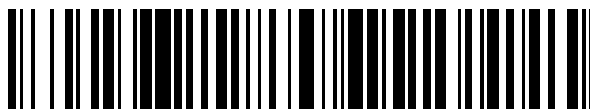


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 880**

51 Int. Cl.:

A61K 6/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2012** **E 12183620 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018** **EP 2705825**

54 Título: **Barniz que contiene fluoruro para su aplicación a la superficie dental**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
05.04.2019

73 Titular/es:

IVOCLAR VIVADENT AG (100.0%)
Bendererstrasse 2
9494 Schaan, LI

72 Inventor/es:

LENDENMANN, URS y
BOLIS, CARLO

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

Observaciones:

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

ES 2 707 880 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

Barniz que contiene fluoruro para su aplicación a la superficie dental.

La invención se refiere a un barniz que contiene fluoruro para su aplicación a la superficie dental que es particularmente adecuado para su utilización en el tratamiento de dientes y/o cuellos de dientes hipersensibles, en la prevención de caries, en el tratamiento de lesiones de caries incipientes, la inhibición de la desmineralización y/o la erosión dental.

En los últimos decenios gracias a los fluoruros se ha producido una disminución impresionante en las enfermedades de caries en niños. Aunque el efecto reductor de caries de los fluoruros en dientes permanentes de niños se ha demostrado claramente clínicamente, este logro conseguido por el fluoruro viene acompañado, desgraciadamente, de hallazgos más frecuentes de fluorosis, en particular cuando se administra fluoruro como suplemento alimentario o por medio del agua de bebida. Ya a concentraciones de fluoruro superiores a 1 ppm en el agua de bebida puede aparecer fluorosis en una medida intensa. En el caso de niños menores de 6 años se recomiendan por la *American Dental Association* (Asociación Dental Estadounidense) para la fluorización exclusivamente barnices de fluoruro, a fin de mantener reducido el riesgo por ingestión de un envenenamiento por fluoruro.

Los barnices de fluoruro para su aplicación local dirigida para la prevención de caries se encuentran ya en el mercado desde hace años. El efecto de prevención de caries se basa en la fluorización del diente, más exactamente en la deposición de una capa similar a fluoruro de calcio sobre el diente, así como en el aumento del contenido de fluoruro en las capas de esmalte más superiores. Con ello se ralentiza la disolución del esmalte dental, que está constituido principalmente por hidroxiapatita, en caso de un ataque ácido. El fluoruro también acelera la cristalización de la hidroxiapatita. El esmalte ya ligeramente desmineralizado precisa en el medio circundante, en comparación con el esmalte sano, una concentración de fluoruro esencialmente más elevada, para impedir una desmineralización adicional.

Los barnices de fluoruro que se encuentran en el mercado actualmente, que no requieren fotopolimerización, son principalmente suspensiones de fluoruro de sodio en una solución de resinas naturales.

El producto Duraphat® (Colgate) contiene, además de fluoruro de sodio, diferentes resinas tales como colofonia, almáciga y goma laca. Sirve como disolvente el etanol. Se ha demostrado que el Duraphat® es eficaz en la prevención de caries de raíz, para el tratamiento de cuellos dentales hipersensibles y para la ralentización de la velocidad de progresión de alteraciones erosivas de los dientes. La acumulación de fluoruro depende del tiempo de aplicación. Una aplicación de seis horas produce un enriquecimiento de fluoruro esencialmente superior a una aplicación de una hora (Hellwig, Oralprophylaxe & Kinderzahnheilkunde 30 (2008) 4, 139-143).

El Clinpro® White Varnish (3M-ESPE) contiene el 5% de fluoruro de sodio y fosfato de tricalcio (TCP) en una solución alcohólica de resinas modificadas. Las resinas son blancas o de color dental, de forma que el producto es prácticamente invisible después de la aplicación. *In vitro*, se supone que la liberación de fluoruro se mantiene durante un periodo de 24 horas.

El MI Varnish® (GC Corp.) contiene, además del 5% de fluoruro de sodio, colofonia hidrogenada y CPP-ACP (fosfopéptido de caseína - fosfato de calcio amorfo) en una solución de poli(acetato de vinilo) en alcohol etílico. Proporciona a la superficie dental calcio biodisponible, fosfato y fluoruro.

Además, se utilizan suspensiones de fluoruro de sodio y fluoruro de calcio en una solución de nitrocelulosa en una mezcla de acetato de etilo y propionato de isopentilo (Bifluorid 10, Bifluorid 12; VOCO) para la prevención de la caries y el tratamiento de la hipersensibilidad.

El producto Fluor Protector® (Ivoclar-Vivadent) contiene una mezcla de un fluorosilano y un poliisocianato disuelta en una mezcla de acetato de etilo y propionato de isoamilo.

El documento US 2011/097368 describe un barniz que contiene fluoruro para su aplicación a la superficie dental en el que hay presencia de una fuente de fluoruro en forma no disuelta.

Los productos conocidos no son satisfactorios en todos los aspectos. El fluoruro suspendido puede depositarse durante el almacenamiento, de forma que las suspensiones deben homogeneizarse antes de su aplicación frecuentemente mediante mezclado. Después de la aplicación debe disolverse además en primer lugar el fluoruro suspendido para que pueda interactuar con la hidroxiapatita del diente, lo que retarda la liberación del fluoruro. Una distribución amplia del tamaño de grano de las partículas de fluoruro puede tener como consecuencia, además, una liberación de fluoruro irregular.

La fuente de fluoruro fluorosilano es, de hecho, soluble en disolventes orgánicos, pero la liberación de fluoruro

inicial se retarda, dado que el fluorosilano en primer lugar debe hidrolizarse.

Los barnices se aplican generalmente con un pincel pequeño o una esponjita en la superficie de los dientes. A este respecto, es ventajoso cuando se puede producir una película fina que después del tratamiento del paciente resulte lo menos molesta posible. Muchas suspensiones son, no obstante, líquidos muy viscosos que proporcionan una película relativamente gruesa.

Las elevadas concentraciones de fluoruro de sodio necesarias para una fluorización suficiente aumentan el riesgo de una fluorosis, especialmente en el caso de barnices de viscosidad elevada y de las películas de barniz gruesas que se obtiene a partir de los mismos y que contienen, por lo tanto, mucho fluoruro, dado que las películas de barniz que se desprenden con el transcurso del tiempo frecuentemente se ingieren.

Resinas naturales tales como colofonia, derivados de colofonia, almáciga o goma laca son de un color que varía de amarillo claro a ámbar y producen una coloración fuerte en los barnices. Las películas de barniz son, por lo tanto, después de su aplicación, durante su periodo de uso en la superficie dental, visibles, lo que resulta una molestia para muchos pacientes. El fluoruro de sodio suspendido produce de hecho un aclaramiento de la película de barniz, pero esto sucede a expensas de la transparencia, es decir, la suspensión y también la película secada parecen opacas y se diferencian ópticamente de la superficie dental. La colofonia puede desencadenar reacciones alérgicas y asma y provocar eccemas.

Otros componentes del barniz tales como los poliisocianatos reaccionan fácilmente con el agua dando poliureas, por lo que se requiere necesariamente un envase estanco al agua, que es caro, para múltiples aplicaciones. Además, la superficie dental debe secarse bien antes de la aplicación, lo que no es fácil de lograr, especialmente con niños.

Los disolventes tales como el acetato de etilo y el propionato de isoamilo tienen un olor fuerte y que resulta frecuentemente desagradable.

La invención se basa en el objetivo de proporcionar un barniz que contenga fluoruro para el tratamiento dental que no presente las desventajas descritas anteriormente. En particular, el barniz debe posibilitar a concentraciones de fluoruro reducidas una fluorización y una remineralización del esmalte dental eficaces. El barniz debe poseer una viscosidad lo más reducida posible y permitir la producción de películas de barniz incoloras.

Según la invención, este objetivo se logra mediante un barniz que contiene fluoruro que contiene

de 25 a 87,5% en peso	de disolvente orgánico,
de 2 a 50% en peso.	de agua,
de 5 a 50% en peso.	de formadores de película insolubles en agua,
de 0,5 a 10% en peso	de fuente de fluoruro inorgánica en forma disuelta y
de 5 a 25% en peso	de plastificante,

en cada caso con respecto a la masa total del barniz.

Se prefieren barnices que contienen

de 45 a 80% en peso, en particular de 48 a 70% en peso de disolvente orgánico,
de 5 a 25% en peso, en particular de 10 a 20% en peso de agua,
de 5 a 25% en peso, en particular de 8 a 20% en peso de formadores de película insolubles en agua,
de 5 a 25% en peso, en particular de 10 a 20% en peso de plastificante y
de 0,5 a 5% en peso, en particular de 1 a 3% en peso de fuente de fluoruro inorgánica en forma disuelta.

Se ha observado, sorprendentemente, que los barnices según la invención también muestran a cantidades de fluoruro relativamente reducidas una liberación elevada de fluoruro y en particular que el fluoruro liberado es absorbido de forma muy eficaz por el esmalte dental.

Los productos según el estado de la técnica en los que la fuente de fluoruro (principalmente fluoruro de sodio) está presente en forma de polvo suspendido deben permanecer largo tiempo sobre el diente, dado que el fluoruro, en primer lugar, debe disolverse, antes de poder ser absorbido por el esmalte dental. La disolución del fluoruro se produce mediante el agua de la saliva. Dado que los barnices conocidos están generalmente exentos de agua y son hidrófobos, la saliva entra en contacto con la capa de barniz solo superficialmente y disuelve el fluoruro. A este respecto es problemático también que los iones fluoruro liberados se puedan difundir solo difícilmente a través de la película de barniz hidrófoba en dirección a la superficie dental y, por lo tanto, migran en gran parte a la cavidad bucal. Esto tiene como consecuencia que ciertos productos conocidos pueden liberar de hecho grandes cantidades de fluoruro, pero solo poco fluoruro alcanza el esmalte.

Algunos plastificantes preferidos según la invención para la fabricación de barnices son alcoholes grasos, polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), dexpantenol y preferentemente ésteres, tales como ésteres de azúcar y ésteres alquílicos o fenílicos de ácidos di- o tricarboxílicos o ácidos hidroxidi- o tricarboxílicos con uno o varios grupos hidroxilo.

Algunos ésteres preferidos son, por ejemplo, ésteres alquílicos o fenílicos (C_{12} y superiores) de ácidos dicarboxílicos, ácidos hidroxidicarboxílicos con un grupo hidroxilo (preferentemente malato de diisosteárido, que puede obtenerse, por ejemplo, de la empresa Lubrizol con la denominación Schercemol™ DISM Ester) o varios grupos hidroxilo; ésteres alquílicos o fenílicos de polietilenglicoles o polipropilenglicol o combinaciones de los mismos (preferentemente diisosteárido de PEG/PPG-8/3, que puede obtenerse, por ejemplo, de la empresa Lubrizol con la denominación Hydramol™ PGPD Ester); ésteres alquílicos o fenílicos de glicerina, di- o triglicerina (preferentemente 3-laurato de poliglicerilo, que puede obtenerse, por ejemplo, de la empresa Lubrizol con la denominación Hydramol™ TGL Ester); ésteres alquílicos o fenílicos de ácidos di- y tricarboxílicos o ácidos hidroxidi- y tricarboxílicos con alcoholes Guerbet (C_{16} y superiores), preferentemente dodecilitrato de trioctilo, poliéster del ácido adípico (que puede obtenerse, por ejemplo, de la empresa Lanxess con la denominación Ultramoll®), éster fenílico del ácido alquilsulfónico (que puede obtenerse, por ejemplo, de la empresa Lanxess con la denominación Mesamoll®), ésteres de colofonia hidrogenada, alcoholes grasos, dexpantenol, polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG).

Como plastificantes son adecuados en particular ésteres de azúcar, especialmente ésteres de un ácido orgánico, preferentemente un ácido monocarboxílico con 1 a 18, en particular 1 a 4 átomos de carbono, con un mono- o disacárido, siendo particularmente preferidos aquellos ésteres en los que los grupos hidroxilo del componente azúcar están totalmente esterificados. Son muy particularmente preferidos ésteres de sacarosa con ácido acético o ácido isobutírico o ésteres mixtos de sacarosa con ácido acético y ácido isobutírico y en particular el acetato-isobutirato de sacarosa (SAIB; denominación INCI: acetato isobutirato de sacarosa). El SAIB es una mezcla de diferentes isómeros cuya composición corresponde aproximadamente a diacetato-hexaisobutirato de sacarosa. Se trata de un líquido muy viscoso. El SAIB es un emulsionante y aditivo alimentario (número E-444).

Los barnices según la invención se caracterizan por que contienen agua. Son muy particularmente preferidos barnices que contienen una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible con agua. Algunos disolventes orgánicos miscibles con agua preferidos son alcoholes C_2 - C_4 mono- o polihidroxílicos o cetonas C_2 - C_4 y mezclas de los mismos, siendo particularmente preferidos el isopropanol, la acetona y muy particularmente preferido el etanol.

Los barnices preferidos según la invención contienen etanol, calculándose la relación de etanol y agua de forma que la mezcla contenga del 10 al 30% en peso de agua y del 70 al 90% en peso de etanol, en cada caso con respecto a la cantidad total de etanol y agua.

Según una forma de realización los barnices según la invención no contienen preferentemente ningún disolvente con olor desagradable tal como, por ejemplo, acetato de etilo, propionato de isoamilo, propionato de isopentilo y alcanos, tales como alcanos C_5 - C_{12} , por ejemplo n-hexano.

Como fuente de fluoruro se utilizan preferentemente fluoruros inorgánicos, bifluoruros (hidrogenodifluoruros) o sales complejas de flúor, de forma particularmente preferida NH_4F , KF , RbF , CsF , NH_4HF_2 , KHF_2 , hexafluorofosfato de sodio, de forma muy particularmente preferida NH_4F y KF . Como fuente de fluoruro también puede utilizarse una mezcla de dos o más de estas sustancias. La fuente de fluoruro se denomina en lo sucesivo por motivos de sencillez también fluoruro.

La fuente de fluoruro debe ser muy soluble en agua, es decir, debe presentar una solubilidad a 25°C de por lo menos 5 moles en 1 kg de agua, preferentemente por lo menos 10 moles en 1 kg de agua. Los fluoruros particularmente adecuados según la invención y sus solubilidades son los siguientes:

Fuente de fluoruro	Solubilidad (g/100 g de H_2O)	Solubilidad (mol/kg de H_2O)
Bifluoruro de potasio; KHF_2	39,2	5,0
Hexafluorofosfato de sodio monohidratado; $NaPF_6 \times H_2O$	103	5,5
Bifluoruro de amonio; NH_4HF_2	60,2	10,6
Fluoruro de plata (I); AgF	172	13,6
Fluoruro de potasio; KF	102	17,6
Fluoruro de amonio; NH_4F	83,5	22,5
Fluoruro de rubidio; RbF	300	28,7
Fluoruro de cesio; CsF	573	37,7

Los barnices según la invención tienen la ventaja de que la fuente de fluoruro está presente en el barniz ya de forma disuelta, de tal forma que no se produce ningún retardo en la liberación de fluoruro debido a procesos de disolución. La cantidad de fluoruro disuelto puede controlarse mediante el tipo de fuente de fluoruro, el tipo y la

cantidad del disolvente y la cantidad de agua del barniz.

Los barnices que contienen fluoruro según la invención contienen como formador de película preferentemente un polímero soluble en alcoholes o en cetonas, preferentemente un polímero soluble en etanol. La expresión soluble en alcoholes o en cetonas se refiere a los disolventes mencionados anteriormente. El formador de película es insoluble en agua. Se prefieren polímeros que presentan en etanol o mezclas de etanol y hasta el 50% en peso de agua una solubilidad de por lo menos el 6% en peso y preferentemente de por lo menos el 10% en peso. Por polímeros insolubles en agua se entiende aquellas sustancias que presentan en agua una solubilidad de como máximo el 5% en peso, en particular como máximo del 4% en peso. Si no se indica lo contrario, todos los datos de solubilidad se refieren en el presente documento a una temperatura de 25°C.

Como formadores de película son adecuados polímeros formadores de película neutros, catiónicos y particularmente aniónicos.

Algunos ejemplos de polímeros aniónicos son homo- y copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de ácido acrílico, acrilatos y acrilamida, así como homo- y copolímeros de ésteres de ácido acrílico y de ácido metacrílico.

Algunos polímeros particularmente adecuados son copolímeros de acrilato de t-butilo, acrilato de etilo, ácido metacrílico (por ejemplo, Luvimer® 100P), copolímeros de acrilato de etilo y ácido metacrílico (por ejemplo, Luviflex® Soft y Luvimer® MAE), copolímeros de N-terc-butilacrilamida, acrilato de etilo, ácido acrílico (Ultrahold® 8 strong de BASF AG), copolímeros de acetato de vinilo, ácido crotonico y dado el caso otros ésteres vinílicos (por ejemplo, Luviset®, BASF AG), polisiloxanos aniónicos, por ejemplo acrilato de t-butilo, ácido metacrílico, con funcionalidad carboxi (por ejemplo, Luviskol® VBM, BASF AG). Algunos ejemplos de polímeros aniónicos son, además, copolímeros de acetato de vinilo/ácido crotonico, tales como, por ejemplo, los disponibles comercialmente con las denominaciones Resyn® (Akzo Nobel) y Gafset® (GAF).

Además, el grupo de los polímeros adecuados como formadores de película según la invención comprende Balance® CR (Akzo Nobel; copolímero de acrilatos), Balance® 0/55 (Akzo Nobel; copolímero de acrilatos), Balance® 47 (Akzo Nobel; copolímero de octilacrilamida/acrilatos/metacrilatos de butilaminoetilo), Amphomer® HC (Akzo Nobel; copolímero de acrilato/octilacrilamida), Amphomer® 28-4910 (Akzo Nobel; copolímero de octilacrilamida/acrilato/metacrilato de butilaminoetilo), Advantage® Plus (1SP; copolímero de VA (acetato de vinilo)/maleatos de butilo/acrilatos de isobornilo), Luviflex® Silk (BASF; producto de reacción de acrilato de t-butilo, ácido metacrílico y copoliol de dimeticona), Resyn XP (Akzo Nobel; copolímero de acrilatos/octilacrilamida).

Algunos polímeros adecuados son también polímeros anfóteros, tales como los copolímeros de octilacrilamida/metacrilato de metilo/metacrilato de terc-butilaminoetilo/metacrilato de 2-hidroxipropilo que pueden obtenerse con la denominación Amphomer® (Akzo Nobel).

Algunos formadores de película aniónicos particularmente preferidos son homopolímeros de acrilato y metacrilato, copolímeros de acrilato y metacrilato, terpolímeros de alquil C₄-C₈-acrilamida, acrilatos y ácido acrílico, terpolímeros de ácido metacrílico y acrilatos, copolímeros de acetato de vinilo-ácido crotonico y mezclas de los mismos. Algunos formadores de película muy particularmente preferidos son terpolímeros de acrilato de terc-butilo, acrilato de etilo y ácido metacrílico (denominación INCI: copolímero de acrilatos).

Los polímeros se utilizan preferentemente en forma iónica y no en forma neutralizada.

Se ha demostrado, sorprendentemente, que con los barnices según la invención que contienen un plastificante, se logra incluso después de un periodo corto un contenido de fluoruro elevado sobre el esmalte dental. Se asume que después del secado del barniz en condiciones intrabucales permanece suficiente agua en la película como para mantener el fluoruro disuelto totalmente o parcialmente en solución. El disolvente orgánico contenido en el barniz se evapora con el secado más rápidamente que la porción de agua, de forma que a pesar de concentrarse la fuente de fluoruro, también después del secado está presente aún por lo menos parcialmente en forma disuelta. El plastificante actúa, a este respecto, positivamente sobre el contenido residual de agua de la película. El agua remanente en la película de barniz permite una difusión rápida de los iones fluoruro en dirección al esmalte dental, de tal forma que se logra rápidamente un contenido de fluoruro elevado sobre el esmalte dental.

El plastificante impide durante el endurecimiento del barniz sobre los dientes, además, que el formador de película se seque de forma no homogénea o que precipite y que se formen dominios cristalinos demasiado grandes del formador de película.

Es particularmente ventajoso que los barnices según la invención, después de una aplicación tópica sobre el esmalte dental, producen incluso después de un periodo corto un aumento claro de la concentración de fluoruro sobre el esmalte y en el esmalte. Para el fluoruro superficial soluble en medio alcalino (ASF; "sobre el esmalte")

se logran después de una hora de duración del tratamiento valores de 10 a 50 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, y para el fluoruro unido estructuralmente (SBF; "en el esmalte") valores de 5 a 20 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. El fluoruro unido estructuralmente es fluoruro que se incorpora en los cristales de hidroxiapatita del esmalte dental y puede determinarse mediante grabado de la superficie del esmalte con HClO_4 . La determinación del fluoruro sobre el esmalte y en el esmalte se describe en el ejemplo 2. El aumento rápido de la concentración de fluoruro sobre el esmalte y en el esmalte posibilita un periodo de tratamiento de 1 hora o inferior, preferentemente de 0,5 horas a 1 hora.

Se prefieren barnices que después de un periodo de tratamiento de una hora proporcionan una fluorización en el esmalte (ASF) de por lo menos 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, en particular de 10 a 50 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, preferentemente por lo menos 15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, en particular de 15 a 50 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, medida en esmalte de diente de vacuno de forma análoga al ejemplo 2.

Además de los componentes mencionados, los barnices según la invención pueden contener aditivos habituales tales como aromatizantes, edulcorantes, materiales de carga y principios activos antibacterianos. Estas sustancias se utilizan habitualmente en cantidades, en cada caso, del 0,01 al 10% en peso, preferentemente del 0,01 al 5% en peso, de forma particularmente preferida del 0,01 al 2% en peso.

Como aromatizantes son adecuados aromas o extractos de aromas naturales y artificiales con olor/sabor a menta, naranja, fresa, vainilla, melón, etc. Algunos aromas adecuados se indican en "ENTSCHEIDUNG DER KOMMISSION vom 23. Februar 1999 über ein Verzeichnis der in oder auf Lebensmittel verwendeten Aromastoffe" que se elaboró según el reglamento (EG) N° 2232/96 del Parlamento Europeo y el Consejo del 28 de octubre de 1996 (1999/217/EG).

Como edulcorantes son adecuados, en particular, sustitutos de azúcar tales como alcoholes de azúcar (sorbitol, manitol, xilitol, etc.) y edulcorantes (sacarina, acesulfamo, aspartamo, ciclamato, neohesperidina, sucralosa, esteviosido, etc.)

Como materiales de carga son adecuados, en particular, ácidos silícicos precipitados o pirógenos (por ejemplo Aerosil de la empresa Evonik), óxidos metálicos a escala nanométrica, tales como, por ejemplo, óxido de aluminio pirógeno (por ejemplo, Aeroxide Alu C, Evonik) o materiales de carga minerales tales como, por ejemplo, silicatos estratificados.

Como principios activos antibacterianos son adecuados peróxidos tales como peróxido de hidrógeno o peróxido de carbamida, además de clorhexidina, cloruro de cetilpiridinio, éster del ácido hidroxibenzoico (parabeno), etc.

Los barnices de la presente invención también pueden contener otras sustancias inorgánicas, por ejemplo fuentes de minerales, que promueven la remineralización de los dientes. Los ejemplos son fosfato de calcio amorfo, fosfato de tricalcio, carbonato de calcio, hidroxiapatita, fluoroapatita, fosfato de potasio, etc. Estas sustancias están presentes idealmente de una forma tan fina que permanecen suspendidas en un líquido de baja viscosidad. Por lo tanto, son deseables partículas de dichas sustancias finamente trituradas o a escala nanométrica. Se prefieren tamaños de partícula de 0,005 μm a 10 μm , de forma particularmente preferida de 0,005 μm a 1 μm y de forma muy particularmente preferida de 5 nm a 200 nm.

Son particularmente ventajosos de por sí los barnices que contienen o están constituidos por una combinación de componentes preferidos y, en particular; particularmente preferidos. Por lo tanto, se prefieren dichas combinaciones.

Una combinación muy particularmente ventajosa es, por ejemplo, un barniz que contiene

de 50 a 70% en peso	de etanol,
de 10 a 20% en peso	de agua,
de 5 a 15% en peso	de terpolímero de acrilato de terc-butilo, acrilato de etilo y ácido metacrílico (INCI: copolímero de acrilatos),
de 10 a 20% en peso	de acetato-isobutirato de sacarosa,
de 1 a 2% en peso	de fluoruro de amonio,
de 0,05 a 0,2% en peso	de aromatizante(s) y
de 0,01 a 0,1% en peso	de edulcorantes.

Un ejemplo de un barniz de fluoruro preferido sin plastificante es:

de 60 a 75% en peso	de etanol,
de 7,5 a 20% en peso	de agua,
de 10 a 25% en peso	de terpolímero de acrilato de terc-butilo, acrilato de etilo y ácido metacrílico (INCI: copolímero de acrilatos),
de 0,01 a 0,1% en peso	de edulcorante,
de 1 a 2% en peso	de fluoruro de amonio,

de 0,1 a 0,5% en peso de óxido de aluminio pirógeno,
de 0,05 a 0,2% en peso de aromatizante(s).

Los barnices según la invención pueden aplicarse con un pincel o una esponja rápidamente sobre el diente y forman en la superficie del mismo después de la evaporación del disolvente una película de barniz incolora, transparente y con una buena adhesión que presenta una liberación de fluoruro rápida y elevada y proporciona ya después de un tiempo de aplicación corto de una hora una gran cantidad de fluoruro soluble en medio alcalino sobre la superficie del esmalte. Los barnices proporcionan una capa similar al fluoruro de calcio sobre el esmalte y enriquecen el esmalte dispuesto por debajo de la superficie con fluoruro. Sorprendentemente, se produce una fluorización por lo menos equivalente a la que se produce con productos altamente concentrados de la capa de esmalte más superior.

Los barnices según la invención se caracterizan por una combinación de propiedades ventajosas. Presentan una liberación de fluoruro inicial elevada y forman después del secado películas de barniz transparentes y con una buena adhesión. Además, los barnices presentan una viscosidad muy reducida. La viscosidad es de 10 a 5000 mPa·s, preferentemente de 10 a 1000 mPa·s y de forma particularmente preferida de 10 a 250 mPa·s (medida con un sistema de medición de cono-placa a 15,0°C y una velocidad de cizallamiento de 100 s⁻¹).

Los barnices de la presente invención son adecuados, en particular, para su utilización en el tratamiento de dientes y/o cuellos de dientes hipersensibles, en la prevención de caries, en el tratamiento de lesiones de caries incipientes, la inhibición de la desmineralización de dientes y/o la erosión dental, para la protección de fisuras y huecos y para la fluorización del esmalte.

La invención se explicará a continuación con más detalle por medio de figuras y ejemplos.

EJEMPLOS DE REALIZACIÓN

Ejemplo 1

Preparación de un barniz que contiene fluoruro

Se preparó un barniz con la composición siguiente mediante mezclado de los componentes:

Proporción	Componente
58,70%	Alcohol etílico puriss.
14,68%	Agua desionizada
15,00%	Acetato-isobutirato de sacarosa (SAIB)
10,00%	Copolímero de acrilato (Luvimer 100P, empresa BASF)
1,50%	Fluoruro de amonio
0,10%	Aroma de menta sintético
0,02%	Edulcorante (sacarina)

Todos los ingredientes se disolvieron con agitación en el disolvente dispuesto previamente. Se obtuvo un barniz estable, prácticamente incoloro, homogéneo, de baja viscosidad.

Ejemplo 2

Fluorización de esmalte in vitro mediante barnices de fluoruro (24 h)

Para determinar la fluorización in vitro se arrancaron y se pulieron bloques de esmalte cilíndricos de dientes de vacuno (n=18) (SiC, grano 4000). A continuación se desmineralizaron muestras de esmalte a temperatura ambiente durante 1 hora con ácido láctico (solución de desmineralización según Zahradnik *et al.*, J Dent Res, 1976, 55; 4; 664-670, pero con una concentración de calcio reducida como en la saliva: ácido láctico: 0,1 mol/l; Ca₃(PO₄)₂: 50 mg/l; NaN₃: 0,02% (conservante); ajustar con KOH 2-5 M a pH 4,4), después se recubrieron según las instrucciones del fabricante con los barnices que se iban a analizar y se secaron (25°C, 1 h). El barniz según la invención se aplicó con un pincel pequeño (Microbrush®) sobre el esmalte y se secó (25°C, 1 h). Las muestras secadas se almacenaron en saliva artificial (37°C, 1 h o 24 h). La saliva artificial se reemplazó después de una hora, para evitar la formación de altas concentraciones de fluoruro en el medio de elución. A continuación se retiraron los barnices con etanol y acetona. El fluoruro superficial soluble en medio alcalino (ASF) y el fluoruro unido estructuralmente (SBF) se extrajeron y se midieron con un electrodo selectivo de iones. Para el análisis estadístico se llevó a cabo una prueba t desapareada, p<0,05.

La saliva artificial se preparó según Takagi, Caries Res 1992; 26; 321-327, pero sin fluoruro. Composición: CaCl₂·2H₂O 1,2 mM, KH₂PO₄ 0,72 mM, KCl 30 mM, HEPES (= ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetasulfónico) 50 mM, pH 7.

La determinación del fluoruro superficial soluble en medio alcalino (ASF) se realizó según Caslavská *et al.*, Archs oral Biol 20; 333-339, 1975. Para ello se disolvió el fluoruro superficial similar a CaF_2 mediante una inmersión de 24 horas de la muestra en KOH 1 M, la solución se neutralizó después con HNO_3 y se midió la concentración de fluoruro después de adición de un tampón para ajustar la fuerza iónica total (tampón TISAB II, preparación: disolver 58 g de NaCl en 500 g de H_2O desionizada en un vaso de precipitados de 1000 ml, añadir 57 ml de ácido acético glacial y 4 g de CDTA (ácido 1,2-ciclohexilendiaminotetraacético) con agitación y disolver; después ajustar con NaOH 5 M un valor del pH de 5 - 5,5 (controlar con electrodo de pH), dejar enfriar la solución y rellenar a 1000 ml con H_2O desionizada) con un electrodo de fluoruro.

Para la determinación del fluoruro unido estructuralmente (SBF) se llevó a cabo una biopsia según Sieck *et al.*, J Dent Res 69; 1261-1265, 1990. La superficie de las muestras de esmalte se grabó durante 1 hora con HClO_4 0,5 M. A este respecto, se disolvieron aproximadamente 100 μm de la capa superficial. Después de la neutralización y la adición de TISAB-II se midió la concentración de fluoruro de nuevo con electrodo de fluoruro. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Resultados de la fluorización de esmalte in vitro después de un tratamiento/almacenamiento de 24 h en saliva artificial

Producto	Fabricante	Conc. de fluoruro [ppm]	ASF [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	SBF [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
Ejemplo 1		7700	$20,4 \pm 6,2^a$	$17,9 \pm 3,6^c$
Duraphat*)	Colgate	22600	$19,3 \pm 7,6^a$	$21,0 \pm 6,9^a$
Clinpro White Varnish*)	3M-ESPE	22600	$9,3 \pm 2,4^b$	$11,5 \pm 1,8^b$
Profluorid Varnish*)	VOCO	22600	$11,6 \pm 2,9^c$	$11,9 \pm 2,7^b$
Control (agua)		<1	$1,4 \pm 0,8^d$	$4,2 \pm 2,5^d$

*) Ejemplo comparativo

Los valores con las mismas letras en superíndice no se diferencian entre sí de forma significativa

Después de la aplicación de los barnices sobre el esmalte dental el ASF y el SBF habían aumentado significativamente en todas las muestras en comparación con el agua.

Con el barniz según la invención se logró después de una aplicación tópica, a pesar del contenido de fluoruro claramente más reducido, valores máximos de concentración de fluoruro sobre el esmalte (ASF) y en el esmalte (SBF).

Ejemplo 3

Análisis por EDX de la fluorización del esmalte

La fluorización de superficies dentales por diferentes barnices de fluoruro se analizó mediante análisis mediante rayos X de dispersión de energía (EDX). Los barnices analizados se muestran en la tabla 2.

Para determinar la fluorización del esmalte se perforaron y se desmineralizaron (SiC , grano 4000) cuerpos de ensayo cilíndricos producidos a partir de dientes de vacuno rectificados y pulidos con un diámetro de 4 mm (1 h en ácido láctico 0,1 M, ajustado a pH 4,4).

Tabla 2: Barnices de fluoruro analizados

Producto	Lote	Fabricante	Fuente de fluoruro	Conc. de fluoruro [ppm]
Ejemplo 1			NH_4F	7700
FluorProtector*)	PL1004	Ivoclar-Vivadent	Fluorosilano	1000
Duraphat*)	116416	Colgate	NaF	22600
MI Varnish*)	1110211	GC Corp.	NaF	22600
Clinpro White Varnish*)	M14300H1C	3M-ESPE	NaF	22600
Profluorid Varnish*)	1114277	VOCO	NaF	22600

*) Ejemplo comparativo

Las superficies de esmalte desmineralizadas se trataron, con la excepción del control negativo, con el barniz de fluoruro correspondiente (se dejaron secar 5 min) y a continuación se almacenaron durante una hora a 37°C en saliva artificial. Después de retirar la saliva artificial se retiró el barniz moviendo el cuerpo de ensayo en etanol puro (ejemplo 1) o acetona (barnices restantes) y se enjuagó brevemente con agua. Después de secar el cuerpo de ensayo con aire a presión se analizó la superficie dental mediante EDX (tamaño de punto de aproximadamente 100 μm). Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Los resultados del ensayo muestran que con EDX pueden medirse cantidades diferentes de fluoruro en el esmalte superficial. A este respecto, la muestra tratada con barniz del ejemplo 1 presenta con diferencia el

contenido de flúor más elevado. El presente análisis determina el efecto de fluorización muy bueno del barniz del ejemplo 1 sobre esmalte desmineralizado ya incluso después de un periodo de exposición corto.

Tabla 3: Resultados de las mediciones EDX

Producto	C	F	Na ₂ O	MgO	P ₂ O ₅	Cl	K ₂ O	CaO
Ejemplo 1	9,27	4,15	0,89	0,31	36,49	0,00	0,56	48,32
FluorProtector*)	10,36	0,35	0,58	0,09	39,79	0,20	0,00	48,64
Duraphat*)	6,59	2,39	1,70	0,28	40,04	0,00	0,00	49,00
MI Varnish*)	5,69	0,57	1,33	0,31	41,02	0,00	0,00	51,08
Clinpro White Varnish*)	5,20	0,24	0,93	0,26	41,99	0,00	0,00	51,38
Profluorid Varnish*)	5,94	0,19	0,77	0,16	41,46	0,00	0,00	51,47
Esmalte sin tratar*)	6,07	0,15	0,86	0,14	41,99	0,00	0,00	50,77
*) Ejemplo comparativo								

Ejemplo 4

Fluorización de esmalte in vitro mediante barnices de fluoruro (1 h)

De forma análoga al ejemplo 2 se trataron bloques de esmalte de dientes de vacuno con barnices que contienen fluoruro y se midió el fluoruro soluble en medio alcalino (ASF). Las muestras secadas se almacenaron solo 1 hora en saliva artificial (solución similar a la saliva, abrev. SLS) a 37°C. Los resultados se muestran en la tabla 4 y se representan gráficamente en la figura 1.

Tabla 4: Resultados de la fluorización de esmalte in vitro después de 1 h de tratamiento

Producto	Fabricante	ASF [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
Ejemplo 1		16,80 $\pm$ 2,06
Clinpro White Varnish + TCP*)	(3M-ESPE, Seefeld, Alemania)	2,00 $\pm$ 0,66
Flaïresse*)	(DMG, Hamburgo, Alemania)	1,00 $\pm$ 0,11
Profluorid Varnish*)	(VOCO, Cuxhaven, Alemania)	2,86 $\pm$ 0,89
Duraphat*)	(Colgate, Estados Unidos)	2,58 $\pm$ 0,68
Duraflor*)	(Medicom, Lachine, Canadá)	1,03 $\pm$ 0,14
MI Varnish*)	(GC Corp., Tokio, Japón)	1,78 $\pm$ 0,32
Control negativo		0,72 $\pm$ 0,42
*) Ejemplo comparativo		

Ejemplo 5

Preparación de un barniz que contiene fluoruro sin plastificante

Se preparó un barniz con la composición siguiente mediante mezclado de los componentes:

Proporción	Componente
57,90% en peso	Etanol
14,48% en peso	Agua
25,00% en peso	Terpolímero de acrilato de terc-butilo, acrilato de etilo y ácido metacrílico (INCI: copolímero de acrilatos)
0,02% en peso	Sacarina sódica
2,0% en peso	Fluoruro de amonio
0,50% en peso	Óxido de aluminio pirógeno
0,10% en peso	Aroma de menta

Todos los ingredientes se disolvieron con agitación en el disolvente dispuesto previamente. Se obtuvo un barniz estable, prácticamente incoloro, homogéneo, de baja viscosidad.

REIVINDICACIONES

1. Barniz que contiene fluoruro para su aplicación a la superficie de los dientes, caracterizado por que el mismo contiene
5 de 25 a 87,5% en peso de disolvente orgánico,
 de 2 a 50% en peso de agua,
 de 5 a 50% en peso de formador de película insoluble en agua,
 de 0,5 a 10% en peso de fuente de fluoruro inorgánica en forma disuelta y
10 de 5 a 25% en peso de plastificante

en cada caso con respecto a la masa total del barniz.
2. Barniz que contiene fluoruro según la reivindicación 1, que como plastificante contiene alcohol graso, polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), dexpantenol, un éster o una mezcla de los mismos.
3. Barniz que contiene fluoruro según la reivindicación 2, que como plastificante contiene un éster de azúcar o un éster alquílico o fenílico de ácidos di- o tricarboxílicos o ácidos hidroxidi- o tricarboxílicos con uno o varios grupos hidroxilo.
- 20 4. Barniz que contiene fluoruro según la reivindicación 3, que como éster de azúcar contiene un éster de un ácido orgánico con un mono- o disacárido.
- 25 5. Barniz que contiene fluoruro según la reivindicación 4, que como éster de azúcar contiene un éster de sacarosa con ácido acético o ácido isobutírico o un éster mixto de sacarosa con ácido acético y ácido isobutírico, en particular acetato-isobutirato de sacarosa.
- 30 6. Barniz que contiene fluoruro según una de las reivindicaciones anteriores, que como disolvente orgánico contiene un alcohol mono-o polihidroxílico miscible con agua y/o una cetona miscible con agua, en particular isopropanol, acetona, de forma muy particularmente preferida etanol.
- 35 7. Barniz que contiene fluoruro según una de las reivindicaciones anteriores, que contiene una fuente de fluoruro inorgánica que presenta una solubilidad en agua a 25°C de por lo menos 5 moles en 1 kg de agua, preferentemente por lo menos 10 moles en 1 kg de agua.
- 40 8. Barniz que contiene fluoruro según la reivindicación 7, que como fuente de fluoruro inorgánica contiene NH₄F, KF, RbF, CsF, NH₄HF₂, KHF₂ o una mezcla de los mismos.
- 45 9. Barniz que contiene fluoruro según una de las reivindicaciones 1 a 8, que como formador de película contiene un polímero soluble en alcoholes o en cetonas con una solubilidad en agua de como máximo el 5,0% en peso.
- 50 10. Barniz que contiene fluoruro según la reivindicación 9, que como formador de película contiene un homopolímero de acrilato o de metacrilato, un copolímero de acrilato y de metacrilato, un terpolímero de alquil C₄-C₈-acrilamida, acrilatos y ácido acrílico, un terpolímero de ácido metacrílico y acrilatos, un copolímero de acetato de vinilo-ácido crotonico, un terpolímero de acrilato de terc-butilo, acrilato de etilo y ácido metacrílico (denominación INCI: copolímero de acrilatos) o una mezcla de los mismos.
- 55 11. Barniz que contiene fluoruro según una de las reivindicaciones anteriores, que contiene
50 de 50 a 70% en peso de etanol,
 de 10 a 20% en peso de agua,
 de 5 a 15% en peso de terpolímero de acrilato de terc-butilo, acrilato de etilo y ácido metacrílico,
 de 10 a 20% en peso de acetato-isobutirato de sacarosa,
 de 1 a 2% en peso de fluoruro de amonio,
55 de 0,05 –a 0,2% en peso de sustancia(s) aromática(s) y
 de 0,01 a 0,1% en peso de edulcorante.
- 60 12. Barniz que contiene fluoruro según una de las reivindicaciones 1 a 11, que adicionalmente contiene del 0,01 al 10% de materiales de carga y/o principios activos antibacterianos.
- 65 13. Barniz que contiene fluoruro según una de las reivindicaciones 1 a 12, que presenta una viscosidad inferior a 5000 mPa·s, preferentemente inferior a 1000 mPa·s y de forma particularmente preferida inferior a 250 mPa·s, medida a 15,0°C y una velocidad de cizallamiento de 100 s⁻¹.
14. Barniz que contiene fluoruro según una de las reivindicaciones anteriores para su utilización en el tratamiento de dientes y/o cuellos de dientes hipersensibles, en la prevención de caries, en el tratamiento de lesiones de

caries incipientes, la inhibición de la desmineralización y/o la erosión dental y en la fluorización del esmalte.

- 5 15. Barniz que contiene fluoruro según una de las reivindicaciones 1 a 14, que produce una fluorización del esmalte (ASF) después de un periodo de tratamiento de una hora de por lo menos $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, preferentemente de por lo menos $15 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, medida en esmalte de diente de vacuno.

Fig. 1

