

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Januar 2009 (22.01.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/009814 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 6/00 (2006.01)

Frankfurt (DE). RUPPERT, Klaus [DE/DE]; Büchertal-
strasse 16, 63477 Maintal (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT2008/000258

(74) Anwälte: SCHWARZ, Albin usw.; Kopecky & Schwarz,
Wipplingerstrasse 30, A-1010 Wien (AT).

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. Juli 2008 (16.07.2008)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ,
LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
A 1117/2007 16. Juli 2007 (16.07.2007) AT

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): GEOPHARMA PRODUKTIONS GMBH
[AT/AT]; Richard Neutra-Gasse 5, A-1210 Wien (AT).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HAMETNER, Christa
[AT/AT]; Opalgasse 25/1, A-1210 Wien (AT). SCHMIDT,
Oskar [AT/AT]; Dannebergplatz 16/9, A-1030 Wien (AT).
SCHMIDT, Christoph [AT/AT]; Himmelreichweg 33,
A-8044 Graz (AT). DIEFENBACH, Christine [DE/DE];
Rosenhügel 13, 65599 Dornburg (DE). ERDRICH,
Albert [DE/DE]; Carl-Oeleman-Weg 28b, 61231 Bad
Nauheim (DE). PUCHALSKA, Theresa [DE/DE];
Theodor-Heuss-Strasse 7, 61267 Neu-Anspach (DE).
RENZ, Karl Heinz [DE/DE]; Niddagastrasse 71, 61489

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

(54) Title: DENTAL MATERIAL

(54) Bezeichnung: DENTALWERKSTOFF

(57) Abstract: The invention relates to a polymeric dental material, characterized in that said polymeric material contains a silicate
filler which is modified with a polymeric guanidine derivative on the basis of an alkylene diamine and/or an oxyalkylene diamine.

(57) Zusammenfassung: Polymerer Dentalwerkstoff, dadurch gekennzeichnet, dass es einen silikatischen Füllstoff enthält, der mit
einem polymeren Guanidinderivat auf Basis eines Alkylendiamins und/oder eines Oxyalkylendiamins modifiziert ist.

WO 2009/009814 A2

Dentalwerkstoff

Die vorliegende Erfindung betrifft einen polymeren Dentalwerkstoff mit mikrobiozider Wirkung.

Es ist bekannt, dass polymere Dentalwerkstoffe, insbesondere solche auf (Meth)acrylat-Basis, bei längerer Verwendung und mangelhafter Zahnhygiene zur Plaque-Bildung neigen. Es ist versucht worden, durch Zugabe eines bioziden Wirkstoffes die schädliche Plaque-Bildung und auch die Infektionsgefahr zu vermindern. Bei dem bioziden Wirkstoff handelt es sich um ein polymeres Kondensationsprodukt, welche aus einem Guanidinderivat und einem Oxyalkylendiamin gebildet wird. Derartige polymere Guanidinderivate sind z.B. aus der WO 01/85676 A1, der AT 406.163 B und der WO 06/047800 bekannt.

Es hat sich allerdings gezeigt, dass der biozide Wirkstoff aus dem Dentalwerkstoff mit der Zeit herausgewaschen werden kann, wodurch die Plaque-Bildung wieder begünstigt wird.

Hier setzt nun die vorliegende Erfindung an und stellt sich die Aufgabe, einen polymeren Dentalwerkstoff zur Verfügung zu stellen, welcher den oben genannten Nachteil nicht aufweist.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß mit einem polymeren Dentalwerkstoff gelöst, der einen silikatischen Füllstoff enthält, der mit einem polymeren Guanidinderivat auf Basis eines Alkylendiamins und/oder eines Oxyalkylendiamins modifiziert ist. Die Erfindung beruht auf der überraschenden Beobachtung, dass diese polymeren Guanidinderivate so stark an Silikate binden, dass sie praktisch nicht mehr wasserlöslich sind, aus dem Dentalwerkstoff nicht mehr herausgewaschen werden können, trotzdem aber noch die mikrobiozide Wirkung aufweisen.

Silikatische Füllstoffe für Polymere sind an sich bekannt. Wenn nun diese Füllstoffe mit dem polymeren Guanidinderivat modifiziert und in das Polymer eingebracht werden, verleihen sie dem Polymer die Plaque-hemmende Eigenschaft, obwohl sie fest an den silikatischen Füllstoff gebunden sind.

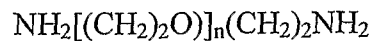
Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen polymeren Dentalwerkstoffs ist dadurch gekennzeichnet, dass ein polymeres Guanidinderivat vorgesehen ist, welches das Alkylendiamin und das Oxyalkylendiamin im Molverhältnis zwischen 4:1 und 1:4 enthält.

Die Aminogruppen des Alkylendiamins und/oder des Oxyalkylendiamins sind bevorzugt endständig, wobei zur Herstellung des polymeren Guanidinderivates als Alkylendiamin in erster Linie eine Verbindung der allgemeinen Formel



vorgesehen ist, in welcher n eine ganze Zahl zwischen 2 und 10, insbesondere 6, ist.

Zur Herstellung des polymeren Guanidinderivates kann als Oxyalkylendiamin eine Verbindung der allgemeinen Formel



vorgesehen werden, in welcher n eine ganze Zahl zwischen 2 und 5, insbesondere 2, ist.

Insbesondere bevorzugt ist ein polymerer Dentalwerkstoff, der dadurch gekennzeichnet ist, dass als polymeres Guanidinderivat ein Polyoxyalkylen-Guanidin auf Basis von Triethylenglykoldiamin (relative Molekularmasse: 148), von Polyoxypropylendiamin (relative Molekularmasse: 230) und/oder von Polyoxyethylendiamin (relative Molekularmasse: 600) vorgesehen ist.

Am besten eignet sich ein silikatischer Füllstoff, bei dem als das polymere Guanidinderivat Poly-[2-(2-ethoxy-ethoxyethyl)-guanidinium-hydrochlorid] mit mindestens 3 Guanidinresten vorgesehen ist.

Das polymere Guanidinderivat besitzt insbesondere eine mittlere Molekularmasse im Bereich von 500 bis 3.000.

Der Füllstoff kann in einer Menge zwischen 0,05 und 5,0 Gew.-% enthalten sein.

Das Polymer ist ein härtpbarer Kunststoff, bevorzugt auf Acrylat- oder Methacrylat-Basis.

Als silikatischer Füllstoff eignet sich nicht nur pulverförmiges SiO₂, sondern auch fein verteilte Kieselsäuren und andere Silikate, insbesondere jene, die heute als Füllstoffe in der Kunststofftechnik verwendet werden.

Die Bindung des polymeren Guanidinderivates (Wirkstoff) an den silikatischen Füllstoff, also die Trägermatrix, erfolgt durch Vorlage der Matrix, die beispielsweise aus feinen Aerosil-

Typen bestehen kann und Einmischen einer 1-30% Gew.-igen wässrigen Lösung des Wirkstoffes bei Raumtemperatur in einem Rührkessel. Das Wasser kann anschließend unter Anwendung herkömmlicher Technologien, wie beispielweise Wirbelschichttrocknern, entfernt werden.

Der in dieser Form matrixgebundene Wirkstoff ist nach wie vor sehr wirksam gegen Mikroorganismen, ist aber so stark an den Füllstoff gebunden, dass er praktisch nicht mehr wasserlöslich ist und herausgewaschen werden kann. Die beschriebene Matrixfixierung des Wirkstoffes verhindert somit die Migration des Wirkstoffes in wässrige Medien. Eine Migration in fetthältige Medien ist aufgrund der Unlöslichkeit des polaren Wirkstoffes ebenfalls nicht möglich.

Zur antimikrobiellen Ausrüstung gemäß der Erfindung eignen sich Dentalmaterialien im weiteren Sinn einschließlich im Bereich der Orthodontie oder Kieferchirurgie oder Dentalkosmetik/-ästhetik eingesetzter Materialien. Beispiele sind z.B. Füllungskomposite, K & B -Verblendkunststoffe (für Krone und Brücke), Prothesenkunststoffe, Dentin-Bondings, Abformmaterialien, Abformlöffel, temporäre K&B-Materialien, Implantate, Dental-Geräte, Zahnklammern oder -bänder, Knochenzemente für die Kieferchirurgie und Applikationen dafür.

Mit den nachfolgenden Beispielen werden bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung noch näher beschrieben.

Beispiel:

Dentalmaterial: Prothesenkunststoff VERSYO.COM von Heraeus Kulzer GmbH, wie in US 6,881,360 B2 beschrieben.

A. Herstellung von VERSYO.COM und VERSYO.COM + 0,5% gebundener Wirkstoff
Versyo.com wird aus folgenden Komponenten mit den entsprechenden Gewichtsanteilen hergestellt:

a.) Urethandimethacrylat	90,0
b.) Polyesterurethanacrylat	15,0
c.) Oligoethertetraacrylat	13,5
d.) Trimethylopropantrimethacrylat	12,0
e.) Ethoxyliertes Bis-GMA	7,5
f.) Pyrogenes SiO ₂	10,5
g.) Photoinitiatoren/Stabilisatoren	0,75
h.) Farbpigmente	0,009

Die Komponenten werden homogenisiert und anschließend mit einem geeigneten Lichtgerät polymerisiert.

Versyo.com + 0,5% gebundener Wirkstoff wird aus folgenden Komponenten mit den entsprechenden Gewichtsanteilen hergestellt:

a.) Urethandimethacrylat	90,0
b.) Polyesterurethanacrylat	15,0
c.) Oligoethertetraacrylat	13,5
d.) Trimethylpropantrimethacrylat	12,0
e.) Ethoxyliertes Bis-GMA	7,5
f.) Pyrogenes SiO ₂	9,75
g.) Biozides Guanidinderivat	0,75
h.) Photoinitiatoren/Stabilisatoren	0,75
i.) Farbpigmente	0,009

B. Bestimmung der Produkteigenschaften mit/ohne gebundenen Wirkstoff:

Versyo.com + Guanidinderivat [%]	Biegefestigkeit nach ISO 1567 [MPa]	Standard- abweichung	E-Modul nach ISO 1567 [MPa]	Standard- abweichung	Viskosität bei 10/s [mPas]
0	67,2	1,5	1736	89	1,43E+04
0,25	64,6	1,3	1649	58	1,58E+04
0,5	68,2	1,9	1833	101	1,83E+04
0,75	70,5	3,5	1814	48	1,74E+04

Ergebnis: Durch die Zugabe des gebundenen Guanidinderivates werden Produkteigenschaften wie Biegefestigkeit, E-Modul und Viskosität nicht verändert.

C. Bestimmung der Zytotoxizität mit/ohne gebundenen Wirkstoff:

Probenbezeichnung	Bewertung gemäß USP25NF Supplement 2 <87>		
	nach 48h	nach 72h	nach 96h
Versyo.com ohne Zusatz	0	0	0
Versyo.com mit 0,25% Wirkstoff	0	0	0
Versyo.com mit 0,5% Wirkstoff	0	0	0
Versyo.com mit 0,75% Wirkstoff	0-1	0	0-1

Bewertungsschema nach USP 25:

0.....keine Zelltoxizität

1.....geringe Zelltoxizität, nicht mehr als 20% geschädigte, runde Zellen

2.....leichte Zelltoxizität, nicht mehr als 50% geschädigte, runde Zellen

3.....mäßige Zelltoxizität, nicht mehr als 70% geschädigte, runde Zellen

4.....schwere Zelltoxizität, nahezu vollständige Zellzerstörung

Ergebnis: Durch die Zugabe von gebundenem Wirkstoff auf Guanidinbasis wird die Zytotoxizität von Versyo.com nicht signifikant erhöht.

D. Mikrobiologische Wirksamkeit

Der erfindungsgemäß verwendete gebundene Wirkstoff wurde in die Versio.com Acrylatmischung in Anwendungskonzentrationen zwischen 0,25 und 0,75 Gew.-% eingesetzt und anschließend die Wirksamkeit mit den Testkeimen *Streptococcus mutans* DSM 20523 und *Candida albicans* DSM 1386 unter Anwendung des Verfahrens JIS Z 2801:2000 an der Kunststoffoberfläche getestet, wobei die Proben bis zu 26 Wochen lang bei 37°C in Reinstwasser unter ständigem Schütteln in einem Verhältnis von 1:1 (cm²:cm³) eluiert wurden.

Die Ergebnisse der bioziden Wirksamkeit sind in Tabelle 1 und 2, die der Migration in Reinstwasser in Tabelle 3 dargestellt.

Die Berechnung der Reduktionszahlen (R-Werte) erfolgte nach folgender Formel:

$$R = [\log(B/A) - \log(C/A)]$$

R: Wert der antimikrobiellen Aktivität, Reduktionszahl

A: Lebendkeimzahl an den Teststück direkt nach dem Beimpfen

B: Lebendkeimzahl am wirkstofffreien Vergleichsmuster nach 24h Inkubation

C: Lebendkeimzahl an wirkstoffhaltigen Teststück nach 24h Inkubation

Tabelle 1: Antimikrobielle Wirkung auf *Streptococcus mutans* nach 4 bis 26 Wochen Eluation

Probe	4 Wochen	13 Wochen	18 Wochen	26 Wochen
0,25% gebundener Wirkstoff				
A-Wert [KBE/Probe]	1,20E+05	4,80E+05	6,01E+05	6,01E+05
B-Wert [KBE/Probe]	1,74E+06	3,00E+06	6,30E+05	6,30E+05
C-Wert [KBE/Probe]	9,30E+03	1,59E+05	1,20E+03	1,20E+03
R-Wert	2,3	1,3	2,7	2,7
0,5% gebundener Wirkstoff				
A-Wert [KBE/Probe]	1,20E+05	4,80E+05	6,01E+05	6,01E+05
B-Wert [KBE/Probe]	1,74E+06	3,00E+06	6,30E+05	6,30E+05
C-Wert [KBE/Probe]	1,47E+04	1,56E+05	6,00E+01	6,00E+01
R-Wert	2,1	1,3	4	4
0,75% gebundener Wirkstoff				
A-Wert [KBE/Probe]	1,20E+05	4,80E+05	6,01E+05	6,01E+05
B-Wert [KBE/Probe]	1,74E+06	3,00E+06	6,30E+05	6,30E+05
C-Wert [KBE/Probe]	1,05E+04	7,50E+04	6,00E+01	6,00E+01
R-Wert	2,2	1,6	4	4

Tabelle 2: Antimikrobielle Wirkung auf *Candida albicans* nach 2 bis 22 Wochen Eluation

Probe	2 Wochen	4 Wochen	9 Wochen	22 Wochen
0,25% gebundener Wirkstoff				
A-Wert [KBE/Probe]	1,20E+05	7,21E+04	4,20E+05	1,80E+05
B-Wert [KBE/Probe]	9,00E+05	2,40E+05	1,26E+06	1,71E+06
C-Wert [KBE/Probe]	9,60E+02	1,80E+05	6,00E+04	1,80E+06
R-Wert	3,0	0,12	1,3	0
0,5% gebundener Wirkstoff				
A-Wert [KBE/Probe]	1,20E+05	7,21E+04	4,20E+05	1,80E+05
B-Wert [KBE/Probe]	9,00E+05	2,40E+05	1,26E+06	1,71E+06
C-Wert [KBE/Probe]	6,00E+01	1,50E+03	5,70E+04	1,05E+03
R-Wert	2,1	2,2	1,3	3,2
0,75% gebundener Wirkstoff				
A-Wert [KBE/Probe]	1,20E+05	7,21E+04	4,20E+05	1,80E+05
B-Wert [KBE/Probe]	9,00E+05	2,40E+05	1,26E+06	1,71E+06
C-Wert [KBE/Probe]	6,00E+01	1,08E+03	7,20E+03	1,20E+02
R-Wert	4,2	2,3	2,2	4,2

Tabelle 3: Eluation – Migration von Füllstoff in Reinstwasser (bei 37°C)

Probe	Mig.dauer (Wochen)	µg Wirkstoff/ml Eluat bzw. µg Wirkstoff/cm ² Probe
0,25% gebundener Wirkstoff	1	1,17
	2	1,97
	4	1,77
	9	1,77
	13	1,93
	18	3,27
	22	3,24
	26	3,75
0,50% gebundener Wirkstoff	1	1,91

	2	1,94
	4	3,24
	9	2,72
	13	2,89
	18	4,39
	22	15,51
	26	6,77
0,75% gebundener Wirkstoff	1	2,77
	2	3,18
	4	4,50
	9	6,61
	13	6,49
	18	14,29
	22	4,66
	26	4,77

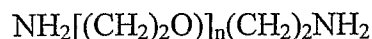
Patentansprüche:

1. Polymerer Dentalwerkstoff, dadurch gekennzeichnet, dass er einen silikatischen Füllstoff enthält, der mit einem polymeren Guanidinderivat auf Basis eines Alkylendiamins und/oder eines Oxyalkylendiamins modifiziert ist.
2. Polymerer Dentalwerkstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein polymeres Guanidinderivat vorgesehen ist, welches das Alkylendiamin und das Oxyalkylendiamin im Molverhältnis zwischen 4:1 und 1:4 enthält.
3. Polymerer Dentalwerkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminogruppen des Alkylendiamins und/oder des Oxyalkylendiamins endständig sind.
4. Polymerer Dentalwerkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung des polymeren Guanidinderivates als Alkylendiamin eine Verbindung der allgemeinen Formel



vorgesehen ist, in welcher n eine ganze Zahl zwischen 2 und 10, insbesondere 6, ist.

5. Polymerer Dentalwerkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung des polymeren Guanidinderivates als Oxyalkylendiamin eine Verbindung der allgemeinen Formel



vorgesehen ist, in welcher n eine ganze Zahl zwischen 2 und 5, insbesondere 2, ist.

6. Polymerer Dentalwerkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als polymeres Guanidinderivat ein Polyoxyalkylen-Guanidin auf Basis von Triethylenglykoldiamin (relative Molekularmasse: 148), von Polyoxypropylendiamin (relative Molekularmasse: 230) und/oder von Polyoxyethylendiamin (relative Molekularmasse: 600) vorgesehen ist.

7. Polymerer Dentalwerkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass als das polymere Guanidinderivat Poly-[2-(2-ethoxy-ethoxyethyl)-guanidinium-hydrochlorid] mit mindestens 3 Guanidinresten vorgesehen ist.
8. Polymerer Dentalwerkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die mittlere Molekularmasse des polymeren Guanidinderivates im Bereich 500 bis 3.000 liegt.
9. Polymerer Dentalwerkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 8 auf Acrylat- oder Methacrylat-Basis.
10. Polymerer Dentalwerkstoff nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Füllstoff in einer Menge zwischen 0,05 und 5,0 Gew.-% enthalten ist.
11. Verwendung eines polymeren Dentalwerkstoffes zur Herstellung von Materialien für die Orthodontie, Kieferchirurgie und Dentalkosmetik/-ästhetik, insbesondere Füllungskomposite, K & B -Verblendkunststoffe für Kronen und Brücken, Prothesenkunststoffe, Dentin-Bondings, Abformmaterialien, Abformlöffel, temporäre K&B-Materialien, Implantate, Dental-Geräte, Zahnklammern oder -bänder, Knochenzemente für die Kieferchirurgie und Applikationen dafür.