 A pesar de los avances en el desarrollo de composiciones de irrigación del conducto radicular señalados anteriormente, subsiste la necesidad de composiciones eficaces y fáciles de utilizar para la irrigación del canal radicular. La presente invención satisface esta necesidad y proporciona otras ventajas relacionadas.

Resumen de la invención

40 La presente invención proporciona una composición y método para irrigar un conducto radicular dental preparado. La composición es una solución acuosa estable de ácido etilendiamina tetraacético, clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable, y bromuro de N-cetil-N,N,N-trimetilamonio, en donde el ácido etilendiamina tetraacético está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 20 por ciento en peso de la composición y es efectivo para eliminar el barrillo dentinario simultáneo y para desinfección.

45 En un aspecto de la invención, se proporciona una composición de irrigación. En una realización, la composición incluye ácido etilendiamina tetraacético, clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable, bromuro de N-cetil-N,N,N-trimetilamonio, y agua, en donde el ácido etilendiamina tetraacético está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 20 por ciento en peso de la composición.

En una realización, la clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable está presente en una cantidad de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5.0 por ciento en peso de la composición.

50 En una realización, el bromuro de N-cetil-N,N,N-trimetilamonio está presente en una cantidad de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 3.0 por ciento en peso de la composición.

En una realización, la composición incluye ácido etilendiamina tetraacético en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 17 por ciento en peso de la composición, clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable en

una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5 por ciento en peso de la composición, y bromuro de N-cetil-N,N,N-trimetilamonio en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5 por ciento en peso de la composición.

5 En otro aspecto, la invención proporciona un método para elaborar una composición que contiene clorhexidina. En una realización, el método incluye combinar clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable y bromuro de N-cetil-N,N,N-trimetilamonio en agua para proporcionar solución acuosa que contiene clorhexidina; y agregar ácido etilendiamina tetraacético a la solución acuosa que contiene clorhexidina para proporcionar una composición que contiene clorhexidina.

10 En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para retirar barrillo dentinario y desinfectar un conducto radicular. En una realización, el método incluye irrigar el conducto radicular con una composición que incluye ácido etilendiamina tetraacético, clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable, bromuro de N-cetil-N,N,N-trimetilamonio; y agua.

Descripción de los dibujos

15 Los aspectos anteriores y muchas de las ventajas concomitantes de esta invención serán más fácilmente apreciadas ya que las mismas se entenderán mejor mediante referencia a la siguiente descripción detallada, cuando se toma en conjunto con los dibujos adjuntos, en donde:

20 La Figura 1 es una imagen de microscopio electrónico de barrido de una superficie dental (control) en la que se elimina un barrillo dentinario mediante tratamiento con 5 por ciento de hipoclorito de sodio acuoso (5% de NaOCl) durante 5 minutos seguido por tratamiento con 17 por ciento de ácido etilendiamina tetraacético acuoso (17% de EDTA, disodio, pH 7) durante 4 minutos, los conductos dentinarios abiertos son claramente observables;

25 La Figura 2 es una imagen de microscopio electrónico de barrido de una superficie dental tratada con una composición representativa de la invención (Qmix 1); se elimina el barrillo dentinario mediante tratamiento con NaOCl al 5% durante 5 minutos seguido por tratamiento con una composición representativa de la invención (13.6 por ciento en peso de EDTA, 0.1 por ciento en peso clorhexidina, y 0.1 por ciento en peso de cetrimida en agua destilada) durante 1 minuto, los conductos dentinarios abiertos son claramente observables;

30 La Figura 3 es una imagen de microscopio electrónico de barrido de una superficie dental tratada con una composición representativa de la invención (Qmix 2); se elimina el barrillo dentinario mediante tratamiento con NaOCl al 5% durante 5 minutos seguido por tratamiento con una composición representativa de la invención (5.6 por ciento en peso de EDTA, 0.1 por ciento en peso clorhexidina, y 0.1 por ciento en peso de cetrimida en agua destilada) durante de 2 minutos, conductos dentinarios abiertos son claramente observables;

35 La Figura 4 es una imagen de microscopio electrónico de barrido de una superficie dental tratada con una composición representativa de la invención (Qmix 3); se elimina el barrillo dentinario mediante tratamiento con NaOCl al 5% durante 5 minutos seguido por tratamiento con una composición representativa de la invención (1.0 por ciento en peso de EDTA, 0.1 por ciento en peso clorhexidina, y 0.1 por ciento en peso de cetrimida en agua destilada) durante 5 minutos, conductos dentinarios abiertos son claramente observables; y

40 La Figura 5 es una gráfica que compara la supervivencia del *Enterococcus faecalis* A197A (unidades formadoras de colonia por ciento, cfu%) después de exposición a agua, 17% de EDTA, clorhexidina (2 por ciento en peso en agua, CHX 2%, y tres composiciones representativas de la invención (Qmix 1, Qmix 2, y Qmix 3); los tiempos de exposición son 5 segundos, 30 segundos, y 3 minutos; el nivel de detección está en 99.995% de muerte; supervivencia en agua y el EDTA es 100% para todos los tiempos de exposición

Descripción detallada de la invención

45 En un aspecto, la invención proporciona una composición útil para irrigar superficies dentales preparadas. La acción de la composición es doble. La composición elimina de forma efectiva la acumulación de restos no deseables (barrillo dentinario) formados durante la preparación de superficies dentales durante procedimientos dentales. La composición adicionalmente desinfecta la superficie dental.

50 El término "barrillo dentinario" es conocido por aquellos expertos en la técnica de la odontología y se refiere a la acumulación compleja de desechos orgánicos e inorgánicos que resulta de la preparación mecánica de una superficie dental. El barrillo dentinario incluye los desechos de corte, partículas de dientes, microorganismos, material necrótico, y otras sustancias que resultan de la preparación, y puede incluir una capa superficial sobre la superficie de un diente preparado junto con una capa o capas que se colocan en los túbulos dentinarios adyacentes en profundidades variables.

La composición de la invención útil para irrigar superficies dentales preparadas es una composición acuosa que incluye ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable, y bromuro de N-cetil-N,N,N-trimetilamonio (cetrimida).

5 Se logra la eliminación del barrillo dentinario mediante la composición, por lo menos en parte, por la presencia de EDTA. Como se utiliza aquí el término "ácido etilendiamina tetraacético" o "EDTA" se refiere a sales de ácido etilendiamina tetraacético oralmente aceptables que incluyen, por ejemplo, disodio de ácido etilendiamina tetraacético. El ácido etilendiamina tetraacético está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 20 por ciento en peso de la composición. En una realización, ácido etilendiamina tetraacético está presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 17 por ciento en peso de la composición.

10 Como se indicó anteriormente, eliminar de forma efectiva adicionalmente el barrillo dentinario, la composición desinfecta más la superficie dental. La desinfección se debe por lo menos en parte a la presencia de clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable en la composición. Como se utiliza aquí, el término "clorhexidina" se refiere a 1,1'-hexametilbis[5- (p-clorofenil) biguanida], una sustancia que tiene una acción fuertemente básica con sólo una baja solubilidad en agua. Por reacción de base de clorhexidina con ácidos, sales solubles en agua se pueden obtener. Como se utiliza aquí, el término "clorhexidina" se refiere a la clorhexidina en forma de base libre y el término "sal de adición oralmente aceptable" se refiere a sales de clorhexidina que son aceptables para uso como composiciones orales de irrigación. Sales de adición de clorhexidina oralmente aceptables adecuadas incluyen digluconato de clorhexidina, diformiato de clorhexidina, diacetato de clorhexidina, dipropionato de clorhexidina, dilactato de clorhexidina, dinitrato de clorhexidina, sulfato de clorhexidina, y tartrato de clorhexidina. La clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable está presente en una cantidad de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5 por ciento en peso de la composición. En una realización, la clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable está presente en una cantidad menor de 1.0 por ciento en peso de la composición. En una realización, clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5 por ciento en peso de la composición.

25 La composición de irrigación incluye adicionalmente bromuro de N-cetil- N,N,N-trimetilamonio (cetrimida), un bromuro de amonio cuaternario microbiológicamente activo. El bromuro de N-cetil- N,N,N-trimetilamonio está presente en una cantidad de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 3 por ciento en peso de la composición. En una realización, bromuro de N-cetil- N,N,N-trimetilamonio está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5 por ciento en peso de la composición.

30 En una realización de la composición, ácido etilendiamina tetraacético está presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 17 por ciento en peso de la composición, clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5 por ciento en peso de la composición, y bromuro de N-cetil-N,N,N-trimetilamonio está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5 por ciento en peso de la composición.

35 La presente invención resuelve el problema asociado a la combinación de un removedor de barrillo dentinario con un desinfectante. La presente composición supera el problema de mantener cantidades efectivas de EDTA y desinfectante (clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable) en solución. Anteriormente, EDTA y la clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable no podían ser preparadas con una concentración de EDTA suficiente para eliminación efectiva de barrillo dentinario. La presente invención resuelve este problema y proporciona una
40 composición de irrigación lista para uso que elimina simultáneamente efectivamente el barrillo dentinario y desinfecta. La composición de la invención tiene una concentración de EDTA de por lo menos 0.5 por ciento en peso, hasta aproximadamente 20 por ciento en peso, y una concentración de clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable de por lo menos aproximadamente 0.1 por ciento en peso, hasta aproximadamente 5.0 por ciento en peso. La presente invención proporciona una solución de clorhexidina estable que contiene hasta aproximadamente
45 20 por ciento en peso de EDTA.

La composición de la invención ofrece ventajas sobre un producto disponible comercialmente, BIOPURE MTAD Cleanser (Dentsply International, York, PA), un limpiador de conductos radiculares antibacteriano (eliminación del barrillo dentinario y desinfectante del conducto radicular). El desinfectante en MTAD es un antibiótico, doxiciclina, y no mata el *Enterococcus faecalis* casi tan rápidamente como la composición de la presente invención.
50 Adicionalmente, a diferencia de la composición lista para uso de la invención, el MTAD se debe preparar al lado de la silla al mezclar dos componentes, ya sea durante o inmediatamente antes del tratamiento.

En otro aspecto, se proporciona un método para elaborar la composición de irrigación. En el método, la composición que contiene clorhexidina de la invención se elabora al combinar clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable y bromuro de N-cetil-N,N,N-trimetilamonio en agua para proporcionar solución acuosa que contiene clorhexidina; y luego agregar ácido etilendiamina tetraacético a la solución acuosa que contiene clorhexidina para proporcionar
55 una composición que contiene clorhexidina.

La eliminación de barrillo dentinario de las superficies de conducto radicular instrumentado es esencial para limpieza y desinfección efectiva. Tradicionalmente, el EDTA ha sido utilizado para la eliminación del barrillo dentinario. Sin embargo, como se indicó anteriormente, la clorhexidina no se puede combinar con una alta concentración de EDTA y sin la formación de la precipitación y la consecuencia de que la mezcla no puede eliminar el barrillo dentinario.

5 En el método para elaborar la composición de la invención, la clorhexidina primero se mezcla con cetrimida antes de que se agregue EDTA. En el método, no se forma precipitado. Sin estar limitado a ninguna teoría, clorhexidina y cetrimida en agua aparecerá para formar una formulación de micelas que protege la combinación de la precipitación.

10 En una realización del método, la relación de bromuro de N-cetil-N,N,N-trimetilamonio con clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable es desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 1. En una realización, la relación de bromuro de N-cetil- N,N,N-trimetilamonio con clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable es desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 1. En otra realización, la relación de bromuro de N-cetil-N,N,N-trimetilamonio con clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable es desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1.

15 En una realización, la solución acuosa que contiene clorhexidina tiene una concentración de clorhexidina desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20% en peso.

En una realización, el ácido etilendiamina tetraacético se agrega como un sólido. En otra realización, el ácido etilendiamina tetraacético se agrega como una solución. En esta realización, el ácido etilendiamina tetraacético se agrega como una solución que tiene una concentración de ácido etilendiamina tetraacético desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50% en peso.

20 La composición que contiene la clorhexidina preparada por el método es una solución acuosa que incluye ácido etilendiamina tetraacético en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 por ciento en peso, clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable en una cantidad de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5.0 por ciento en peso, y bromuro de N-cetil-N,N,N-trimetilamonio en una cantidad de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 3.0 por ciento en peso.

25 La preparación de composiciones representativas de la invención que contiene clorhexidina, cetrimida, y EDTA (13.6, 5.6, y 1.0 por ciento en peso), se describen en los Ejemplos 1-3. La eficacia de estas composiciones en la eliminación de barrillo dentinario se ilustran en las Figuras 2-4 (17% de control de EDTA ilustrado en la Figura 1). La actividad antibacteriana de las composiciones representativas se ilustra en la Figura 5.

30 La presente invención proporciona un método para retirar un barrillo dentinario de y esterilizar las excavaciones de endodoncia y otras superficies dentales preparadas al irrigar una composición que contiene clorhexidina de la invención. De esta manera, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para irrigar una superficie dental preparada. En el método, una superficie dental preparada se irriga con una composición estéril que comprende ácido etilendiamina tetraacético, clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable, bromuro de N-cetil-N,N,N-trimetilamonio, y agua. En una realización, la superficie preparada se irriga con hipoclorito de sodio antes de irrigar con la composición que comprende ácido etilendiamina tetraacético, clorhexidina o sal de adición oralmente
35 aceptable, bromuro de N-cetil- N,N,N-trimetilamonio, y agua. En una realización, la superficie preparada se irriga con una composición que incluye ácido etilendiamina tetraacético en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 17 por ciento en peso, clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5 por ciento en peso, y bromuro de N-cetil-N,N,N-trimetilamonio en una
40 cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5 por ciento en peso.

El método para irrigar es efectiva para una variedad de superficies dentales preparadas. La superficie puede ser una superficie que es un sitio de endodoncia, una superficie que es un conducto radicular instrumentado, una superficie preparada para un procedimiento periodontal, una superficie que es el sitio preparado para restauración de dientes, o una superficie preparada para reconstrucción de dientes.

45 En el método, la superficie se irriga desde aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 1 hora. En una realización, la superficie se irriga desde aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 10 minutos.

Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1 Preparación y Efectividad de una Composición de Irrigación Representativa: 13.6% EDTA

En este ejemplo, se describe la preparación y efectividad de una composición de irrigación representativa de la invención. La composición incluye 13.6 por ciento en peso de EDTA, 0.1 por ciento en peso clorhexidina, y 0.1 por ciento en peso de cetrimida en agua destilada.

5 Una solución de cetrimida al tres (3) por ciento (en peso) se prepara al mezclar polvo de cetrimida con agua destilada. El calentamiento ayuda a la disolución del polvo. La clorhexidina (CHX) se compra como una solución madre acuosa al 20%. La CHX se diluye en agua destilada a una solución 1%. Se prepara una solución de EDTA 17%, el pH se ajusta a 7 al agregar hidróxido de sodio (por lo tanto el EDTA se convierte en EDTA disódico). Para hacer 100 ml de la solución de irrigación, los ingredientes se mezclan como sigue: 10 ml de solución de CHX al 1% se agrega a 10 ml de solución de cetrimida al 3%. Después de mezcla suave, se agregan 80 ml de solución de EDTA al 17%, y la solución se mezcla suavemente. Esta solución contiene EDTA (13.6%), cetrimida (0.3%) y clorhexidina (0.1%).

15 Se evalúa la efectividad de la composición en la eliminación de barrillo dentinario al tratar un barrillo dentinario en un conducto radicular con NaOCl al 5% durante 5 minutos seguido por tratamiento con la composición representativa preparada como se describió anteriormente durante 1 minuto. La efectividad de la composición en la eliminación del barrillo dentinario se ilustra en la Figura 2 donde los conductos dentinarios abiertos son claramente observables.

La actividad antibacteriana de la composición se evalúa al exponer un cultivo planctónico (en suspensión) de *Enterococcus faecalis* A197A, una especie bacteriana resistente a menudo se aísla de infecciones endodónticas resistentes al tratamiento (infecciones del conducto radicular). En la evaluación, los cultivos se exponen durante 5 segundos, 30 segundos y 3 minutos. El nivel de detección está en 99.995% de muerte.

20 La supervivencia de *E. faecalis* en agua y EDTA es del 100% para todos los tiempos de exposición. La composición representativa elimina la *E. faecalis* en segundos, y es superior a 2% de clorhexidina sola. La efectividad de la composición en la muerte de *Enterococcus faecalis* A197A se ilustra en la Figura 5.

Ejemplo 2 Preparación y Efectividad de una composición de irrigación representativa: 5.6% EDTA

25 En este ejemplo, se describe la preparación y efectividad de una composición de irrigación representativa de la invención. La composición incluye 5.6 por ciento en peso de EDTA, 0.1 por ciento en peso clorhexidina, y 0.1 por ciento en peso de cetrimida en agua destilada.

Se prepara la composición representativa como se describió anteriormente, excepto que la solución de EDTA es una solución de EDTA al 5.6 por ciento en peso.

30 Se evalúa la efectividad de la composición en la eliminación del barrillo dentinario al tratar un barrillo dentinario en un conducto radicular con NaOCl al 5% durante 5 minutos seguido por tratamiento con esta composición representativa durante 2 minutos. La efectividad de la composición en la eliminación del barrillo dentinario se ilustra en la Figura 3 donde conductos dentinarios abiertos son claramente observables.

35 Se evalúa la actividad antibacteriana de la composición como se describió anteriormente en el Ejemplo 1. La composición representativa mata la *E. faecalis* en segundos, y es superior a solo 2% de clorhexidina. La efectividad de la composición en la muerte de *Enterococcus faecalis* A197A se ilustra en la Figura 5.

Ejemplo 3 La preparación y Efectividad de una composición de irrigación representativa: 1.0% EDTA

En este ejemplo, se describe la preparación y efectividad de una composición de irrigación representativa de la invención. La composición incluye 1.0 por ciento en peso de EDTA, 0.1 por ciento en peso de clorhexidina, y 0.1 por ciento en peso de cetrimida en agua destilada.

40 Se prepara esta composición representativa como se describió anteriormente, excepto que la solución de EDTA es una solución de EDTA al 1.0 por ciento en peso.

45 Se evalúa la efectividad de la composición en la eliminación del barrillo dentinario al tratar un barrillo dentinario en un conducto radicular con NaOCl al 5% durante 5 minutos seguido por tratamiento con esta composición representativa durante 5 minutos. La efectividad de la composición en la eliminación del barrillo dentinario se ilustra en la Figura 4 donde los conductos dentinarios abiertos son claramente observables.

Se evalúa la actividad antibacteriana de la composición como se describió anteriormente en el Ejemplo 1. La composición representativa mata la *E. faecalis* en segundos, y es superior a solo 2% de clorhexidina. La efectividad de la composición en la muerte de *Enterococcus faecalis* A197A se ilustra en la Figura 5.

REIVINDICACIONES

1. Una composición, que comprende:

- (a) ácido etilendiamina tetraacético;
- (b) clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable;
- 5 (c) bromuro de N-cetil-N,N,N-trimetilamonio; y
- (d) agua;

en donde el ácido etilendiamina tetraacético está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 20 por ciento en peso de la composición.

10 2. La composición de la Reivindicación 1, en donde la sal de adición oralmente aceptable es digluconato de clorhexidina.

3. La composición de la Reivindicación 1 o 2, en donde la clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable está presente en una cantidad de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5.0 por ciento en peso de la composición.

15 4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el bromuro de N-cetil-N,N,N-trimetilamonio está presente en una cantidad de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 3.0 por ciento en peso de la composición.

20 5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde el ácido etilendiamina tetraacético está presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 17 por ciento en peso de la composición, la clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5 por ciento en peso de la composición, y el bromuro de N-cetil-N,N,N-trimetilamonio está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5 por ciento en peso de la composición.

6. Un método para elaborar una composición que contiene clorhexidina, que comprende:

- (a) combinar la clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable y bromuro de N-cetil-N,N,N-trimetilamonio en agua para proporcionar solución acuosa que contiene clorhexidina; y
- 25 (b) agregar ácido etilendiamina tetraacético a la solución acuosa que contiene clorhexidina para proporcionar una composición que contiene clorhexidina.

7. El método de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde la relación de bromuro de N-cetil-N,N,N-trimetilamonio con clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable es desde aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 1:1.

30 8. El método de acuerdo con la Reivindicación 6 o 7, en donde la solución acuosa que contiene clorhexidina tiene una concentración de clorhexidina desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20% en peso.

9. El método de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 8, en donde el ácido etilendiamina tetraacético se agrega como una solución.

35 10. El método de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 9, en donde el ácido etilendiamina tetraacético se agrega como una solución que tiene una concentración de ácido etilendiamina tetraacético desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50% en peso.

11. Uso de una composición de irrigación para la fabricación de un medicamento para retirar un barrillo dentinario desde y esterilizar una excavación de endodoncia o superficie dental preparada, dicha composición comprende:

- (a) ácido etilendiamina tetraacético;
- (b) clorhexidina o sal de adición oralmente aceptable;
- 40 (c) bromuro de N-cetil-N,N,N-trimetilamonio; y

(d) agua.

12. Uso de una composición de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde la superficie dental preparada es un sitio de endodoncia, un conducto radicular instrumentado, una superficie preparada para un procedimiento periodontal, un sitio preparado para restauración de dientes o una superficie preparada para reconstrucción de dientes.

5 13. Uso de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde la superficie dental preparada es un conducto radicular instrumentado.

14. Uso de una composición de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 13, en donde la superficie se irriga desde aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 1 hora.

10 15. Uso de una composición de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 14, cuyo uso es precedido por el uso de un hipoclorito de sodio que contiene la composición de irrigación.

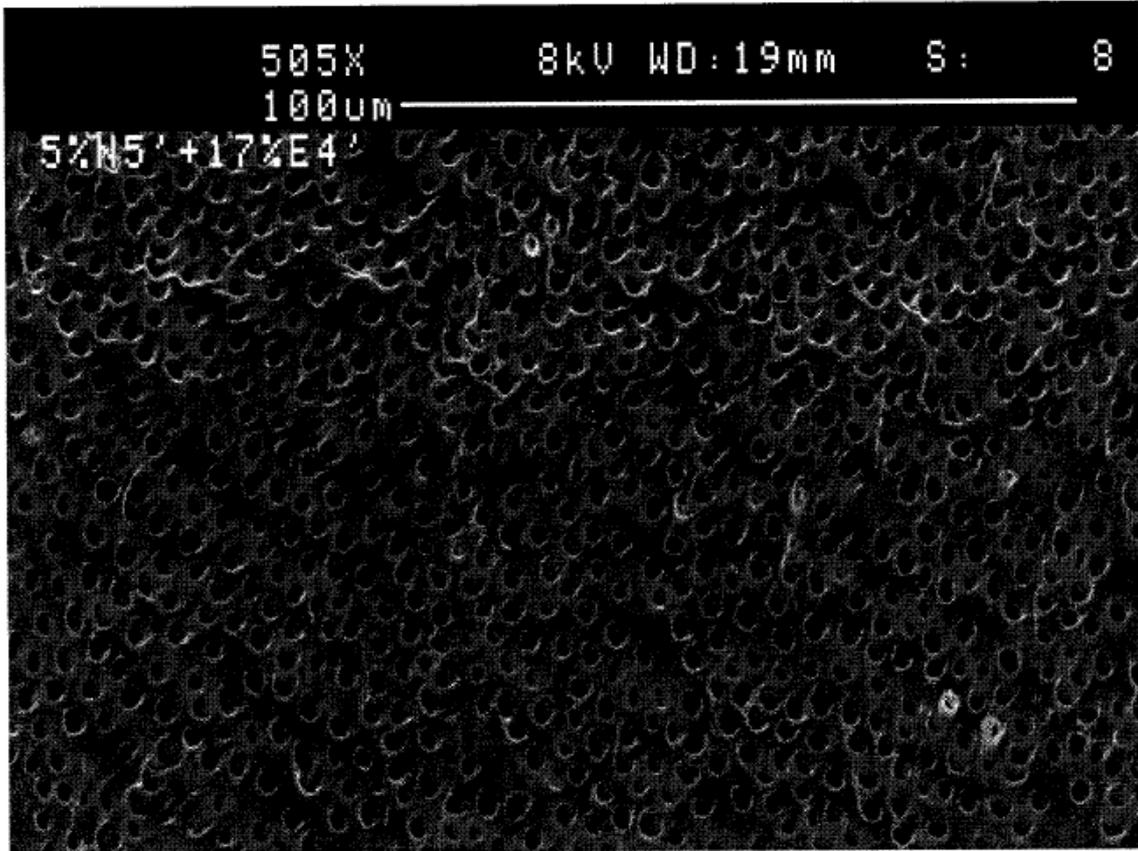


Fig.1.



Fig.2.

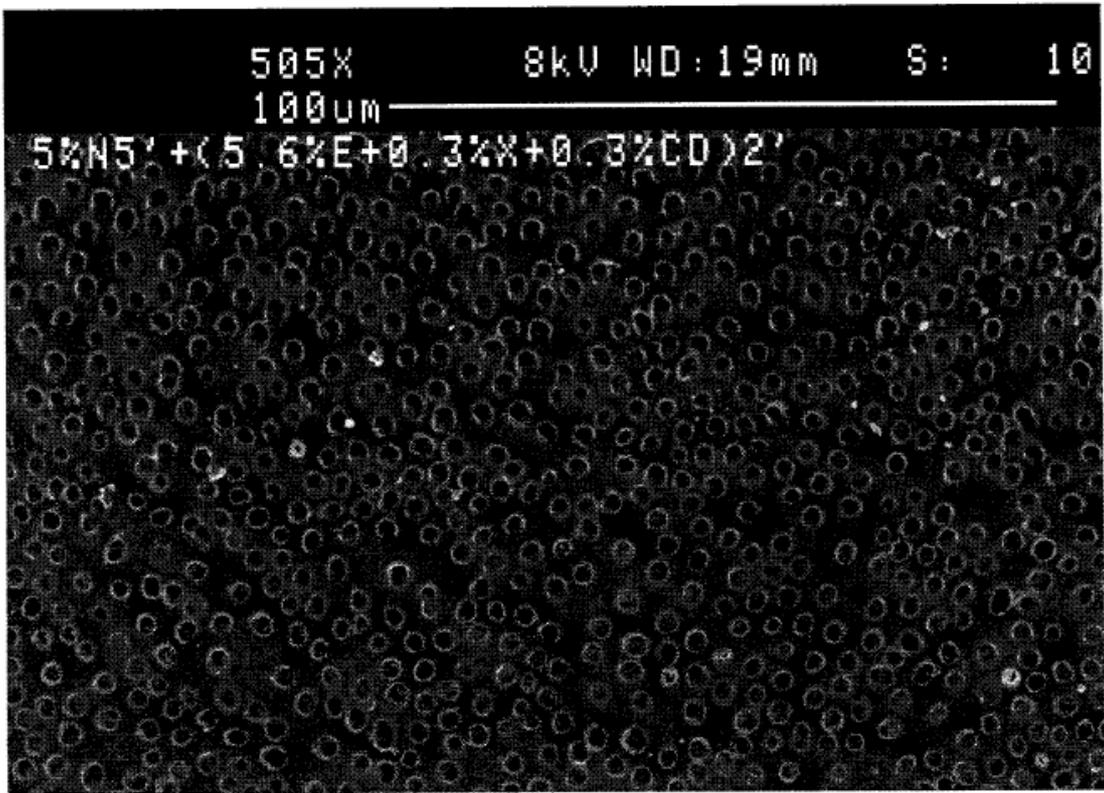


Fig.3.



Fig.4.

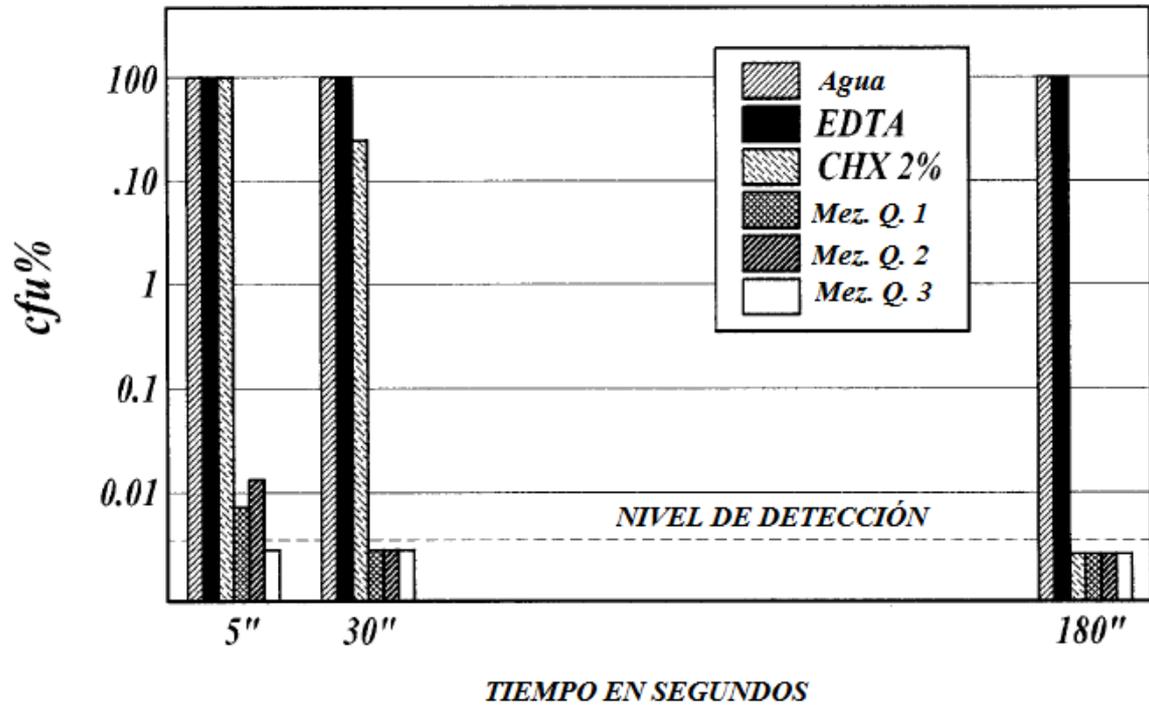


Fig. 5.