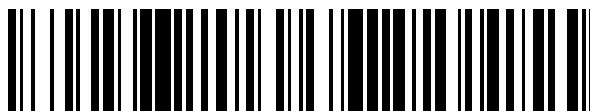


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 705**

51 Int. Cl.:

A61K 6/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2013** **E 13152691 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018** **EP 2620136**

54 Título: **Hidrogel adhesivo para dentaduras postizas con pegado en seco**

30 Prioridad:

26.01.2012 US 201213359202

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

25.06.2018

73 Titular/es:

**COMBE INCORPORATED (100.0%)
1101 Westchester Avenue
White Plains, NY 10604, US**

72 Inventor/es:

BORJA, MICHAEL J.

74 Agente/Representante:

GARCÍA PEIRO, Ana Adela

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 673 705 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

Hidrogel adhesivo para dentaduras postizas con pegado en seco.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones dentales basadas en mezclas de constituyentes particulares, y al proceso de fabricación de tales composiciones, en particular a formulaciones y procesos para fabricar adhesivos para dentadura postiza.

Antecedentes de la invención

- 10 Los adhesivos para dentadura postiza se usan para ayudar a la capacidad de una dentadura postiza a adherirse a las encías. Los adhesivos para dentadura postiza se caracterizan típicamente como contribuyentes a una función adhesiva una vez expuestos a la humedad de la boca de una persona, y a disolverse en la boca con el transcurso de un día.

- 15 Una alternativa convencional consiste en proporcionar un material adhesivo fabricado con una resina en forma de polvo o de pasta, que puede ser tanto natural como sintética. Cada vez que un usuario necesita aplicar una dentadura postiza a la encía, el usuario extrae la cantidad necesaria de un material estabilizante de base para la dentadura postiza desde un tubo en el caso de un polvo o una pasta. Los adhesivos convencionales para dentadura postiza en forma de pastas y de polvos son altamente hidrofílicos y absorben fácilmente humedad formando un gel adhesivo. Un ejemplo es el de los adhesivos convencionales para dentadura postiza a base de Gantrez, los cuales se aplican a la dentadura postiza y se activan mediante la saliva cuando la dentadura ha sido introducida primero en la boca. Estas pastas y polvos pueden ser problemáticos para los usuarios de dentaduras postizas. Una vez insertada, se aplica fuerza a la dentadura postiza con el fin de expandir la pasta o el polvo y asegurar un ajuste perfecto de la dentadura postiza con las encías. La fuerza de aplicación provocará que las encías desplacen la pasta o el gel que se forma, y estos adhesivos típicamente rezumarán o chorrearán por el lateral de la dentadura postiza. Esto se conoce como exudado primario y es considerado como desagradable por muchos usuarios de dentaduras postizas. Las pastas y los polvos pueden ser difíciles de usar debido a que requieren que el portador de la dentadura postiza se asegure de que la pasta o el polvo se ha aplicado uniformemente y en la cantidad correcta. Tipos similares y otros tipos de recubrimientos o adhesivos blandos para dentadura postiza han sido divulgados en las Patentes U.S. núm. 5.061.182, 5.075.107, 5.436.283 y 5.513.968.

- 20 Una alternativa para resolver los problemas de los adhesivos convencionales para dentadura postiza consiste en proporcionar un recubrimiento con propiedades mucoadhesivas. La Patente U.S. núm. 7.312.256 intenta resolver deficiencias conocidas en el estado de la técnica proporcionando un recubrimiento de dentadura postiza con un componente de polímero hidrofóbico, tal como polietil metacrilato, un copolímero esterificado de metil vinil éter y anhídrido maleico, polivinil acetato que impide que el recubrimiento absorba humedad, un componente plastificante tal como glicerol triacetato, un componente adhesivo tal como carboximetilcelulosa de sodio o un óxido de polietileno.

- 25 Otra alternativa, divulgada en las Patentes U.S. núm. 6.583.225, 6.706.817 y 7.288.597, consiste en formar un hidrogel mediante reacción de reticulación entre un polímero ácido, en particular copolímeros de anhídrido maleico o de ácido maleico, y un comonomero, por ejemplo un alquilviniléter, con un agente de reticulación adecuado, tal como glicerol, en presencia de un catalizador de esterificación o de amidización, tal como ácido sulfúrico. El hidrogel divulgado es un hidrogel reticulado de éster y/o amida/imida, enlazado covalentemente, que es extremadamente hinchable en presencia de humedad. Este hidrogel deberá ser pegajoso en estado no hinchado, pero la pegajosidad disminuye según se incrementa el hinchado. Un producto de ese tipo podría no funcionar de manera eficaz como adhesivo para dentadura postiza debido a que cualquier hinchado significativo con la exposición a la saliva podría afectar negativamente a la adhesión y a la mordida. Como resultado, podría probablemente necesitarse que una capa o componente adicional de un adhesivo convencional para dentadura postiza tuviera que ser incluido con el hidrogel para asegurar una adhesión apropiada de la dentadura postiza a las encías. El documento US A 2010/298463 discute también composiciones adhesivas a base de agua, pero las composiciones tienen altas concentraciones de polímeros higroscópicos.

- 30 La Patente U.S. núm. 7.008.976 divulga una composición adhesiva para dentadura postiza que comprende sales mezcladas de un copolímero de alquil vinil éter-ácido maleico o anhídrido maleico y/o terpolímero con isobutileno. Aunque se dice que el adhesivo para dentadura postiza tiene una adhesión mejorada, se usa una capa de auto-soporte no adhesiva con el adhesivo para dentadura postiza para mantener la resistencia y proporcionar integridad para el adhesivo en presencia de agua y/o saliva.

- 35 Por lo tanto, a pesar de las tecnologías mencionadas con anterioridad y de muchas otras, existe aún una necesidad de composiciones adhesivas para dentadura postiza que proporcionen una sujeción mejorada. Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un hidrogel con propiedades adhesivas mejoradas para que sirva como

adhesivo para dentadura postiza. Otro objeto consiste en que dicho hidrogel tenga un inicio inmediato o rápido de la acción adhesiva y evite las deficiencias asociadas al exudado primario. Un objeto adicional de la presente invención consiste en que dicho hidrogel tenga una pegajosidad en seco. Todavía un objeto adicional más de la presente invención consiste en proporcionar un adhesivo para dentadura postiza de hidrogel que sea resistente a su disolución durante un período extenso de tiempo en presencia de agua a efectos de proporcionar un adhesivo con una vida útil prolongada para su uso efectivo.

Sumario de la invención

Estos y otros objetos han sido alcanzados mediante la provisión de un hidrogel adhesivo para dentadura postiza que comprende cationes de calcio, zinc, estroncio y férricos, monovalentes y bivalentes, y un agente de pegado basado en polivinilpirrolidona ("PVP"). En una realización preferida, el catión monovalente es sodio y el catión bivalente es calcio, y por lo tanto el hidrogel adhesivo para dentadura postiza comprende cationes de sodio, calcio, zinc, estroncio y férricos.

Con anterioridad a la presente invención, la PVP era conocida solamente como ayuda de procesamiento para la fabricación de adhesivos para dentadura postiza. El inventor ha descubierto que la PVP, cuando se combina con las sales catiónicas del hidrogel adhesivo para dentadura postiza (por ejemplo, Gantrez), crea un efecto sinérgico inesperado de promoción de la pegajosidad en seco del hidrogel. Como resultado de la combinación sinérgica de PVP y las sales catiónicas, el hidrogel de la presente invención no sólo proporciona propiedades adhesivas y cohesivas mejoradas durante un tiempo prolongado, sino que también tiene una propiedad de pegajosidad en seco.

En un aspecto, la presente invención está dirigida a composiciones de hidrogel adhesivas para dentadura postiza que comprenden: (a) una sal mezclada de un copolímero de alquil vinil éter, y (i) anhídrido maleico o (ii) ácido maleico, en donde la sal mezclada comprende sales catiónicas monovalentes y multivalentes seleccionadas en el grupo consistente en cationes de sodio, calcio, zinc, estroncio, férricos y mezclas de los mismos; (b) un agente de potenciación de pegado en seco que comprende polivinilpirrolidona, en una cantidad de un 0,1% a un 5% en peso del hidrogel; y (c) agua. Opcionalmente, las composiciones de la invención pueden comprender sales mezcladas de copolímero de AVE / MA en una cantidad de alrededor del 25% a alrededor del 50% en peso del hidrogel, en donde las sales mezcladas del copolímero consisten esencialmente en un catión bivalente, y un catión monovalente; un humectante en una cantidad de alrededor de un 5% a alrededor de un 30% en peso del hidrogel, un compuesto de calcio en una cantidad de alrededor de un 0,05% a alrededor de un 10% en peso del hidrogel; un compuesto de zinc en una cantidad de alrededor de un 0,05% a alrededor de un 0,5% en peso del hidrogel; un compuesto de estroncio en una cantidad de alrededor de un 0,05% a alrededor de un 0,5% en peso del hidrogel; un compuesto férrico en una cantidad de alrededor de un 0,05% a alrededor de un 2% en peso del hidrogel; un agente de potenciación de la pegajosidad en seco que comprende PVP, en una cantidad de un 0,1% a un 0,5% en peso del hidrogel, y agua en una cantidad de alrededor de un 0,1% a alrededor de un 5,0% en peso del hidrogel.

En las composiciones anteriores, el catión monovalente sirve como agente neutralizante en la neutralización del ácido libre del copolímero de AVE / MA y todos los demás cationes sirven como agentes reticulantes en la reticulación del copolímero de AVE / MA. El catión monovalente es con preferencia un catión de metal alcalino, y más preferiblemente, de sodio. El catión bivalente es con preferencia un catión de metal alcalino térreo, y más preferiblemente, de calcio.

De acuerdo con una realización, las sales catiónicas preferidas son en forma de sales de sodio y de calcio de copolímero de AVE / MA, de hidróxido de calcio, cloruro de zinc, cloruro de estroncio hexahidrato y subsulfato férrico.

El humectante puede ser seleccionado en el grupo consistente en glicerina, alcoholes polihídricos, etileno glicol, propileno glicol, polietileno glicol, y combinaciones de los mismos. Un humectante preferido es la glicerina.

El hidrogel adhesivo para dentadura postiza de la presente invención puede incluir además un ingrediente adicional seleccionado en el grupo consistente en un agente antimicrobiano, un antibiótico, un agente antiinflamatorio, un agente desensibilizante dental, un agente anestésico, un anti-hongos, un componente aromático, insulina, un esteroide, un antineoplástico, un colorante, un conservante, un componente saborizante, un componente de fragancia, un componente de sensación, y combinaciones de los mismos. En caso de que se use un agente antimicrobiano, éste puede incluir también un agente antiespumante. Adicionalmente, el agente de pegado puede comprender además óxido de polietileno y un derivado de celulosa.

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a procesos para la realización del hidrogel adhesivo para dentadura postiza (i) mezclando un 0,1% a 5%, en peso del hidrogel, de un agente potenciador de pegajosidad en seco de la PVP con agua, y opcionalmente con un humectante, para formar una mezcla; (ii) mezclando un compuesto de sodio, un compuesto de calcio, un compuesto de zinc, un compuesto de estroncio, un compuesto férrico, o mezclas de los mismos, en la mezcla formada en la etapa (i); y (iii) dispersando una sal mezclada de un copolímero de alquil vinil éter, y ácido maleico o anhídrido maleico, en la mezcla formada en la etapa (i) o (ii). Conforme a una realización, el proceso comprende la etapa de: (a) mezclar un humectante en una cantidad de alrededor de un 5% a alrededor de un 30% en peso del hidrogel, un agente de pegado en seco que comprende PVP

5 en una cantidad del 0,1% al 5,0% en peso del hidrogel, y agua en una cantidad de alrededor del 30% a alrededor del 70% en peso del hidrogel, opcionalmente seguido de un enfriamiento después de la mezcla; (b) mezclar una combinación previamente mezclada de un compuesto de zinc en una cantidad de alrededor del 0,05% a alrededor del 0,5% en peso del hidrogel, un compuesto de estroncio en una cantidad de alrededor del 0,05% a alrededor del 0,5% en peso del hidrogel, y un compuesto férrico en una cantidad de alrededor del 0,05% a alrededor del 2% en peso del hidrogel, opcionalmente con calentamiento y agitación, con la mezcla de la etapa (a), y opcionalmente seguido de enfriamiento; (c) mezclar un compuesto de calcio, preferiblemente hidróxido de calcio, en una cantidad de alrededor de un 0,05% a alrededor de un 10% en peso del hidrogel, con la mezcla de la etapa (b); y, (d) dispersar sales mezcladas de copolímero de AVE / MA en una cantidad de alrededor de un 25% a alrededor de un 50% del hidrogel en la mezcla de la etapa (c).

10 En los procesos que anteceden, la mezcla puede ser calentada hasta una temperatura interior de alrededor de 50 °C a alrededor de 80 °C, y/o ser enfriada hasta una temperatura interior de alrededor de 0 °C hasta aproximadamente la temperatura ambiente. En el caso de que se deban incluir otros ingredientes en la composición de hidrogel, éstos pueden ser mezclados en la primera etapa con el humectante.

15 La presente invención añade ventajosamente un compuesto de calcio con anterioridad a la dispersión de un hidrogel adhesivo para dentadura postiza, con independencia de si existen ya cationes de calcio en un hidrogel adhesivo para dentadura postiza. Se ha descubierto que el compuesto de calcio adicional es útil para ralentizar el proceso de gelificación del copolímero.

20 Los procesos pueden incluir también además la etapa de preparar las sales mezcladas de copolímero de AVE / MA, la cual comprende las etapas de: mezclar un copolímero de AVE / MA con un catión bivalente y un catión monovalente, calentar la mezcla en solución hasta una temperatura de reticulación y formación de la sal mezclada de copolímero de AVE / MA, y enfriar la sal mezclada de copolímero de AVE / MA.

Otros objetos de la invención y sus características y ventajas particulares se pondrán de relieve a partir de la consideración de la descripción que se acompaña.

25 **Descripción detallada de la invención**

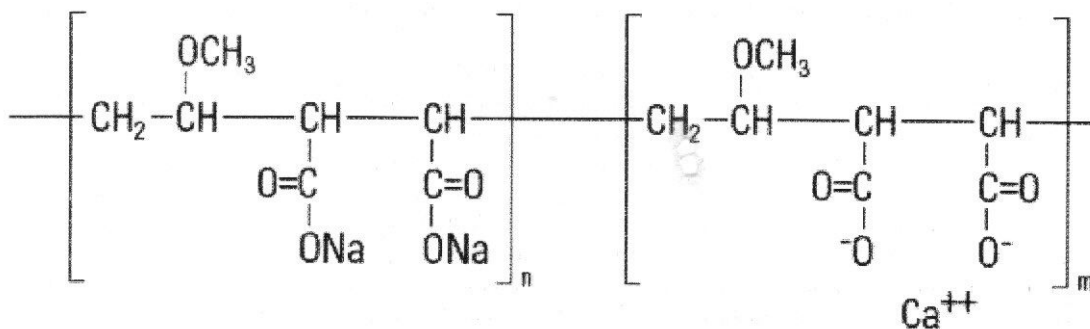
La composición hidrogel para dentadura postiza

30 El hidrogel adhesivo para dentadura postiza de la presente invención comprende: (a) una sal mezclada de un copolímero de alquil vinil éter, y (i) anhídrido maleico o (ii) ácido maleico, en donde la sal mezclada comprende sales catiónicas monovalentes y multivalentes elegidas en el grupo consistente en sodio, calcio, zinc, estroncio, férricos y mezclas de los mismos; (b) un agente de potenciación de pegado en seco que comprende polivinilpirrolidona, en una cantidad del 0,1% al 5% en peso del hidrogel, y (c) agua.

35 Conforme a algunas realizaciones de la presente invención, las composiciones hidrogel adhesivas para dentadura postiza comprenden sales mezcladas de copolímero de AVE / MA en una cantidad de alrededor de un 25% a alrededor de un 50% en peso del hidrogel, en donde las sales mezcladas del copolímero consisten esencialmente en un catión bivalente y un catión monovalente; un humectante en una cantidad de alrededor de un 5% a alrededor de un 30% en peso del hidrogel; un compuesto de calcio en una cantidad de alrededor de un 0,05% a alrededor de un 10% en peso del hidrogel; un compuesto de zinc en una cantidad de alrededor de un 0,05% a alrededor de un 0,5% en peso del hidrogel; un compuesto de estroncio en una cantidad de alrededor de un 0,05% a alrededor de un 0,5% en peso del hidrogel; un compuesto férrico en una cantidad de alrededor de un 0,05% a alrededor de un 2% en peso del hidrogel; un agente de pegado en seco que comprende PVP en una cantidad de un 0,1% a un 5,0% en peso del hidrogel, y agua en una cantidad de alrededor de un 0,1% a alrededor de un 5,0% en peso del hidrogel.

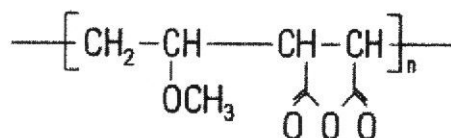
45 Las sales mezcladas de copolímero de AVE / MA consisten esencialmente en un catión bivalente y un catión monovalente. Ambos cationes reaccionan con el grupo ácido del copolímero de AVE / MA. El catión bivalente funciona tanto de agente neutralizante como de agente reticulante, mientras que el catión monovalente es solamente un agente neutralizante. El catión bivalente preferido es un catión de metal alcalino térreo, y más preferiblemente es calcio. El catión monovalente preferido es un catión de metal alcalino, más preferiblemente es sodio o potasio, e incluso más preferiblemente es sodio.

50 Las sales de Ca/Na de poli (alquil vinil éter inferior / anhídrido maleico) son suministradas por ISP Corporation de Wayne, N.J., bajo la marca "Gantrez® MS-955". La Gantrez® MS-955 es una sal mezclada de sodio y de calcio de poli (metilvinil éter / ácido maleico), y se describe mediante la fórmula estructural química:



donde n es un número entero de 1 o mayor, y m es un número entero de 1 o mayor. La Gantrez® MS-955 usada en la presente invención puede tener un catión de hidróxido de calcio bivalente a una concentración de alrededor de un 21,75% y de un catión de hidróxido de sodio monovalente a una concentración del 1,95%.

- 5 La Gantrez® MS-955 y otras sales mezcladas de copolímero de AVE / MA para su uso en la presente invención, pueden ser realizadas a partir de la reacción de un copolímero de metil vinil éter y anhídrido maleico descrita por la fórmula estructural química:



donde n es un número entero de 1 o mayor, con una mezcla de sales de calcio y de sodio.

- 10 Un copolímero de metil vinil éter y anhídrido maleico es un polvo blanco insoluble en agua que puede ser fácilmente dispersado en agua donde el anhídrido polimérico hidroliza para producir una solución transparente del ácido libre, es decir un copolímero de metil vinil éter y ácido maleico.

- 15 Las sales mezcladas de copolímero de AVE / MA son hidrofílicas, lo que proporciona las características adhesivas del adhesivo hidrogel para dentadura postiza. Las sales mezcladas de copolímero de AVE / MA pueden estar en una cantidad de alrededor de un 25% a alrededor de un 50% en peso del hidrogel, con preferencia en una cantidad de alrededor de un 25% a alrededor de un 40% en peso del hidrogel, y más preferiblemente en una cantidad de alrededor de un 30% en peso del hidrogel.

- 20 Junto con el catión de calcio contenido en las sales mezcladas de copolímero de AVE / MA, la composición hidrogel puede incluir compuesto de calcio adicional en una cantidad de alrededor de un 0,05% a alrededor de un 10% en peso del hidrogel, con preferencia en una cantidad de alrededor de un 0,5% en peso del hidrogel. El compuesto de calcio adicional puede ser elegido en el grupo consistente en hidróxido de calcio, acetato de calcio, carbonato de calcio, haluros de calcio, lactato de calcio, óxido de calcio, nitrato de calcio, fosfato de calcio, gluconato de calcio, y combinaciones de los mismos. Un compuesto de calcio preferido es el hidróxido de calcio.

- 25 Se ha descubierto que el compuesto de calcio adicional es necesario para ralentizar el proceso de gelificación del copolímero. Este descubrimiento ha sido inesperado debido a que se sabe que un compuesto de calcio reticula los ácidos del copolímero lo que podría conducir normalmente a una gelificación más rápida. Sin pretender estar limitados por la teoría, se estima que el compuesto de calcio adicional, introducido con anterioridad a la dispersión del copolímero, interfiere con el acceso del copolímero al agua y por lo tanto ralentiza el proceso de gelificación. Puesto que los cationes de calcio pueden haber existido ya en el hidrogel a base de Gantrez, un experto en la materia, con anterioridad a la presente invención, no habría sido probable que introdujera el compuesto de calcio adicional en la composición.

- 30 Otras sales en las composiciones incluyen las sales de zinc, férricas y de estroncio. Sales adecuadas de zinc, férricas y de estroncio pueden ser solubles en agua y usadas en una cantidad segura y efectiva. El término "cantidad de adhesivo segura y efectiva", usado en lo que sigue, significa una cantidad suficiente para proporcionar adherencia a la encía, sin toxicidad para el usuario, sin dañar el tejido oral, y sin alteración del material de la dentadura postiza.

- 40 Excepto para el catión monovalente, todos los demás cationes son cationes bivalentes o bien trivalentes que pueden funcionar como agentes reticulantes. La inclusión de los agentes reticulantes puede reducir la cantidad de polímero de AVE / MA requerida en el hidrogel mientras se mantienen las propiedades necesarias del hidrogel. Aunque estos cationes pueden hacer que el hidrogel sea cohesivamente fuerte, éstos pueden acelerar la gelificación del hidrogel durante el procesamiento. Por lo tanto, se usa preferiblemente una cantidad equilibrada para cada catión respecto a

los otros ingredientes de la fórmula para impedir una gelificación incontrolable y para lograr un equilibrio entre cohesión y adhesión.

5 El término “cohesión”, usado en lo que sigue, se refiere a la capacidad de las moléculas de hidrogel para pegarse directamente unas con otras. Un hidrogel cohesivo fuerte tiene típicamente un tiempo de disolución más largo para permitir un tiempo de fijación más largo del hidrogel cuando se coloca en la boca.

El término “adhesión”, usado en lo que sigue, se refiere a la capacidad de un hidrogel para unirse a la superficie de la dentadura postiza y a las encías. Un hidrogel con una buena adhesión puede proporcionar un comienzo inmediato de la acción adhesiva y una fijación de largo plazo a una superficie.

10 El compuesto de zinc puede ser cloruro de zinc, óxido de zinc, o una combinación de los mismos. El compuesto de zinc puede estar en una cantidad de alrededor de un 0,05% a alrededor de un 0,5% en peso, con preferencia alrededor de un 0,1% en peso del hidrogel.

15 El compuesto de estroncio puede ser seleccionado en el grupo consistente en hexahidrato cloruro de estroncio, cloruro de estroncio y citrato de estroncio. Un compuesto de estroncio preferido es el hexahidrato cloruro de estroncio. El compuesto de estroncio puede estar en una cantidad de alrededor de un 0,05% a alrededor de un 0,5% en peso, y con preferencia alrededor de un 0,1% en peso del hidrogel.

El compuesto férrico puede ser seleccionado en el grupo consistente en hexahidrato cloruro férrico, cloruro férrico, subsulfato férrico, y combinaciones de los mismos. Un compuesto férrico preferido es el subsulfato férrico. El compuesto férrico puede estar en una cantidad de alrededor de un 0,05% a alrededor de un 2% en peso, y con preferencia alrededor de un 0,22% en peso del hidrogel.

20 La adición del compuesto férrico es importante para hacer que la fijación del hidrogel tenga una duración más larga. En una Prueba de Uso Doméstica del consumidor, un hidrogel adhesivo para dentadura postiza comparativo sin compuesto férrico falló en la prueba debido a que la fijación del hidrogel comparativo, aunque inicialmente buena, no duró. Las diferencias entre las fórmulas del hidrogel con y sin compuesto férrico, son más obvias en una “prueba de hidratación”. La prueba de hidratación mide las tasas de disolución de diferentes hidrogeles en agua a 37 °C en un
25 horno. La prueba de hidratación muestra que el tiempo de disolución para el hidrogel comparativo es de una hora, y por el contrario, el tiempo de disolución para el hidrogel de la presente invención es de cinco horas. Las diferencias de magnitud en cuanto a los tiempos de disolución pueden ser explicadas por el hecho de que un catión férrico, que es un catión trivalente, está capacitado para reticular en tres posiciones simultáneamente, y por lo tanto hace que el gel enlace más estrechamente y conduce a la diferencia drástica en el tiempo de disolución.

30 La PVP es un polímero no iónico soluble en agua. Debido a su buena solubilidad en agua y a su alta higroscopicidad, la PVP puede ser usada como ayuda al procesamiento para la fabricación de un adhesivo para dentadura postiza. En la presente invención, la PVP fue añadida inicialmente a la fórmula del hidrogel de Gantrez con las sales catiónicas para incrementar la viscosidad de la fórmula con el fin de resolver el problema de “formación de reloj de arena” durante la fabricación. Sin la PVP como componente en una fórmula de hidrogel, el hidrogel no
35 tiene suficiente límite de fluencia cuando se hace pasar bajo una rasqueta, lo que da como resultado la contracción del hidrogel en forma de un reloj de arena. La adición de PVP a la fórmula del hidrogel no solo resuelve el problema de formación de reloj de arena en el proceso para producir un gel de anchura y espesor uniformemente distribuidos con bordes muy limpios, sino que sorprendentemente, mejora la pegajosidad en seco del hidrogel.

40 El término “pegajosidad en seco”, usado en lo que sigue, significa que un adhesivo para dentadura con una buena propiedad de pegajosidad en seco proporciona una vinculación inmediata a las superficies.

La pegajosidad en seco de un copolímero de AVE / MA se asocia con frecuencia al número de ácidos libres en el copolímero de AVE / MA. Se sabe que el ácido libres sin reaccionar o sin reticular fomenta el pegado en seco. Puesto que en el copolímero de AVE / MA están disponibles menos sitios de ácido libre debido a la reticulación incrementada con las sales catiónicas, un hidrogel formulado con las sales catiónicas del copolímero de AVE / MA
45 tiende a perder su pegajosidad en seco, según ha indicado una prueba subjetiva de pegado en seco. Se ha descubierto, sin embargo, que la pegajosidad en seco perdida del hidrogel puede ser recuperada añadiendo solamente una pequeña cantidad de PVP a la fórmula del hidrogel. El resultado es impredecible debido a que la PVP puede formar enlaces de hidrógeno con los grupos ácido libres en las sales mezcladas de copolímero de AVE / MA, lo que podría formar menos sitios de ácido libre disponibles. De ese modo, la adición de PVP podría conducir
50 teóricamente a menos pegajosidad, en vez de a una pegajosidad mejorada del hidrogel. Sin pretender limitarlo a ninguna teoría, la adición de una pequeña cantidad de PVP al hidrogel no sólo mejora el límite de fluencia sino que se cree que también añade pegajosidad en seco al plastificar parcialmente el hidrogel.

La PVP usada en la presente invención la suministra BASF bajo la marca Kollidon 90F. La PVP se usa en una cantidad de un 0,1% a un 5,0%, con preferencia alrededor de un 1%, en peso del hidrogel.

55 El agente de pegado puede comprender además óxido de polietileno o un derivado de celulosa. Ambos agentes, no solo añaden límite de fluencia al hidrogel, sino que se cree que también actúan como plastificantes que fomentan la

pegajosidad en seco. El derivado de celulosa puede ser elegido en el grupo consistente en metilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa de sodio, y mezclas de los mismos. Un derivado de celulosa preferido es la carboximetilcelulosa de sodio.

5 El humectante se usa para proporcionar un efecto de humidificación al hidrogel. El humectante proporciona también estabilidad al limitar o controlar la velocidad a la que el adhesivo de hidrogel para dentadura postiza absorbe agua con el tiempo una vez que se ha colocado en la boca y de ese modo controla la velocidad a la que las sales mezcladas de copolímero de AVE / MA se hidratan y se disuelven en la boca.

10 El humectante puede estar en una cantidad de alrededor de un 5% a alrededor de un 30% en peso de la composición, con preferencia en una cantidad de alrededor de un 10% a alrededor de un 25% en peso del hidrogel, más preferiblemente en una cantidad de alrededor de un 20% en peso del hidrogel. Los humectantes adecuados incluyen, aunque sin limitación, glicerina, alcoholes polihídricos tal como etileno glicol, propileno glicol, polietileno glicol, y sorbitol, y combinaciones de los mismos. Un humectante preferido es la glicerina debido a que puede proporcionar beneficios terapéuticos de sensación de calor y lubricidad haciendo que la boca se sienta mejor debido a sus propiedades emolientes.

15 El adhesivo para dentadura postiza conforme a la presente invención puede contener ingredientes adicionales en una cantidad segura y efectiva. Estos ingredientes pueden mejorar la funcionalidad del adhesivo y/o proporcionar beneficios secundarios al portador de la dentadura postiza.

20 Los ingredientes adicionales, que pueden ser usados en el adhesivo para dentadura postiza conforme a la presente invención, incluyen agentes terapéuticamente activos adecuados para tratar individuos que tengan necesidad de los mismos. Estos agentes incluyen agentes antimicrobianos, tales como haluros de benzalconio, sales de amonio cuaternario, sales de piridino, sales de fosfonio, yodo, sulfonamidas, bisbiguanidas, o fenólicos, antibióticos tales como tetraciclina, canamicina, metronizadol, o clindamicina, agentes antiinflamatorios, tales como aspirina, acetaminofeno, naproxeno y sus sales, ibuprofeno, ketorolac, flurbiprofeno, indometacina, eugenol, o hidrocortisona, agentes desensibilizantes dentales, tal como nitrato de potasio, cloruro de estroncio o fluoruro de sodio, agentes anestésicos, tales como lidocaína o benzocaína; agentes antihongos, aromáticos, tales como alcanfor, aceite de eucalipto, y derivados aldehído, tales como benzaldehído; insulina, esteroides, y antineoplásticos. Algunas formas de terapia y combinaciones de estos agentes en el mismo sistema de suministro pueden ser útiles con el fin de obtener un efecto óptimo. Es preferible proporcionar cloruro de acetilpiridinio como agente antimicrobiano en una cantidad de alrededor de un 0,01% a alrededor de un 0,1% en peso del hidrogel, con preferencia en una cantidad de alrededor de un 0,03% a alrededor de un 0,07% en peso del hidrogel. En caso de que se incluya un agente antimicrobiano tal como cloruro de cetilpiridinio en el hidrogel, es preferible incluir además un agente antiespumante, tal como simeticona, en una cantidad de alrededor de un 0,005% a alrededor de un 0,05% en peso del hidrogel, con preferencia en una cantidad de alrededor de un 0,01% a alrededor de un 0,03% en peso del hidrogel. Se ha descubierto que cuando se forma un hidrogel conforme a la presente invención, la inclusión de cloruro de cetilpiridinio puede provocar que se formen burbujas de gas dentro del hidrogel. Un agente antiespumante, tal como simeticona, puede ser incluido en las cantidades preferidas para eliminar la presencia de burbujas de gas indeseadas sin que afecte negativamente a las propiedades adhesivas del hidrogel. Otros ingredientes adicionales adecuados incluyen colorantes y conservantes, tal como metil y propil parabenos. Las composiciones adhesivas para dentadura postiza de la presente invención pueden incluir también uno o más componentes que proporcionen sabor, fragancia y/o beneficios de sensación. Estos componentes incluyen agentes edulcorantes naturales o artificiales, mentol, lactato de mentilo, aceite de gaulteria, aceite de menta, aceite de menta verde, alcohol de hoja, así como agentes refrigerantes de 3-1-mentoxipropano-1,2-diol y agentes de paramentano carboxiamida, tal como el N-etil-p-mentano-3-carboxamida.

45 Las combinaciones particulares de los ingredientes de la presente invención proporcionan un hidrogel con características superiores en comparación con los de la técnica anterior. En primer lugar, el hidrogel de la presente invención evita el problema de exudado primario asociado al uso de las pastas y los polvos adhesivos. Esto se debe a que el hidrogel está preformado según un material muy delgado con un área superficial fija que no cambia cuando se inserta la dentadura postiza en la boca, y por lo tanto no puede exudar un exceso de adhesivo desde por debajo de la dentadura postiza cuando la dentadura se introduce en la boca. En segundo lugar, el hidrogel evita también los problemas de limpieza desordenada de la dentadura postiza asociados al uso de adhesivos en pasta o en polvo. En tercer lugar, el hidrogel proporciona ventajosamente una sensación natural a los usuarios de la dentadura postiza en comparación con las pastas y los polvos adhesivos. Este efecto está provocado por el alto contenido de agua en el hidrogel y posiblemente por el reblandecimiento de las moléculas de Gantrez en presencia de saliva. Sin intención de limitación por parte de la teoría, se cree que las moléculas del Gantrez fuertemente enlazadas se convierten en un enlace menos fuerte en presencia de agua (saliva), lo que hace que el adhesivo sea más suave. Finalmente, el hidrogel de la presente invención no solo proporciona una acción de adhesión efectiva inmediata, sino que también mantiene una fijación mejorada durante un período de tiempo prolongado cuando se coloca en la boca.

Lo que sigue son ejemplos no limitativos de adhesivos para dentadura postiza conforme a la presente invención:

Ejemplo 1

Componente	Cantidad en peso %
Agua DI	30-70
D&C Rojo núm. 27	>0,01
Glicerina USP 99+%	5-30
Gantrez MS955	25-50
Metil Parabeno	0,05
Hidróxido de Calcio – adicional	0,05-10
Cloruro de Zinc	0,05-2
Hexahidrato Cloruro de Estroncio	0,05-2
Subsulfato Férrico	0,05-2
PVP	0,1-5,00
TOTAL	100

Ejemplos 2, 3 y 4

Componente	Cantidad en peso % (Ejemplo 2)	Cantidad en peso % (Ejemplo 3)	Cantidad en peso 5 (Ejemplo 4)
Agua DI	53,324	53,174	42,05
D&C Rojo núm. 27	0,01	0,1	0,01
Glicerina USP 99+%	15	15	10
Gantrez MS955	30	30	45
Metil Parabeno	0,05	0,05	0,05
Hidróxido de Calcio – adicional	0,42	0,42	0,96
Cloruro de Zinc	0,019	0,019	0,07
Hexahidrato Cloruro de Estroncio	0,037	0,037	0,14
Subsulfato Férrico	0,14	0,29	0,72
PVP	1,0	1,0	1,0
TOTAL	100	100	100

5 Procesos para preparación del hidrogel adhesivo para dentadura postiza.

Los procesos para la fabricación del hidrogel adhesivo para dentadura postiza comprenden las etapas de mezclar todos los ingredientes de las composiciones anteriores en un recipiente o contenedor adecuado hasta que se forme una suspensión o solución homogénea.

- 10 En algunas realizaciones, los procesos para la preparación del hidrogel adhesivo comprenden las etapas de: (a) mezclar un humectante en una cantidad de alrededor de un 5% a alrededor de un 30% en peso del hidrogel, un agente de potenciación de la pegajosidad en seco que comprende PVP, en una cantidad de un 0,1% a un 5,0% en peso del hidrogel, y agua en una cantidad de alrededor de un 30% a alrededor de un 70% en peso del hidrogel, (b) mezclar una combinación premezclada de un compuesto de zinc en una cantidad de alrededor de un 0,05% a alrededor de un 0,5% en peso del hidrogel, un compuesto de estroncio en una cantidad de alrededor de un 0,05% a un 0,5% en peso del hidrogel, y un compuesto férrico en una cantidad de alrededor de un 0,05% a alrededor de un 2% en peso del hidrogel con la mezcla de la etapa (a); (c) mezclar un compuesto de calcio en una cantidad de alrededor de un 0,05% a alrededor de un 10% en peso del hidrogel con la mezcla de la etapa (b); y (d) dispersar sales mezcladas de copolímero de AVE / MA en una cantidad de alrededor de un 25% a alrededor de un 50% del hidrogel en la mezcla de la etapa (c), en donde la sal mezclada de dicho copolímero consiste esencialmente en un catión bivalente y un catión monovalente. Con preferencia, la mezcla con el compuesto de calcio en la etapa (c) tarda al menos cinco segundos.

Mientras que las realizaciones de la presente invención divulgan el orden particular de adición de cada ingrediente, la presente invención no se limita a ese orden. En general, se prefiere dispersar las sales mezcladas de copolímero de AVE / MA durante la última etapa en la mezcla del resto de ingredientes. Opcionalmente, la mezcla de la etapa

(c) se enfría con anterioridad a la etapa de dispersión. Adicionalmente, el compuesto de calcio se añade con preferencia con anterioridad a la adición de las sales mezcladas de copolímero de AVE / MA para controlar la tasa de gelificación del hidrogel en base al descubrimiento de que el compuesto de calcio ralentiza la velocidad de gelificación del proceso de hidrogel. Este descubrimiento era imprevisto debido a que se sabe que los compuestos de calcio reticulan los ácidos del copolímero y hacen que estén menos ácidos libres disponibles, lo que podría conducir normalmente a una gelificación más rápida. Sin pretender estar limitados por la teoría, se cree que el compuesto de calcio, introducido con anterioridad a la dispersión del copolímero, interfiere con el acceso del copolímero al agua y de ese modo ralentiza el proceso de gelificación. Además, puesto que los cationes de calcio ya existían en el hidrogel a base de Gantrez, la introducción de compuesto de calcio adicional en el proceso no habría sido obvia para un experto en la materia con anterioridad a la presente invención.

La introducción de PVP en la primera etapa del proceso resulta beneficiosa. La PVP modifica la viscosidad de la mezcla para permitir un proceso efectivo y suave y un hidrogel uniforme. En una prueba de recubrimiento que se usó para evaluar la calidad de los hidrogeles, el hidrogel fabricado de acuerdo con el presente proceso se distribuyó uniformemente en anchura y espesor, y tuvo unos bordes muy limpios. Sobre todo, los procesos de la presente invención permiten ventajosamente la producción eficiente de un hidrogel uniforme que sea fuerte, pegajoso y con propiedades adhesivas incrementadas.

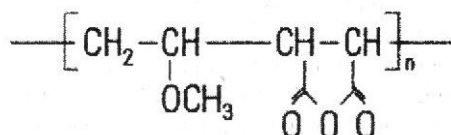
El término "mezcla" que se usa en lo que sigue, se refiere a una solución, lechada, o suspensión. El término "mezclar", usado en lo que sigue, se refiere a agitar o a otros medios de agitación, incluyendo el calentamiento para facilitar el mezclado y el enfriamiento posterior de la mezcla. En general, la mezcla puede ser calentada hasta una temperatura interior de alrededor de 50 °C a alrededor de 80 °C con anterioridad a, o durante, el mezclado. La temperatura interior de la mezcla puede elevarse durante el mezclado incluso sin calentamiento exterior. En ese caso, es necesario agitar vigorosamente para disipar uniformemente el calentamiento para unos resultados de mezcla uniformes. Después de cada etapa de mezclado, la mezcla puede ser opcionalmente enfriada hasta una temperatura interior que en todo caso va desde alrededor de 0 °C a alrededor de la temperatura ambiente, dependiendo de la escala y de la naturaleza exotérmica de la siguiente etapa. Se prefiere enfriamiento cuando la siguiente etapa es exotérmica.

De acuerdo con la presente invención, un humectante preferido es la glicerina, en una cantidad de alrededor de un 20% en peso del hidrogel; un compuesto de calcio preferido es el hidróxido de calcio, en una cantidad de alrededor de un 0,5% en peso del hidrogel; un compuesto de zinc preferido es el cloruro de zinc, en una cantidad de alrededor de 0,1% en peso del hidrogel; un compuesto de estroncio preferido es el hexahidrato cloruro de estroncio, en una cantidad de alrededor de un 0,1% en peso del hidrogel, y un compuesto férrico preferido es el subsulfato férrico, en una cantidad de alrededor de un 0,22% en peso del hidrogel.

El agente de pegado puede comprender además óxido de polietileno y un derivado de celulosa. Un derivado de celulosa preferido es, de acuerdo con la presente invención, la carboximetilcelulosa de sodio. En el proceso, el óxido de polietileno y el derivado de celulosa se mezclan previamente con PVP para formar el agente de pegado, con anterioridad a ser mezclados con el humectante.

El hidrogel de la presente invención puede incluir opcionalmente otros ingredientes que mejoren la funcionalidad del adhesivo y/o proporcionen beneficios secundarios al portador de la dentadura postiza. Esos ingredientes pueden ser mezclados en la primera etapa con el humectante, con el agente de pegado y con agua.

Los procesos para fabricar el hidrogel adhesivo pueden comprender también una etapa de preparación de las sales mezcladas de copolímero de AVE / MA para su uso en la dispersión. Las sales mezcladas de copolímero de AVE / MA pueden ser preparadas a partir de un copolímero de metil vinil éter y anhídrido maleico descritos mediante la fórmula estructural química:



donde n es un número entero de 1 o mayor.

Tales copolímeros están comercialmente disponibles bajo la marca Gantrez AN e incluyen AN-119, AN-903, AN-139 y AN-169. Las sales de AVE / MA pueden ser realizadas mezclando el copolímero de AVE / MA con un catión multivalente que sirva como agente de formación de enlace de reticulación, y con un catión monovalente que sirva como agente neutralizante. Los cationes multivalentes son preferiblemente cationes de metal alcalino, y más preferiblemente de magnesio y de calcio. Los cationes monovalentes son también preferiblemente cationes de metal alcalino, y más preferiblemente cationes de sodio y de potasio. La mezcla del copolímero de AVE / MA, de cationes multivalentes y de cationes monovalentes se pone en solución y la solución se calienta hasta una temperatura de reticulación del copolímero, la cual puede estar en la gama de 85 °C a 110 °C, formando las sales de copolímero de AVE / MA. Tras la formación de las sales mezcladas de copolímero de AVE / MA, la composición se enfría y se retira

5 el agua restante. Un ejemplo de formación de las sales mezcladas de copolímero de AVE / MA es acorde con el siguiente método: 1) mezclar en seco 76,3% p/p de Gantrez AN-169 BF con 21,7% p/p de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ y 2,0% p/p de NaOH; 2) combinar la mezcla seca con agua en un vaso de reactor hasta conseguir una solución/lechada de un 5 - 15%; 3) calentar la solución/lechada hasta 85 °C y mezclar durante una hora; 4) transferir la solución/lechada a una bandeja de secado y extraer el agua mediante evaporación usando un horno a 65 °C; y 5) enfriar y triturar el material según un polvo fino. Otros ejemplos para formar la sal de AVE / MA han sido descritos en las Patentes U.S. núm. 4.373.036, 4.758.630, 4.980.391, 5.037.924, 5.073.604, 5.093.387, 5.298.534 y 5.525.652.

10 Mientras que la invención ha sido descrita junto con la descripción detallada de la misma, la descripción que antecede está destinada a ilustrar y no limitar el alcance de la invención, el cual está definido por el alcance de las reivindicaciones anexas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones caen dentro del alcance de las reivindicaciones que siguen.

15

20

25

30

35

40

REIVINDICACIONES

- 1.- Un hidrogel adhesivo para dentadura postiza, que comprende:
- 5 (a) una sal mezclada de un copolímero de alquil vinil éter, y (i) anhídrido maleico o (ii) ácido maleico, en donde la sal mezclada comprende sales catiónicas monovalentes y multivalentes seleccionadas en el grupo consistente en sodio, calcio, zinc, estroncio, férricas y mezclas de las mismas;
- (b) un agente potenciador de la pegajosidad en seco que comprende polivinilpirrolidona, en una cantidad de un 0,1% a un 5% en peso del hidrogel, y
- (c) agua.
- 10 2.- El hidrogel adhesivo para dentadura postiza de la reivindicación 1, en donde dicho agente potenciador de la pegajosidad en seco comprende además óxido de polietileno o un derivado de celulosa.
- 3.- El hidrogel adhesivo para dentadura postiza de la reivindicación 2, en donde el derivado de celulosa se selecciona en el grupo consistente en metilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa de sodio, y mezclas de los mismos.
- 15 4.- El hidrogel adhesivo para dentadura postiza de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un compuesto seleccionado en el grupo consistente en un compuesto de sodio, un compuesto de calcio, un compuesto de zinc, un compuesto de estroncio, un compuesto férrico, y mezclas de los mismos.
- 5.- El hidrogel adhesivo para dentadura postiza de la reivindicación 4, en donde:
- 20 dicho compuesto de calcio se selecciona en grupo consistente en hidróxido de calcio, acetato de calcio, carbonato de calcio, haluros de calcio, lactato de calcio, óxido de calcio, nitrato de calcio, fosfato de calcio, gluconato de calcio, y combinaciones de los mismos;
- dicho compuesto de zinc se selecciona en grupo consistente en cloruro de zinc, óxido de zinc, y combinaciones de los mismos;
- 25 dicho compuesto de estroncio se selecciona en el grupo consistente en hexahidrato cloruro de estroncio, cloruro de estroncio, citrato de estroncio, y combinaciones de los mismos; y,
- dicho compuesto férrico se selecciona en el grupo consistente en hexahidrato cloruro férrico, cloruro férrico, subsulfato férrico, y combinaciones de los mismos.
- 30 6.- El hidrogel adhesivo para dentadura postiza de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha sal mezclada de dicho copolímero incluye un catión monovalente y un catión bivalente, y está presente en un 25% a 50% en peso del hidrogel.
- 7.- El hidrogel adhesivo para dentadura postiza de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha agua está presente en una cantidad de un 35% a un 65% en peso del hidrogel.
- 8.- El hidrogel adhesivo para dentadura postiza de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:
- 35 dicho compuesto de calcio está presente en una cantidad de un 0,05% a un 10% en peso del hidróxido de calcio de hidrogel;
- dicho compuesto de zinc está presente en una cantidad de un 0,05% a un 0,5% en peso del cloruro de zinc de hidrogel;
- dicho compuesto de estroncio está presente en una cantidad de un 0,05% a un 0,5% en peso del hexahidrato cloruro de estroncio de hidrogel, o
- 40 dicho compuesto férrico está presente en una cantidad de un 0,05% a un 2% en peso del subsulfato férrico de hidrogel.
- 9.- El hidrogel adhesivo para dentadura postiza de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un humectante.
- 45 10.- El hidrogel adhesivo para dentadura postiza de la reivindicación 9, en donde dicho humectante se selecciona en el grupo consistente en glicerina, alcoholes polihídricos, etileno glicol, propileno glicol, polietileno glicol, sorbitol y combinaciones de los mismos.
- 11.- Un método para la preparación de un hidrogel adhesivo para dentadura postiza según una cualquiera de las

reivindicaciones 1-10, que comprende las etapas de:

- (i) mezclar un agente potenciador de pegajosidad en seco que comprende polivinilpirrolidona, en una cantidad de un 0,1% a un 5% en peso del hidrogel y agua, y opcionalmente un humectante, para formar una mezcla;
- 5 (ii) mezclar un compuesto de sodio, un compuesto de calcio, un compuesto de zinc, un compuesto de estroncio, un compuesto férrico, o mezclas de los mismos en la mezcla formada en la etapa (i), y
- (iii) dispersar una sal mezclada de un copolímero de alquil vinil éter, y ácido maleico o anhídrido maleico, en la mezcla formada en la etapa (i) o (ii).
- 10 12.- El método de la reivindicación 11, en donde dicha sal mezclada de un copolímero se prepara mediante un proceso que comprende las etapas de:
- (i) mezclar un 76% p/p de un copolímero de alquil vinil éter y anhídrido maleico con un 22% p/p de hidróxido de calcio y un 2% p/p de hidróxido de sodio;
- (ii) combinar la mezcla de la etapa (i) con agua en un vaso de reactor para conseguir un 5-15% de solución/lechada;
- 15 (iii) calentar la solución/lechada de la etapa (ii) a 85 °C y mezclar durante una hora;
- (iv) transferir la solución/lechada de la etapa (iii) a una bandeja de secado y extraer el agua mediante evaporación usando un horno a 65 °C, y
- (v) enfriar y triturar la mezcla de la etapa (iv) según un fino polvo.

20

25

30

35