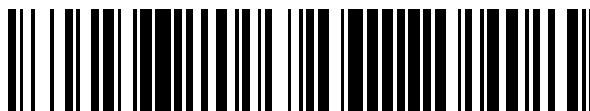


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 427**

51 Int. Cl.:

A61K 6/08 (2006.01)

A61L 27/48 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2009** **E 09778905 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016** **EP 2379045**

54 Título: **Material compuesto con propiedades autocurativas y de liberación de ingredientes activos, para aplicaciones biomédicas**

30 Prioridad:

22.12.2008 IT MI20082284

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

18.05.2016

73 Titular/es:

VITTORIA, VITTORIA (33.3%)

Via L. Caldieri 162

80128 Napoli, IT;

PELUSO, GIANFRANCO (33.3%) y

MINALE, MARIO (33.3%)

72 Inventor/es:

VITTORIA, VITTORIA;

PELUSO, GIANFRANCO;

TAMMARO, LOREDANA;

GUADAGNO, LIBERATA;

RAIMONDO, MARIALUIGIA;

PETILLO, ORSOLINA;

MARGARUCCI, SABRINA y

CALARCO, ANNA

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 570 427 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 con propiedades autocurativas y de liberación de ingredientes activos, para aplicaciones biomédicas

5 Esta invención se relaciona con un material compuesto para aplicaciones biomédicas, particularmente en aplicaciones dentales, que posee la capacidad autocurativa y es capaz de incorporar un sistema para la liberación de ingredientes activos en la etapa de su aplicación y su uso.

Estado de la técnica

10

El progreso científico y tecnológico de los últimos años ha llevado al diseño y la fabricación de materiales biomédicos innovadores para su uso en la reconstrucción de los tejidos dañados irremediamente. Especial atención se ha prestado a la investigación de materiales protésicos capaces de restaurar el tejido dañado tanto anatómica como funcionalmente, sin causar reacciones adversas en el sitio del implante. Las posibles causas de fallo se asocian con problemas patológicos de infección, y una respuesta inadecuada del material a las tensiones a las que está sometido cíclicamente.

15

La ciencia de los materiales modernos, en el campo dental y maxilofacial, por ejemplo, tiene como objetivo lograr dos objetivos principales:

20

- diseñar dispositivos innovadores capaces de preservar la viabilidad de las estructuras de la pulpa dental, al mismo tiempo prevenir la aparición de alteraciones pulpares causadas por estímulos físico-químicos o bacterianos *noxas*;
- impedir la formación de fracturas en el material utilizado y/o entre la dentina y el relleno, con nuevos materiales capaces de "autocurar".

25

El material de restauración ideal debe mantener su integridad estructural, incluso a largo plazo, y soportar las tensiones mecánicas, el desgaste y el ataque corrosivo de los fluidos orales.

Los materiales inorgánicos que se han usado principalmente hasta la fecha, incluyen:

30

- Hidróxido cálcico [Ca(OH)₂]

35

- Cementos simples de óxido de zinc y eugenol (ZOE), que consiste en un óxido de zinc, óxido de magnesio y acetato de zinc o polvo de estearato (bajo 1% como acelerador) y un líquido que consiste en eugenol al 85% con aceite de oliva y ácido acético glacial (como acelerador). Los cementos ZOE modificados son aquellos con plastificantes añadidos o EBA (ácido etoxibenzoico). En ambos casos, estas modificaciones parecen mejorar las propiedades de biocompatibilidad, y aumentar las propiedades físicas de resistencia y aislamiento.

40

- Cementos de fosfato de zinc, que consisten en polvos de óxido de zinc (90%), magnesio, calcio y polvos de silicio (10%), y un componente líquido que consiste en una solución acuosa de ácido ortofosfórico 50% con la adición de zinc o fosfato de aluminio.

45

- Cementos de policarboxilato, que consiste en una mezcla de polvo de óxido de zinc con no más del 10% de magnesio u óxido de estaño y una fase líquida formada por una solución acuosa del 30-45% de ácido poliácrico (pH 1-1,6) o un copolímero de ácido itacónico o ácido maleico de los estos.

- Cementos de vidrio de ionómero

50

- Pinturas compuestas (liners), que son suspensiones de hidróxido cálcico y óxido de zinc combinadas con polvo de resina o celulosa en un vehículo líquido volátil.

- Pinturas de cavidad o barnices, que son soluciones líquidas que consisten en una resina natural (copal, resina) o una resina sintética disuelta en un disolvente orgánico particularmente volátil (alcohol, acetona, cloroformo o éter).

55

La idoneidad de un material de restauración está determinada principalmente por su capacidad para lograr la adhesión estable al sustrato dental y la interpenetración permanente, sin espacios vacíos y/o porosidad, entre sus bordes y la matriz extracelular con la que entra en contacto. Un sello hermético duradero impedirá la penetración por debajo de la restauración de los microorganismos patógenos, las toxinas, los líquidos orales y los residuos de alimentos, que comprometen la eficacia y además causan daños a la pulpa [Downer y otros, 1999]. Por último, para impedir la inflamación de la pulpa de ser causada por la toxicidad intrínseca del material o de sus constituyentes, un nuevo compuesto deben someterse necesariamente a la validación biológica antes de la comercialización y el uso clínico.

60

Los materiales citados anteriormente tienen muchas limitaciones y efectos adversos.

65

Las resinas compuestas se introdujeron recientemente. Este nombre se refiere a materiales formados por la combinación de un polímerosintético con partículas de cerámica inorgánica. El polímero forma la matriz del material

compuesto en la que se dispersan las partículas inorgánicas que actúan como fortalecedor (rellenador). Las dos sustancias se combinan químicamente debido a la acción de un agente de unión adecuado (o agente aglomerante) que se aplica a las superficies de las partículas de relleno. La presencia simultánea de la matriz y el relleno genera un material con mejores características que los constituyentes individuales.

La fase orgánica de la mayoría de los materiales compuestos en el mercado actualmente, consiste en el compuesto químico sintetizado por Bowen, conocido como "resina de Bowen". La resina de Bowen consiste en una sucesión de monómeros, cada uno de los cuales se deriva de una reacción de síntesis entre el bisfenol A y dos moléculas de metacrilato de glicidil. El monómero de BIS-GMA forma tres polímeros dimensionalmente entrecruzados por reacción de adición de los grupos metacrílicos; el resultado es una resina con un comportamiento muy diferente a partir de resinas acrílicas modificadas.

El monómero de BIS-GMA es muy viscoso, y por lo tanto, generalmente se diluye con diferentes monómeros u oligómeros con un peso molecular bajo (conocidos como "controladores de viscosidad") a fin de lograr la fluidez adecuada y una mejor incorporación.

Dichos diluyentes son:

- dimetacrilato de trietilenglicol (TEGDMA), el más usado comúnmente;
- dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA);
- dimetacrilato de diuretano (DUEDMA);
- metacrilato de bisfenol A (BIS-GMA);
- metacrilato de metilo (MMA).

Las resinas fluidas sin relleno, comúnmente llamadas resinas de cohesión, que son esenciales para promover la adherencia entre el tejido y el compuesto, normalmente contienen una cantidad mayoritaria del monómero. Los pigmentos inorgánicos diseñados para dar a los materiales los tonos de colores más adecuados se dispersan además en la matriz; ellos incluyen al dióxido de titanio y los óxidos de hierro. En algunos productos, el monómero UEDMA (dimetacrilato de uretano) reemplaza completamente al BIS-GMA, mientras que en otros se asocia con el BIS-GMA y/o el TEGDMA: la ausencia de grupos OH reduce la hidrofilia; los grupos NH deben promover la adhesión a través de la formación de enlaces de hidrógeno. El agente aglomerante mantiene el material resinoso adherido al material inorgánico (enlace matriz -relleno). El método más común es el uso de una base adhesiva orgánica de silicio llamada silano, con la que se recubren las partículas inorgánicas, para hacer un "puente" entre la matriz y el relleno. Las cantidades pequeñas del aglomerante son suficientes en condiciones ideales, tales como soluciones acuosas que contienen de 0,025 a 2% de silano, para revestir las partículas del relleno con el fin de hacer una red de polisiloxano continua que protege al relleno de la penetración del agua y asegura la distribución equitativa de las tensiones mecánicas entre la matriz y el relleno inorgánico. Sin embargo, se ha observado que el silano frecuentemente no forma una película uniforme, y esto ofrece un punto de entrada para las moléculas pequeñas de agua que atacan la superficie del relleno que no está completamente recubierto por moléculas de silano, lo que provoca una reducción en la resistencia global del compuesto. El agente de cohesión más ampliamente usado es el metacriloxipropiltrimetoxisilano.

La fase inorgánica del compuesto está formada por partículas minerales diminutas incorporadas en la matriz resinosa. El material relleno de las resinas dentales compuestas se representa actualmente por vidrio de bario, vidrio de cuarzo y sílice pirogénica en la gran mayoría de los casos. Los materiales vítreos se prefieren en vista de su transparencia, que facilita la difusión de la luz, y debido a la posibilidad de crear nuevas formulaciones, que pueden hacer el compuesto radio-opaco o contener fluoruro, por ejemplo, para que el material realice una acción protectora para el tejido dental y el hueso.

Técnica anterior más cercana

La solicitud de patente WO 2008/147366 da a conocer compuestos de restauración dental sintéticos que tienen características autocurativas. Los compuestos comprenden una matriz polimérica en donde las microesferas que encapsulan un monómero se dispersan. Un catalizador está presente en el compuesto para polimerizar el monómero encapsulado cuando una fractura rompe las microesferas. Los compuestos pueden contener además al menos dos microesferas: una microesfera que encapsula un polímero con un sitio de curado junto con un agente de entrecruzamiento; y una segunda microesfera que encapsula un catalizador de polimerización. Los agentes de entrecruzamiento pueden ser catalizadores orgánicos de estaño, compuestos de platino y siloxanos con funcionalidad de hidruro.

Los compuestos del documento WO 2008/147366 presentan varios inconvenientes. En todos los ejemplos informados en este documento, los elementos responsables para el efecto de autocuración son microcápsulas rellenas de dicitopentadieno (DCPD) y polvos del catalizador de Grubbs dispersado en la matriz. Estos constituyentes presentan inconvenientes que hacen el producto inadecuado para las aplicaciones médicas y especialmente las dentales:

- a) el color oscuro dado a la resina por los polvos del catalizador (catalizador de Grubbs). Estos complejos de rutenio dan a la resina un color muy oscuro (púrpura-marrón);
- b) el monómero particular elegido como agente de autocuración es una olefina cíclica que presenta dificultades considerables debido al hecho de que aún las cantidades extremadamente pequeñas (que podrían entrar en contacto con las membranas mucosas orgánicas) son dañinas y tienen además un olor persistente muy desagradable, penetrante, (el mismo inconveniente se presenta el norborneno y todos los derivados de estos);

Los agentes de entrecruzamiento basados en estaño o platino son conocidos por ser compuestos tóxicos y que no son seguros para aplicaciones dentales. Particularmente, las microesferas rellenas de octoato de estaño (ejemplo 24 del documento WO 2008/147366) son extremadamente dañinas para la salud, especialmente debido a la irritación grave que puede causar a las vías respiratorias, los ojos y la piel, y sus efectos teratogénicos.

Además, la función de autocuración de los materiales descritos en el documento WO 2008/147366 no está asociada con una función activa de liberación del constituyente.

Resumen de la invención

Esta invención se relaciona con un material biomédico que presenta funciones adicionales a las descritas; dichas funciones dan al material una capacidad autocurativa y la posibilidad de incorporar ingredientes activos a través de la liberación lenta, en concentraciones óptimas y subóptimas en relación con la obtención de una actividad farmacológica, en la etapa de su aplicación y su uso.

Por lo tanto, un aspecto de esta invención es un material compuesto autocurativo para aplicaciones biomédicas que comprenden una matriz de polímero que contiene un sistema de autoreparación que consiste en microesferas o nanoesferas de un relleno de material de polímero con un agente de curado oligomérico que polimeriza en presencia de un activador adecuado (catalizador o iniciador), disperso en la matriz. Cuando, durante el uso, una fractura se propaga en la matriz del polímero colocada in situ, las microesferas se abren, lo que permite la salida del agente de curado que polimeriza, llenando la cavidad formada por la fractura y así se repara el material.

Otro aspecto de la invención es la incorporación en dicho material compuesto autocurativo de un sistema de fijación y la liberación de ingredientes activos, capaces de modular, por ejemplo suscitar, una respuesta farmacológica sobre las células blanco, que depende de la concentración del ingrediente activo, dicho sistema comprende un constituyente inorgánico que se dispersa en la matriz polimérica del material compuesto autocurativo, y se caracteriza por la capacidad de incorporar ingredientes activos para aplicaciones en el campo médico y dental, y el establecimiento de enlaces fuertes y/o débiles con ellos. Así, se obtiene una mezcla de interpenetración y/o compuesto, con iones o ingredientes activos en forma iónica o molecular que se inserta en la estructura inorgánica. La elección de estos ingredientes, de los cuales depende la aplicación médica y/o dental en cuestión, pueden ser liberados lentamente en el sitio donde la matriz se coloca y donde dicha liberación se lleva a cabo a concentraciones eficaces localmente o subóptimas, que son capaces de restaurar la integridad morfofuncional de la matriz extracelular (por ejemplo, depósito de calcio o iones fluoruro en el componente del estroma celular del hueso o del tejido dental).

Los compuestos farmacológicamente activos tales como agentes anti-inflamatorios, antibióticos o quimioterapéuticos pueden además incorporarse en las micro o nanoesferas y pueden ser liberados después de una fractura o mediante la aplicación de la energía física, tales como las ondas de choque o ultrasonidos.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de dicho material compuesto para hacer materiales protésicos o materiales para la reconstrucción de los tejidos, especialmente los tejidos dentales dañados, en vista de la capacidad de dicho material de mejorar el rendimiento de los materiales rellenos, cementos o resinas actualmente usados para tal fin en la odontología o el campo ortopédico.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a los productos que contienen dicho material compuesto que toman la forma de resinas dentales, cementos o prótesis.

Finalmente, un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de los materiales compuestos para la preservación de muestras biológicas de interés arqueológico, por ejemplo huesos, a fin de evitar la degradación de los mismos.

Descripción de la invención

Esta invención se relaciona con el campo de los materiales compuestos poliméricos con una matriz termoplástica y termoendurecible.

Los polímeros con funciones estructurales en el campo médico y dental (tales como resinas dentales o prótesis) se usan en aplicaciones en donde pueden estar sometidos a grandes tensiones mecánicas que causan daños debido a la formación de grietas finas, aun en las partes más internas de la estructura. Los materiales compuestos que son autocurativos, es decir. Un proceso de reparación, independientemente desarrollado, que restablece la integridad de la

matriz antes de que las grietas puedan propagarse, lo que compromete seriamente la integridad de la estructura, ya se han propuesto en otros campos (tales como materiales estructurales en la industria aeronáutica).

Los materiales compuestos de este tipo se describen en la patente de Estados Unidos-6 518 330. Particularmente, la metátesis de apertura de anillo polvos de catalizadores de reacción, y microcápsulas que contienen un monómero reactivo capaz de polimerizar después de una reacción de metátesis de apertura de anillo y, posteriormente, de entrecruzamiento, se dispersan en la matriz de estos materiales. Así, cuando una grieta se forma en dicho material alcanza una microcápsula, la rompe, causando la liberación de monómero. Cuando el monómero entra en contacto con el catalizador, se polimeriza y después se entrecruza con el fin de llenar la grieta y restaurar la continuidad estructural de la matriz. La patente de la literatura informa que estos materiales compuestos autocurativos muestran que el objetivo se ha logrado mediante una resina termoendurecible diseñada específicamente para su aplicación en la industria aeronáutica, como se informa en las solicitudes de la patente italiana número TO2008A000194 presentada el 13/3/2008 y la patente número TO2008A000723 presentada el 22/10/2008, por la Aeronáutica Alenia. En este caso, el proceso autocurativo implica la presencia en la resina de catalizadores de Grubbs y de Hoveyda, que son sustancias tóxicas frecuentemente dotados de acción genotóxica y protumorigénica.

La inserción de los componentes en los que la función autocurativa se basa en una resina adecuada para su uso como sellador dental y/o cementos para coronas dentales o enchapado, presenta generalmente graves dificultades debido a las propiedades estéticas del material (estos materiales dan a las resinas un color oscuro), la toxicidad, y/o las condiciones de endurecimiento del material, que requieren tratamientos a altas temperaturas (que no es típico de la cavidad oral) y/u operaciones complejas no viables en las condiciones habituales en que se aplican los selladores dentales. Estos problemas han impedido el uso generalizado de estos materiales en odontología.

El propósito de la invención es proporcionar un material compuesto autocurativo para usar en el campo médico y dental, que tiene un mejor rendimiento, especialmente en lo que se refiere a la capacidad de la toxicidad y autocurativa del material en las condiciones en las que dicha actividad autocurativa se realiza (temperatura, humedad, fuerza iónica, pH, tensiones mecánicas, etc.) y puede incorporar un sistema para la liberación de los ingredientes activos.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, este objetivo se logra mediante la dispersión en una matriz polimérica, preferentemente seleccionada de entre las usadas generalmente en el campo dental, de los constituyentes esenciales para dar la resina con propiedades autocurativas. Dichos componentes son (A) micro o nanocápsulas que contienen un agente de curado y (B) un solo componente o un constituyente en una mezcla externa a las microcápsulas, distribuido uniformemente en la matriz polimérica, y capaz de activar el curado y/o la reacción de entrecruzamiento en grietas finas, que surgen después de un daño en las condiciones presentes en la cavidad oral y en la tensión mecánica de la masticación. Los ingredientes farmacológicamente activos pueden estar presentes opcionalmente en las microcápsulas.

En el material compuesto de acuerdo con la invención, las micro o nanocápsulas contienen un agente de curado cuya naturaleza química es fuertemente dependiente de la composición de la matriz de polímero, y especialmente del agente usado para activar el curado.

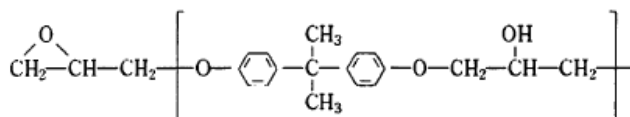
El agente de curado consiste en oligómeros que se entrecruzan cuando entran en contacto con un activador (catalizador o iniciador) de la curación y/o reacción de entrecruzamiento.

El oligómero es un precursor de una resina termoestable que puede pertenecer a diversas clases de materiales, tales como resinas epoxi como éteres de glicidi-fenol, glicidilaminas, éter de diglicidilo de bisfenol A (DGEBA), éter de poliglicidilo de fenol-formaldehído de novolaca, éter poliglicidílico de formaldehído de o-cresol de novolaca, N,N,N',N'-tetraglicidil de metilendianilina, bisfenol A novolaca, triglicidiléter de trifenol-metano, triglicidil de p-aminofenol, carboxilato de 3,4-epoxiclohexilmetil 3,4-epoxiciclohexano.

Un precursor de oligómero de las resinas epoxi, preferentemente un precursor líquido de una resina epóxido basada en bisfenol (BPA), se usa preferentemente como agente de curado.

Dichos precursores contienen una estructura de oxirano que, por contacto con un catalizador o iniciador adecuado, permite la conversión del oligómero hasta un sólido que es insoluble e infusible durante los procesos de autocuración.

Particularmente, el éter diglicidílico de bisfenol A de fórmula I se usó en una modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención:



Fórmula I

en donde $< 2,5$.

Este compuesto constituye un ejemplo no limitante de precursores de resina epóxido que se puede usar de acuerdo con la invención; con precursores de epoxi que tiene un mayor valor de n , es preferible para modular la viscosidad mezclando el oligómero con un diluyente reactivo para permitir que el agente de curado fluya y llene las grietas. Los ejemplos no limitantes de disolventes reactivos que pueden ser usados son: éter diglicidílico de 1,4-butanodiol, éter diglicidílico de neopentilglicol, éter glicidílico de nonilfenol, éter glicidílico de 2-etilhexilo, y éter diglicidílico de dimetanol ciclohexano.

Las micro o nanocápsulas que contienen el agente de curado se pueden sintetizar con una variedad de materiales y diferentes métodos de micro o nanoencapsulación bien conocidos para un experto en la técnica. Los ejemplos no limitantes de materiales con los que las micro o nanocápsulas del relleno de agentes de curado se pueden sintetizar son copolímeros de anhídrido maleico y poliurea-formaldehído, poliuretanos, isocianatos con diaminas y triaminas, y poliamidas, como se informó en la patente de Estados Unidos 6518330.

Las técnicas de microencapsulación o nanoencapsulación que se pueden usar son de curado interfacial, complejo de coacervación y curado in situ. El BPA se encapsuló en el compuesto de acuerdo con la invención, por el proceso de curado in situ con urea formaldehído. Dicho proceso permite que las paredes de las microcápsulas se sintetizen con un espesor tal que se modula la rigidez de la misma en relación con la de la matriz.

Una imagen de las microcápsulas sintetizadas llenas del agente de curado, que tiene un diámetro de unas pocas micras y obtenidas por curado in situ con urea-formaldehído, se muestra en la figura 1 del ejemplo 1. Las dimensiones nanométricas de las microcápsulas se pueden obtener por el control de los parámetros del proceso de un modo adecuado bien conocido para un experto en la técnica.

Los activadores dispersados uniformemente en la matriz polimérica pueden ser catalizadores o iniciadores. Los catalizadores o iniciadores se eligen en base a la naturaleza química del agente de curado; especies catalíticas preferidas son: 2,4,6-tris-dimetilaminometilfenol, trietilendiamina, piperidina N,N -dimetilo, bencildimetilamina, 2-dimetilaminometilfenol y 2-dimetilaminoetanol (DMAE).

Los agentes de entrecruzamiento preferidos son: diaminas aromáticas, aminas alifáticas tales como dietilentriamina, tetraetilenpentamina.

Para el propósito de la invención, el endurecedor elegido debe ser capaz de curar las resinas epoxi (y por consiguiente endurecerlos a través de las reacciones de entrecruzamiento) a baja temperatura, y darles buenas propiedades térmicas y una excelente resistencia mecánica. Este último aspecto es muy importante, ya que, una de las propiedades que debe tener el polímero entrecruzado diseñado para reparar microfracturas en el caso de daños, es la resistencia mecánica y térmica comparable con las de la matriz. Ejemplos de endurecedores y activadores capaces de curar precursores de resinas epóxidos a bajas temperaturas, aun a 20°C (que producen productos reticulados con un valor T_g de entre 60 a 65°C), se administran en la patente de Estados Unidos 6.987.161 B2. Dichos endurecedores y activadores son, por ejemplo, imidazoles, diciandiaminas, o una mezcla de poliamida y aminas terciarias mezclados con polioles, y las mezclas de los estos.

Las muestras de resina autocurativas se prepararon usando diferentes aminas primarias, secundarias y terciarias que incluyen dietilentriamina, tetraetilenpentamina, 2,4,6-tris (dimetilaminometilfenol), trietilendiamina, N,N -dimetil piperidina, bencildimetilamina, 2-dimetilaminometil fenol y 2-dimetilaminoetanol (DMAE). El DMAE se usó como catalizador para la homopolimerización en una modalidad preferida de la invención. La imagen de un corte transversal de la muestra autocurativa con microcápsulas y DMAE distribuidas en la matriz de polímero, se muestra en la Figura 2 del ejemplo 2.

El polímero usado para la matriz puede ser elegido sin ninguna limitación particular, por ejemplo, entre resinas de fenol, amida, epoxi, poliuretano, poliéster insaturado, cianoacrilica, silicona, alquilo, acrílico, policarbonato, poliéster, termoplástica, éster de vinilo, polifluoruro de vinilo y poliolefina.

Particularmente, los siguientes pueden ser usados en el campo dental: 2,2-bis[4-(2-hidroxi-3-metacriloxipropoxi)fenil]propano, (bis-GMA); etoxilato bis-GMA (EBPDMA); 1,6-bis [4-(2-hidroxi-3-metacriloxipropil) fenil] propano, etil 4-(N,N -dimetilamina)benzoato (EDMAB); trietilenglicoldimetacrilato (TEGDMA); 3,4 epoxiciclohexilmetil 3,4 epoxiciclohexanocarboxilato (EPC); 1,6-bis-[2-metacrilolioxietoxicarbonilamino]-2,4,4-trimetilhexano (UDMA); dodecanodiol dimetacrilato (D3BUT); espiro ortocarbonato (SOC); éteres cíclicos; sulfuros de acetales y alilo cíclicos; vinilciclopropano; resinas ramificadas y dendríticas; compómeros: ormoceris; análogos de bis-GMA fluorados.

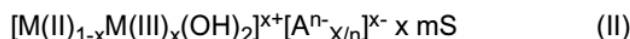
En un aspecto adicional de la invención, el material compuesto de autocuración incorpora un sistema de anclaje de ingredientes activos, que pueden liberarse lentamente con el tiempo. El sistema de anclaje y de liberación de este aspecto particular de la invención se caracteriza en que los ingredientes activos están fijados a un compuesto inorgánico por enlaces fuertes (es decir, enlaces covalentes o iónicos) y/o enlaces débiles (es decir, enlaces van der Waals). El sistema resultante, ingrediente activo/sólido inorgánico, se incorpora después en el material compuesto autocurativo el que se refiere la invención.

Los sistemas de liberación que consisten en una matriz de polímero sin propiedades autocurativas y un componente inorgánico capaces de fijar los constituyentes activos a través de enlaces iónicos se describen en el documento PCT/IT2006/000556.

Para el propósito de esta invención, un ingrediente activo es cualquier sustancia que tiene efectos útiles en el campo de la medicina generalmente y particularmente, en el campo dental. Los ejemplos de ingredientes activos, que se liberan en cantidades farmacológicamente óptimas o subóptimas incluyen iones de calcio, flúor, zinc, fosfato o fosfonato de estroncio, o un ión orgánico con las propiedades requeridas para un uso específico.

Para el propósito de esta invención, los compuestos inorgánicos a los que los ingredientes activos están anclados pueden ser sólidos inorgánicos laminares con propiedades de intercalación (véase el capítulo 1 del Volumen VII de Comprehensive Supramolecular Chemistry, Pergamon Press, Oxford, 1996), especialmente los que tienen una carga negativa en las láminas, contrarrestadas por cationes insertados en la región interlaminar (conocidos como sólidos laminares catiónicos) y los que tienen una carga positiva, con contrapeso por aniones insertados en la región entre capas (llamado sólidos laminares aniónicos) ("interlaminar" y "capa intermedia" se pueden considerar sinónimos). Los ejemplos no limitantes de los primeros son arcillas catiónicas (montmorillonita, vermiculita, fluorohectorita, bentonita) y fosfatos de circonio o de titanio, que son capaces de intercalarse, por medio de un proceso de intercambio de cationes, los ingredientes activos que contienen en la molécula un sitio que se puede convertir en un catión, generalmente, un sitio de amina capaz para dar un catión de amonio cuaternario. Estos últimos incluyen hidrotalcitas sintéticas, además conocidas como arcillas aniónicas o hidróxidos dobles laminares (porque dos cationes están presentes en la capa, por ejemplo, $Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3$), que se pueden intercalar, a través de un proceso de intercambio de aniones, los ingredientes activos con los sitios que pueden proporcionar aniones, típicamente carboxilo, fenol, sulfónico y grupos fosfónicos. Las matrices preferidas para la intercalación de fármacos aniónicos son Mg - Al o Zn - Al hidrotalcitas sintéticas con una relación molar Mg(Zn)/Al en el intervalo de 1,5 a 4, y una capacidad de intercambio de aniones en el intervalo de 2 a 5 mequiv/g.

En el caso de la hidrotalcita, los derivados sólidos laminares de brucita $Mg(OH)_2$ por sustitución de Mg/Al, crean un exceso de carga positiva, separado por los aniones presentes en los túneles (por ejemplo Cl^- o NO_3^-). La carga depende de la extensión de la sustitución de Mg/Al, y se expresa como densidad de carga, lo que determina la capacidad de intercambio de aniones (mequiv/g). La fórmula general de hidrotalcitas sintéticas o hidróxidos dobles laminares se puede escribir como la fórmula (II):



donde M(II) es un metal de valencia (II), preferentemente seleccionado de Mg, Zn, Co, Ni, Mn y Cu; M(III) es un metal de valencia (III), preferentemente seleccionado de Al, Cr, Fe, V y Co; A^{n-} es un anión con una carga negativa n, , que compensa la carga y se selecciona preferentemente de aniones orgánicos Cl^- , NO_3^- , CO_3^{--} , SO_4^{--} ; m es el número de moléculas del disolvente, generalmente agua, cointercalado (S), por el peso fórmula del compuesto. El número de moles x del catión M(III) por el peso fórmula del compuesto, generalmente oscila entre 0,2 y 0,40, y su valor determina la densidad de carga de la capa y la capacidad de intercambio de aniones. El número de moles del disolvente cointercalado, m, es normalmente entre 0 y 2, dependiendo de la naturaleza de A y el grado de intercalación (por ejemplo 0,6 H_2O). Los sistemas en donde una pluralidad de cationes bivalentes (por ejemplo Mg y Cu) o una pluralidad de cationes trivalentes (por ejemplo Al y Cr) están presente en el intervalo de x, se clasifican, considerados siempre, como compuestos similares a hidrotalcita. Del mismo modo, para el propósito de esta invención, el hidróxido doble de fórmula $Al_2Li(OH)_2A^{n-}_{1/n}$ está clasificado como un compuesto inorgánico laminar.

Los compuestos inorgánicos sin carga son zeolitas, bohemitas y alcóxidos silanos, que puede dar lugar a estructuras cíclicas y cúbicas Si-O-Si (POSS). Por último, se consideran las formas alotrópicas del carbono, tales como fullerenos y nanotubos de carbono (de pared simple, doble o múltiple, funcionalizados y no funcionalizados).

Se observa sorprendentemente, que la incorporación del compuesto inorgánico de acuerdo con este aspecto de la invención en la resina de polímero con características autocurativas, mejora sus propiedades mecánicas (por ejemplo, módulo de elasticidad y energía de rotura), propiedades térmicas (por ejemplo, aumento de la temperatura de transición vítrea y la temperatura de descomposición térmica) y la permeabilidad a líquidos, gases y vapores, por consiguiente permite la fabricación de productos con un alto módulo mecánico y buena tenacidad. En el caso de las resinas, existe un aumento sorprendente en la temperatura de transición vítrea, T_g , lo que indica un mejor entrecruzamiento cuando el compuesto inorgánico está presente.

Los ingredientes activos pueden ser: iones fluoruro, iones calcio, difosfonatos, fosfatos y otros elegidos como requeridos. La liberación de los constituyentes activos se puede modular en un amplio intervalo, en lo que respecta tanto a la cantidad de ingredientes activos fijos en el compuesto inorgánico y los liberados en tiempos variables. Además, el método de fijación, con un enlace fuerte y/o débil, permite la liberación del ingrediente activo sólo a través

de los procesos de desintercalación, la cinética de los cuales dependen de los parámetros físico-químicos de la solución de contacto (por ejemplo, la fuerza iónica de la solución, el pH, la temperatura, etc). Este es por consiguiente, un sistema de anclaje de los ingredientes activos que puede ser liberado si es necesario, pero sólo en presencia de determinados entornos interactivos. Por lo tanto, la liberación se puede modular en un amplio intervalo de situaciones, y es adaptable a requisitos específicos.

El método para la preparación del sistema de liberación es un proceso de múltiples etapas que implica la preparación de una pre-mezcla que comprende el sólido inorgánico laminar y el ingrediente activo. La pre-mezcla, preferentemente en forma de micro y nanopartículas, se mezcla después con los precursores de la matriz del polímero de acuerdo con las técnicas conocidas. En algunos casos, el ingrediente activo ya está presente en el compuesto laminar que existe en la naturaleza (por ejemplo, bentonita cálcica, que contiene iones de calcio).

El compuesto de intercalación se puede caracterizar por mediciones de termogravimetría, que suministran la cantidad del residuo inorgánico después de la descomposición térmica a 800°C (la cantidad del ingrediente activo presente en la mezcla se obtiene por sustracción), y el análisis de difracción de rayos X, lo que demuestra la intercalación de la molécula activa.

La elección del sólido inorgánico depende de la matriz del polímero con características de autocuración, y por encima de todo del tipo de molécula activa. Cuando la molécula orgánica se ha elegido, los parámetros que se pueden variar se relacionan con el tipo de sólido inorgánico laminar. Los sólidos con una carga negativa de las láminas (arcillas esmécticas, y fosfatos laminares Zr(Ti) se usarán para ingredientes activos catiónicos, y los sólidos con una carga laminar positiva (hidrotalcita natural o sintético) se usarán para ingredientes activos aniónicos. Los dos tipos de sólido están presentes en la forma de un polvo microcristalino con dimensiones que pueden variar, típicamente en un intervalo de aproximadamente 0,01-100 µm o 1-50 µm, y preferentemente 0,1-10 µm o 30-50 µm.

Los parámetros que deben tenerse en cuenta en la preparación del sistema de anclaje y de liberación controlada de acuerdo con este aspecto de la invención son:

- 1) Tipo del precursor del sistema de polímero de autocuración;
- 2) La concentración del compuesto de intercalación en la matriz polimérica autocurativa. Dicha concentración puede variar favorablemente entre 0,1% y 40% en peso de sustancia inorgánica que contiene la molécula activa;
- 3) el tipo de proceso de incorporación, las condiciones de los cuales son elegidos por un experto en la técnica de acuerdo con su conocimiento.

Cuando se obtiene el sistema de liberación de acuerdo con la invención, y se incorpora en el precursor de la resina autocurativa, el precursor se puede someter a procesos de entrecruzamiento (por ejemplo, foto-entrecruzamiento) para obtener los productos para el uso final.

Los parámetros, en los que la cinética de liberación de los ingredientes activos dependen, en cantidades determinadas en base a la necesidad biológica, se pueden modular y controlar en un amplio intervalo, y con las indicaciones dadas en el texto y su propia habilidad, un experto en la técnica será capaz de encontrar las mejores condiciones de aplicación de la invención.

Generalmente, los aspectos a evaluar son:

- 1) tipo de ingrediente activo;
- 2) tipo de material inorgánico al que el ingrediente activo está anclado, por medio de enlaces fuertes (covalente, iónico) o enlaces débiles;
- 3) concentración de las especies activas ancladas al compuesto inorgánico;
- 4) tipo de resina autocurativa o matriz del polímero;
- 5) concentración del complejo (las especies activas inorgánicas) en la matriz polimérica autocurativa.

Por lo tanto, es evidente que por la elección apropiadamente y el control de los parámetros descritos, puede ser fabricados los productos adecuados para numerosas aplicaciones en el campo de la cirugía dental reconstructiva.

Además, en dependencia de los porcentajes del laminar sólido presente en el mismo, el sistema de acuerdo con la invención adquiere propiedades mecánicas inesperadas (aumento de la compresión, la temperatura y la resistencia a la tracción, aumento de la moldeabilidad, incluso de formas complejas). Las características físicas mejoradas de la invención, además permiten que los productos en capas concéntricas a obtener, que debido a su superficie y el grosor y la concentración de sólidos laminares, sean capaces de anclar y permitir la liberación a diferentes tiempos.

Típicamente, el sistema de fijación y liberación de este aspecto de la invención comprende aproximadamente 50-99% en peso de la resina (i), preferentemente aproximadamente 50-80% o 60-90%, con mayor preferencia aproximadamente 80-90% o 80-99%; el componente inorgánico (ii) que contiene el componente activo interpenetrados y/o absorbido en la

superficie está presente en una cantidad de entre aproximadamente 1-40% en peso, preferentemente aproximadamente 10-20% o 10-40%, y con mayor preferencia aproximadamente 10-20% o 20-1%.

La cantidad de ión o ingrediente activo en comparación con el constituyente inorgánico está dada preferentemente por la siguiente expresión:

$$\text{Load(g/g)} = \alpha \times \text{MW}/(\text{FW} + \alpha \times \text{MW})$$

donde alfa es el grado de interpenetración, definido como el número de moles del ingrediente activo interpenetrados y/o absorbidos por 1 mol del componente inorgánico, MW es el peso molecular (g/mol) del ingrediente activo, y FW es el peso fórmula (g/mol) del componente inorgánico sin incluir el ingrediente activo. El ingrediente activo (iii) está presente preferentemente en la cantidad aproximadamente entre 1-50% en peso, con mayor preferencia aproximadamente 20-50%, aún con mayor preferencia aproximadamente 40-50% en comparación con el constituyente inorgánico. Este porcentaje se asocia de forma natural con el peso molecular del ión o ingrediente activo.

En una modalidad, en particular de este aspecto de la invención, el sistema de fijación de los iones o ingredientes activos es organizado al menos en dos o más partes mixtas, en los que las partes individuales comprenden compuestos de interpenetración y diferentes ingredientes activos. Dicho sistema permite un número de ingredientes activos que se fijan al mismo tiempo, para realizar diferentes funciones.

Otro aspecto de la invención es el uso del material compuesto autocurativo de acuerdo con la invención que contiene opcionalmente el ión y el sistema de fijación del ingrediente activo, para confeccionar resinas para aplicaciones en la medicina, y especialmente el campo dental.

Otro aspecto de la invención son los productos fabricados de o recubierto con una sola o varias capas de recubrimiento del material compuesto autocurativo de acuerdo con la invención, que contiene opcionalmente el sistema de anclaje y liberación.

Otro aspecto de la presente invención es la encapsulación en micro y/o nanocápsulas de moléculas farmacológicamente activas, tales como por ejemplo, factores de crecimiento, agentes anti-inflamatorios, antibióticos, fungicidas, agentes antimicrobianos, agentes anti-fibrinolíticos, agentes quimioterapéuticos y bioterapéuticos. La liberación de estos productos puede ocurrir al mismo tiempo del proceso de fractura o puede ser inducida por agentes físicos tales como ultrasonidos u ondas de choque.

Los aspectos adicionales se pondrán de manifiesto a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

Ejemplo 1

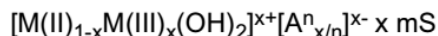
Se prepararon microcápsulas que consistieron de poli urea formaldehído que contienen el precursor de la resina epoxi por curado in situ en una emulsión agua-aceite. 400 mL de agua desionizada y 100 mL de una solución acuosa de un copolímero de EMA se mezclaron en un vaso de 2L a temperatura ambiente (25°C). 10 gramos de urea, 1,0 g de cloruro de amonio y 1,0 g de resorcinol se disolvieron en la solución bajo agitación. El pH se aumentó desde 2,6 hasta 3,5 mediante la adición de NaOH y HCl gota a gota. Un flujo lento del oligómero de epoxi de 120 mL, se añadió para formar una emulsión, y se estabilizó durante 10 minutos. Después de la estabilización, se añadieron 25 g de una solución acuosa del formaldehído. La emulsión se calentó a una velocidad de 1°C por minuto hasta 55°C. Después de 4 horas de agitación continua el calentamiento se apagó y la mezcla se enfrió. La suspensión de microcápsulas se separó bajo vacío, y las microcápsulas se lavaron y se secaron durante 48 horas. La imagen de SEM de las microcápsulas obtenidas se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 2

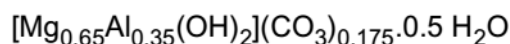
6 gramos de bis GMA (que contiene 10% de DMAE como activador de la homopolimerización y/o una diamina aromática primaria para el entrecruzamiento de la epoxi) se mezclaron con 600 mg de las microcápsulas previamente preparadas. Muestras circulares y rectangulares fueron fotopolimerizadas al exponerlas a la luz en el espectro visible. Estas muestras se fracturaron y se sometieron al análisis de microscopía electrónica de barrido, después de la metalización. La Figura 2 muestra la imagen SEM de una sección transversal de una de estas muestras. La imagen muestra claramente la presencia de las microcápsulas, en parte, todavía intactas.

Ejemplo 3

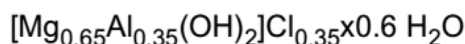
La urea sólida se añadió a una solución de cloruros metálicos 0,5 mol/dm³, que tiene una fracción molar M(III)/ [M(III) + M(II)] que asciende a 0,33, hasta que la proporción molar de urea/[M(II) + M(III)] alcanzó el valor de 3,3. La solución clara se calentó, bajo agitación, a temperaturas entre 60 y 100°C. Todos los materiales recogidos mostraron difractogramas de rayos X típica de compuestos que pertenecen a la familia de la hidrotalcita (HTLC), cuya fórmula general se puede escribir como



donde M(II) puede ser Mg, Zn, Co, Ni, Mn, etc.; M(III) puede ser Al, Cr, Fe, V, Co, etc.; An- es el anión que compensa la carga y pueden ser aniones orgánicos Cl-, NO₃-, CO₃--, SO₄--, etc.; m es el número de moléculas del disolvente (S) cointercalado, por el peso fórmula del compuesto. El número de moles x de catión M(III) por el peso fórmula del compuesto generalmente oscila entre 0,2 y 0,33, y su valor determina la densidad de la carga de la capa. En el caso del presente ejemplo, se obtuvo un compuesto de fórmula:



se determinó por análisis elemental (muestra A). La suspensión se tituló con HCl 0.1M en una solución de NaCl 0,1 M en un pH estacionario, y se mantuvo bajo agitación durante 24 horas. Después se centrifugó, y el sólido húmedo se lavó tres veces con agua destilada y descarbonatada, después se secó en una estufa. El sólido cristalino se analizó por rayos X para comprobar que había tenido lugar el cambio entre el ión carbonato y el ión cloruro. El análisis elemental demostró que el compuesto obtenido (muestra B) fue el siguiente:



Para obtener la forma de nitrato, la muestra B se suspendió en una solución de NaNO₃ 0,5 M durante 24 horas. El sólido recuperado se lavó tres veces con agua desionizada y descarbonatada, y se secó en una solución saturada de NaCl (humedad relativa, R.H., 75%). El compuesto obtenido tiene la fórmula $[Mg_{0.65}Al_{0.35}(OH)_2](NO_3)_{0.35} \cdot 0.68 H_2O$ (muestra C).

Ejemplo 4

La muestra C obtenida en el ejemplo 3 se suspendió en una solución de NaF 0,25 M en agua descarbonatada, por dos días bajo flujo de nitrógeno, con agitación a temperatura ambiente. El sólido recuperado se filtró, se lavó tres veces con agua descarbonatada, y se secó sobre una solución saturada de NaCl (humedad relativa, R.H., 75%). el compuesto obtenido tiene la fórmula $[Mg_{0.65}Al_{0.35}(OH)_2](F)_{0.35} \cdot 0.7 H_2O$ (muestra D).

Ejemplo 5

La muestra D obtenida en el ejemplo 4 se mezcló a concentraciones de 0,7%, 5%, 10% y 20% p/p con la resina BisGMA (RK) cargada con microcápsulas (ver ejemplo 2); el compuesto obtenido después se curó por fotopolimerización. Las muestras se denominaron RKFx, donde x es el porcentaje por peso de la muestra D en la resina RK.

Ejemplo 6

El estudio de las propiedades mecánicas en un amplio intervalo de temperaturas demostró que los valores del módulo de elasticidad de las resinas que contienen el sólido inorgánico fluorado y las microcápsulas (RKFx) aumentaron en comparación con la resina como es (RK) (Figura 3). Este aumento, que fue evidente después de la temperatura de transición vítrea, se observó a diferentes temperaturas y con diferentes composiciones (Figura 4).

Ejemplo 7

La resina se suspendió en solución salina y la liberación del ingrediente activo se controló con el tiempo.

Se observó un fenómeno importante que constituye una ventaja adicional del sistema de acuerdo con la invención: el anclaje de la molécula activa al compuesto laminar inorgánico permitió una liberación más lenta. Esto hace el sistema mucho más eficiente de acuerdo con la invención. La Figura 5, como un ejemplo, muestra la liberación del ión fluoruro en varias concentraciones iniciales en la resina.

A continuación, exponemos los resultados de un estudio diseñado para evaluar la respuesta in vitro de los materiales a los que esta invención se refiere, a las células osteoblastos de la línea (MC3T3-E1) en el caso de los materiales cargados de calcio (RKC), y las células de odontoblastos de la línea (MDPC-23) en el caso de los materiales cargados con fluoruro (RKF). Las células se cultivaron en medio α modificado, con la adición de suero bovino al 10%, 100 Unidades/mL de antibióticos (penicilina/estreptomicina), ácido ascórbico (50 mg/mL) y β -glicerofosfato de sodio (2mM). Las células, cultivadas en ausencia (control) y presencia de los materiales a los que se refiere esta invención, se examinaron después de 7 días (confluencia) y 14 días (mineralización). El efecto citotóxico (prueba MTT) y el grado de diferenciación (actividad de fosfatasa alcalina ALP y colágeno I) se evaluaron en presencia de los materiales a los que se refiere esta invención. Los datos en relación con el estudio llevado a cabo se muestran en las Figuras 6 y 7.

Los resultados demuestran la ausencia de efectos citotóxicos de los materiales ensayados, en comparación con el control.

Actividad de la fosfatasa alcalina (ALP) y el contenido de colágeno

5

Las proteínas totales se extrajeron y se recogieron por centrifugación y el precipitado obtenido se resuspendió en 0,5 mL de ácido acético. El colágeno sintetizado se midió usando el "Ensayo Colágeno Sircol", y la cantidad se leyó en un espectrofotómetro a 540 nm. La actividad de la fosfatasa alcalina se evaluó por el "reactivo ALP20" de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Ambos valores se normalizaron en relación con el ADN total. Los resultados se muestran en las Figuras 8 y 9, mientras que el contenido total del colágeno se muestra en las Figuras 10 y 11.

10

Los resultados indican que tanto el calcio en las células MC3T3-E1 y el flúor en las células MDPC-23 tienen un efecto estimulante sobre las actividades de la fosfatasa alcalina y la producción de colágeno tipo I, marcadores típicos de la diferenciación celular para ambas líneas usadas.

15

Reivindicaciones

1. Material compuesto autocurativo que comprende:

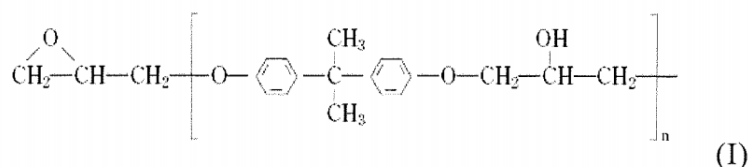
- a) una matriz polimérica;
- b) microcápsulas o nanocápsulas que contienen un agente de polimerización, dichas microcápsulas o nanocápsulas se dispersan dentro de dicha matriz polimérica;
- c) un agente disperso dentro de dicha matriz polimérica y adecuado para activar la polimerización o el entrecruzamiento de dicho agente de polimerización, en donde dicho agente que se dispersa dentro de la matriz polimérica es un catalizador o un iniciador seleccionado entre dietilentriamina, tetraetilenpentamina, 2,4,6-tris-dimetilaminometilfenol, trietildiamina, piperidina N,N-dimetilo, bencildimetilamina, 2-dimetilaminometilfenol y 2-dimetilaminoetanol,

caracterizado porque el agente de polimerización es un precursor de oligómero de una resina termoestable seleccionado entre éteres glicidil-fenol, glicidilaminas, éter diglicídico de bisfenol A., éter de poliglicídico de fenol-formaldehído novolaca, éter poliglicídico de o-cresol formaldehído novolaca, N,N,N',N'-tetraglicidil metilendianilina, bisfenol A novolaca, triglicidiléter de trifenol-metano, triglicidil p-aminofenol y carboxilato de 3,4-epoxyciclohexilmetil 3,4-epoxyciclohexano, para su uso en aplicaciones dentales.

2. Un material compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la matriz polimérica se selecciona de resinas del grupo de resinas fenólica; amídica; epoxi; poliuretano; poliéster insaturado; cianoacrilica; silicona; alquímica; acrílica; policarbonato; poliéster termoplástico; éster de vinilo; polifluoruro de vinilo; poliolefina.

3. Un material compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la matriz polimérica se selecciona entre aquellas que se emplean generalmente en el campo odontológico, en particular, la matriz polimérica obtenida por polimerización de 2,2-bis[4-(2-hidroxi-3-metacriloxipropoxi)fenil]propano, (bis-GMA); etoxilato de bis-GMA (EBPDMA); 1,6-bis [4-(2-hidroxi-3-metacriloxipropil) fenil] propano; etil 4-(N,N-dimetilamina)benzoato (EDMAB); trietilenglicoldimetacrilato (TEGDMA); 3,4 epoxyciclohexilmetil 3,4 epoxyciclohexanocarboxilato (EPC); 1,6-bis-[2-metacriloloxietoxycarbonilamino]-2,4,4-trimetilhexano (UDMA); dodecanodiol dimetacrilato (D3MA); espiro ortocarbonato (SOC); éteres cíclicos; y sulfuros de acetales y de alilo cíclicos; vinilciclopropano; resinas ramificadas y dendríticas; compómeros: ormoceres; análogos de bisBis-GMA fluorados.

4. Un material compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el oligómero es el diglicidiléter de bisfenol A que tiene la siguiente Fórmula I:



en donde n es menor que 2,5.

5. Un material compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde, el agente de polimerización está en mezcla con un diluyente reactivos seleccionados de éter diglicídico 1,4-butanodiol, éter diglicídico de neopentilglicol, éter glicídico de nonilfenol, éter glicídico de 2-etilhexilo, y éter diglicídico de dimetanol ciclohexano.

6. Un material compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde, las microcápsulas o nanocápsulas se fabrican de copolímeros de anhídrido maleico y poliurea-formaldehído; poliuretanos; isocianatos con diaminas y triaminas; poliamidas.

7. Un material compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde, las microcápsulas o nanocápsulas, contienen además compuestos farmacológicamente activos.

8. Un material compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en donde, los compuestos farmacológicamente activos se seleccionan de entre agentes antiinflamatorios, antibióticos o quimioterapéuticos.

9. Un material compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un compuesto inorgánico dispersado dentro de la matriz polimérica y es capaz de unirse a un principio activo o a un ión inorgánico.

- 10. Un material compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en donde, el compuesto inorgánico es un sólido laminar capaz de intercalar y que tiene una carga positiva o negativa en las láminas, dicha carga está contrarrestada por aniones inorgánicos y cationes inorgánicos, preferentemente por el ión calcio y por el ión fluoruro, respectivamente.
- 5 11. Un material compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso odontológico, particularmente para la preparación de prótesis y cementos dentales y para la reconstrucción de los tejidos, particularmente tejidos dentales dañados.
- 10 12. Uso del material compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de prótesis dentales o cementos.

Figura 1

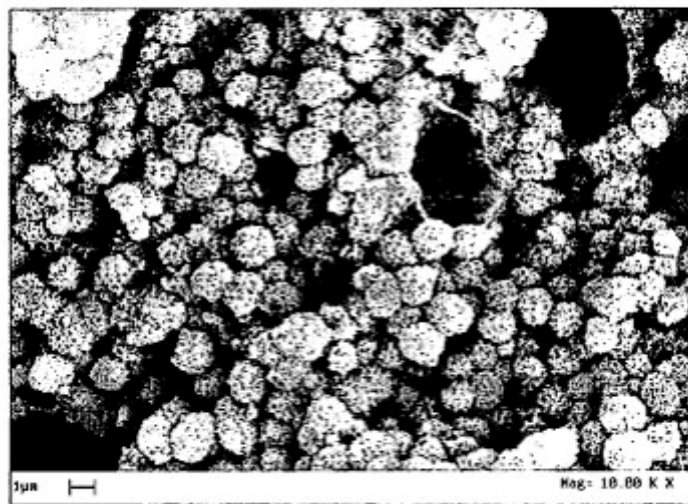


Figura 2

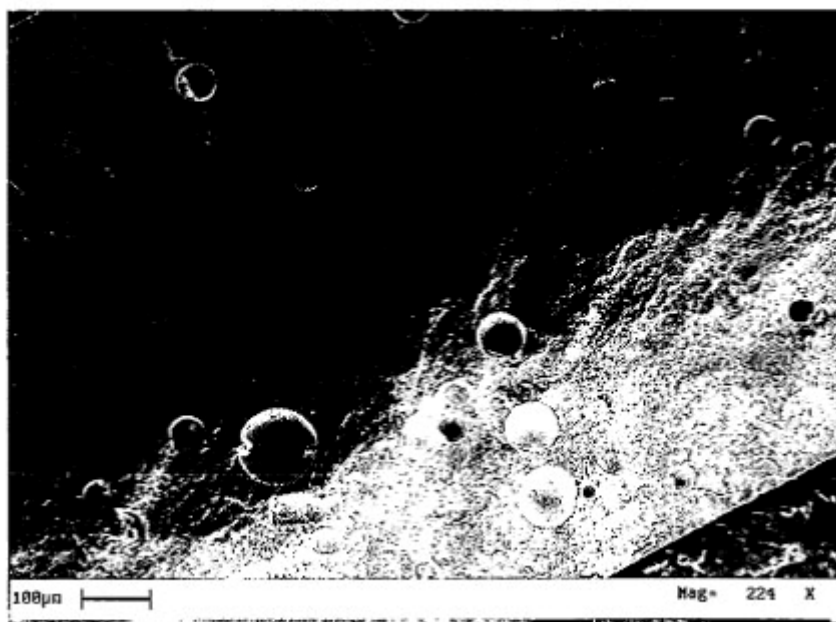


Figura 3

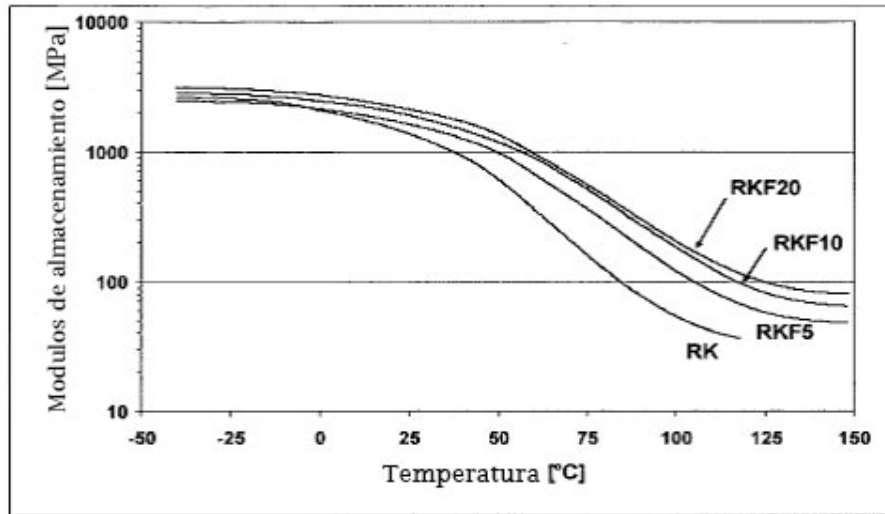


Figura 4

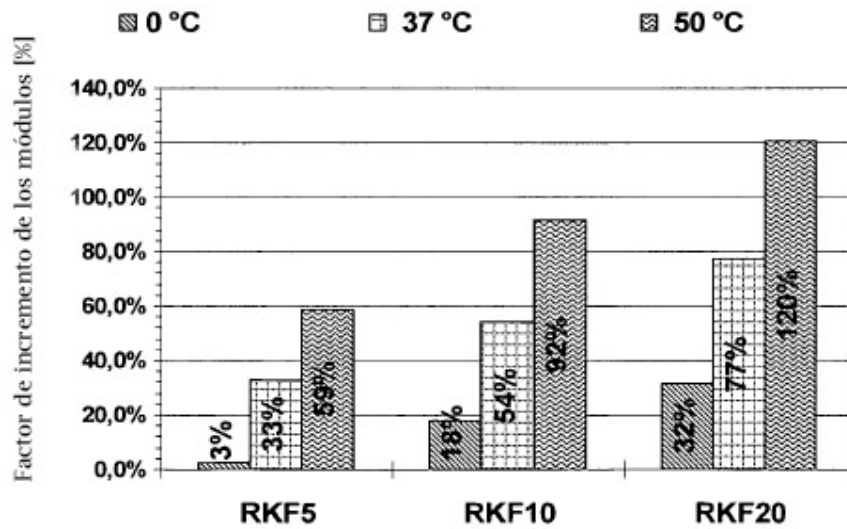


Figura 5

Liberación del ión fluoruro de RKF0,7 - RKF5- RKF10 - RKF20

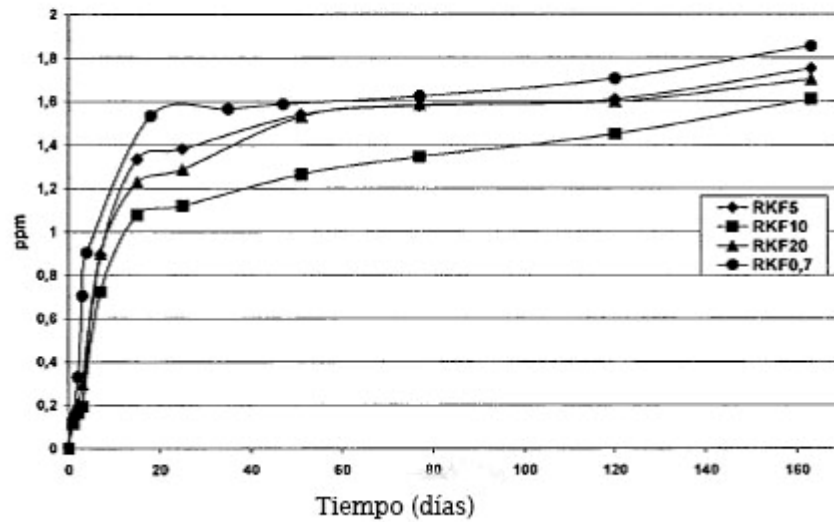


Figura 6

Prueba MTT
MC3T3-E1

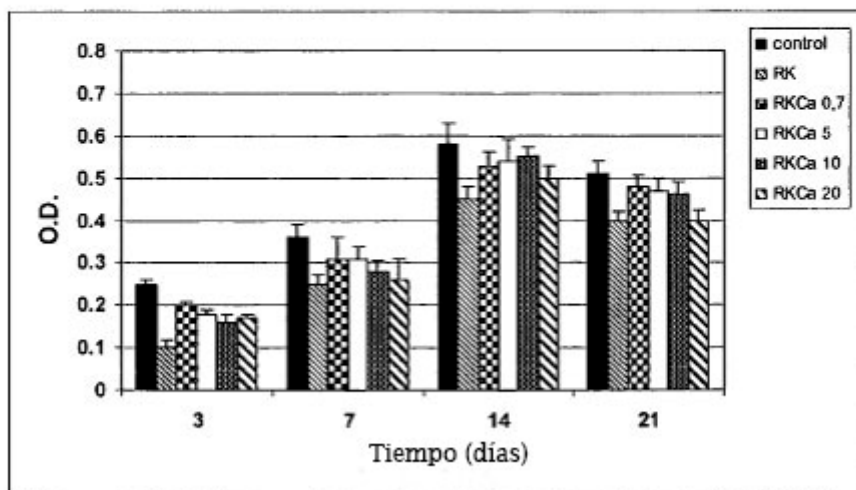


Figura 7

Prueba MTT
MDPC-23

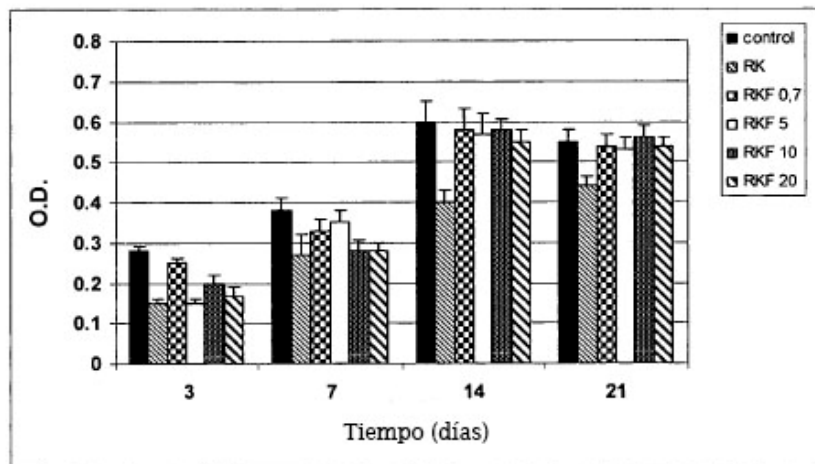


Figura 8

MC3T3-E1

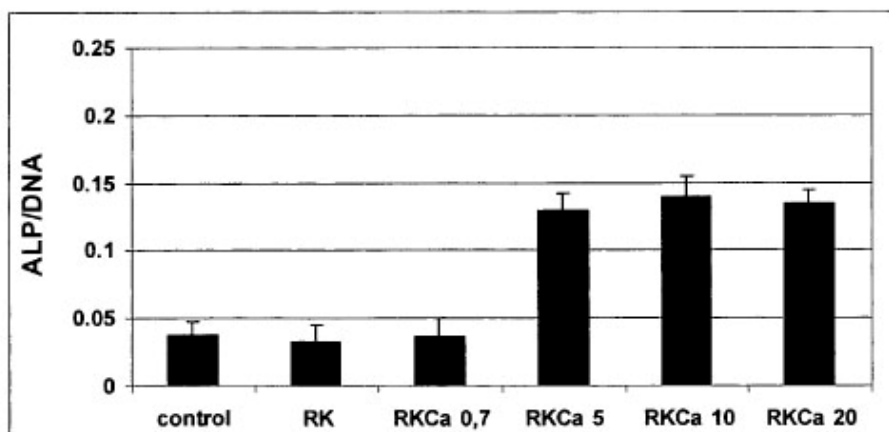


Figura 9

MDPC-23

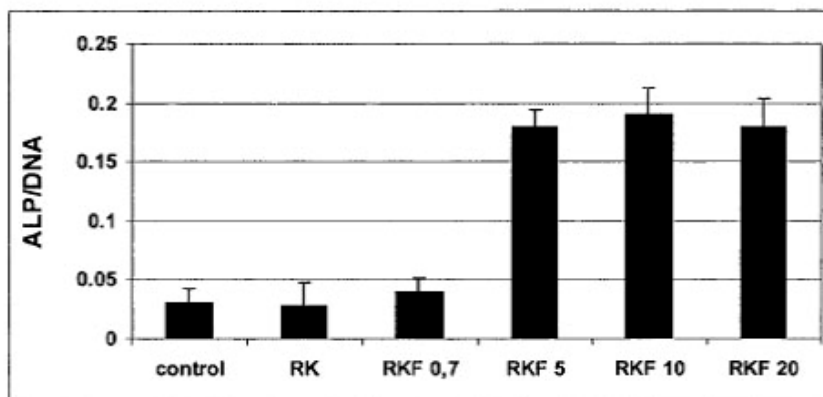


Figura 10

MC3T3-E1

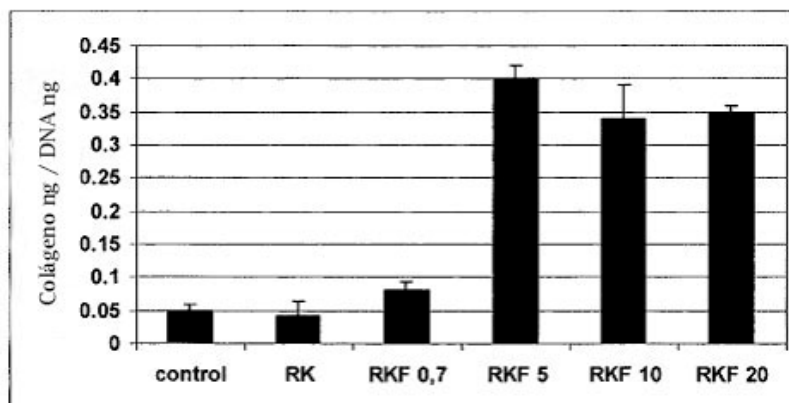


Figura 11

MDPC-23

