

(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
15. Juli 2010 (15.07.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/078936 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 6/083 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/009125

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Dezember 2009 (17.12.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2009 004 368.3
8. Januar 2009 (08.01.2009) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **HERAEUS KULZER GMBH** [DE/DE]; Grüner Weg 11, 63450 Hanau (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **RUPPERT, Klaus** [DE/DE]; Büchertalstr. 16, 63477 Maintal (DE). **BEYER, Mario** [DE/DE]; Gartenfeldstr. 26, 61350 Bad Homburg (DE). **VOGT, Sebastian** [DE/DE]; Gamstädter Weg 11, 99092 Erfurt (DE).

(74) Anwalt: **KUEHN, Hans-Christian**; Heraeus Holding GmbH, Schutzrechte, Heraeusstr. 12-14, 63450 Hanau (DE).

(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, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, 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, PE, 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.

(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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

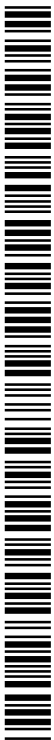
— mit geänderten Ansprüchen gemäss Artikel 19 Absatz 1

(54) Title: DENTAL MATERIALS COMPRISING ANTI-MICROBIAL ACTIVE SUBSTANCES FOR PREVENTING PLAQUE DEPOSITS

(54) Bezeichnung : DENTALMATERIALIEN ENTHALTEND ANTIMIKROBIELLE WIRKSTOFFE ZUR VERHINDERUNG VON PLAQUE-ANLAGERUNGEN

(57) Abstract: In order to achieve an anti-plaque effect, dental material has at least one anti-microbial active substance enclosed in capsules made of encapsulating material providing solubility for dental monomers.

(57) Zusammenfassung: Zur Erzielung einer Antiplaque-Wirkung enthält Dentalmaterial mindestens einen antimikrobiellen Wirkstoff, der in Kapseln aus für Dentalmonomere löslichkeitsvermittelndem Verkapselungsmaterial eingehüllt ist.



WO 2010/078936 A1

Patentanmeldung

Heraeus Kulzer GmbH

Dentalmaterialien enthaltend antimikrobielle Wirkstoffe zur Verhinderung von Plaque-Anlagerungen

Die Erfindung betrifft Dentalmaterialien enthaltend antimikrobielle Wirkstoffe zur Verhinderung von Plaque-Anlagerungen.

Hintergrund:

Polymere Dentalmaterialien, insbesondere auf Acrylat-/Methacrylat-Basis, welche zum dauerhaften Verbleib in die Mundhöhle eingebracht werden, neigen – insbesondere bei mangelnder Oralhygiene – zur Plaquebesiedelung an der Werkstoffoberfläche.

Plaque setzt sich aus verschiedenen Bakterien und Hefen zusammen, welche sich durch Proteine und Kohlenhydrate fest auf Oberflächen, wie z.B. Zähnen, oder dentalen Werkstoffen verankern. Auf dieser ersten Bakterien-schicht können sich dann weitere Bakterien festsetzen und damit eine dreidimensionale Kolonie bilden. Durch bestimmte Substanzen, welche von den Bakterien abgegeben werden, ist dieser „Biofilm“ nahezu unangreifbar für Antibiotika.

Neben dem hygienischen Aspekt führt Plaque im fortgeschrittenen Stadium auch zu einer starken Verfärbung, so dass es zu ästhetischen Beeinträchtigungen kommt.

Stand der Technik:

Eine Verminderung der Plaque-Besiedlung kann entweder durch Mikrobizide, durch eine, z.B. auf Poly(ethylenglykolen) basierende, proteinabweisende Oberfläche oder durch eine hydrophobe Beschichtung der Dentalwerkstoffe, welche die Anhaftung der Bakterien auf dem Werkstoff erschwert, erfolgen.

Die Verwendung von quaternären Ammoniumsalzen als antimikrobielle Additive ist seit langem bekannt. So wird z.B. ein Silan mit quaternären Ammoniumgruppen als funktionelle Gruppe von der Firma Microbeshield hergestellt und zur antibakteriellen Ausrüstung von Filtern, Textilien und Wundauflagen vermarktet. Ferner sind Additive auf der Basis von kationischen Oligomeren

bekannt (Akacid®), Poly-[2-(2-ethoxy)-ethoxyethyl]-guanidinium-chlorid (CAS No.: 374572-91-5), Fa. PoC POLYMER PRODUKTIONS GMBH, Wien vgl. z.B. EP1280766B1) sowie silberhaltige Additive (silberhaltige Gläser, Salze, Zeolithe). Nachteile derartiger Beschichtungen im Nanometerbereich an der Oberfläche von Dentalwerkstoffen sind deren schlechte Abrasionsstabilitäten gegenüber den natürlichen Vorgängen bei der Nahrungsaufnahme durch das Kauen. Sie müssen daher wiederholt aufgetragen werden oder scheiden generell als proteinabweisende Schichten aus. Bei der Verwendung von mikro- oder nanoskaligem, metallischem Silber ist die Gewährleistung einer natürlichen Farbgebung von Zahnfleischimitat, Füllungen, Verblendungen bzw. künstlichem Zahnmaterial selbst nicht gegeben. Die silberhaltigen Materialien erfahren eine gelb bis gräuliche Farbgebung, abhängig von der Korngröße des verwendeten Edelmetalls.

In US 5,875,798 werden Zahnstocher mit eingekapselten Wirkstoffen beschrieben, die durch die mechanische Beanspruchung frei werden. Gemäß US 5,639,476 werden Formulierungen mit verzögerter Freisetzung für die Anwendung in Körperhöhlen ummantelt.

Aufgabenstellung:

Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren bereitzustellen, mit dem sich die Besiedelung von Plaque auf dentalen Werkstoffen dauerhaft verhindern bzw. verzögern lässt, ohne die Produkteigenschaften des Dentalmaterials negativ zu beeinflussen.

In diesem Zusammenhang erwünschte Eigenschaften bzw. Teilaufgaben sind folgende:

- A** Homogene Verteilung des Wirkstoffes im Bulk-Material und auf der Materialoberfläche, keine punktuelle Verteilung.
- B** Der Werkstoff sollte nach der Wirkstofffreisetzung keine Mikro- und Makroporen aufweisen, aus Gründen der Ästhetik sowie zur Vermeidung von Rissbildungen als Ausgangspunkte für Plaque-Neubesiedlung).
- C** Eine Inaktivierung des Wirkstoffs auf der Oberfläche sollte erschwert sein.
- D** Breites Wirkungsspektrum gegen typische Oralkeime (bakterizid sowohl gegen gram-positive wie gram-negative Keime).
- E** Gegebenenfalls viruzide und fungizide Eigenschaften.
- F** Der Wirkstoff sollte retardierend freigesetzt werden.
- G** Der Wirkstoff sollte farb- und geruchlos sein.

- H Der Wirkstoff sollte eine so hohe Freisetzungsrage haben, dass eine antimikrobielle Wirksamkeit gegeben ist, jedoch keine toxischen oder irritierenden/sensibilisierenden Effekte auftreten.
- I Der Wirkstoff darf die Polymerisation des Produktes nicht stören und die Werkstoffeigenschaften negativ beeinflussen, es darf keine Phasenseparation (Weichmachereffekt) auftreten.
- J Die Wahrscheinlichkeit, dass der Wirkstoff bei typischen Oralkeimen Resistenzbildung auslöst, sollte gering sein.
- K Es sollten keine chemischen Reaktionen des Wirkstoffs mit den Monomeren, Füllstoffen, Initiatoren, Stabilisatoren und Farbstoffen während der Lagerung und Härtungsreaktion auftreten

Die Aufgaben werden dadurch gelöst, dass Dentalmaterial zur Verfügung gestellt wird, das in für Dentalmonomere löslichkeitsvermittelndes Verkapselungsmaterial eingehüllte antimikrobielle Wirkstoffe enthält. Derartige Kapseln enthalten vorzugsweise ein Dequalinium-Salz, ein Iminopyridinium-Derivat, insbesondere ein Octenidin-Salz, Sanguinarin oder Akacid® [Poly-[2-(2-ethoxy)-ethoxyethyl)-guanidinium-chlorid] (CAS No.: 374572-91-5). Die Kapseln sind im Dentalmaterial vor dem Aushärten homogen verteilt, so dass der daraus hergestellte jeweilige Formkörper (z.B. Inlay, Füllung oder Krone) ebenfalls eine homogene Verteilung des verkapselten Wirkstoffs aufweist.

Die Erfindung betrifft somit Dentalmaterial nach Anspruch 1. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind den weiteren Ansprüchen zu entnehmen.

Detaillierte Beschreibung

Als mit den Merkmalen der Erfindung ausgestattete Materialien kommen solche für Füllungskomposite, Verblendkomposite, Prothesenwerkstoffe, künstliche Zähne, Abformmassen, Schutzlacke, Fissurenversiegler und Dentinbondings, aber auch veterinärmedizinische Materialien wie Hufmaterial in Frage.

Die Verkapselung des jeweiligen Wirkstoffs kann z.B. nach folgenden an sich bekannten Verfahren erfolgen:

DE 10 2006 050 153 A1 beschreibt Dentalmaterialien mit in Polymeren mikroverkapselten Photoinitiatoren. Dabei werden die Bedingungen so gewählt, dass ein konstanter Anteil an freiem

Photoinitiator vorhanden ist. Insbesondere wird in Absatz [0018] die Verkapselung von Photoinitiatoren nach der sogenannten Miniemulsionsmethode beschrieben. Dabei wird der zu verkapselnde Wirkstoff in einem durch einen geeigneten Emulgator [(z.B. Natriumdodecylsulfat, Polyoxyethylen-Sorbitanester (Tween))] stabilisierten Zweiphasensystem mit einem polymerisierbaren Anteil vorgelegt. Die durch Ultraschalleinwirkung erzeugte stabile Emulsion enthält zusätzlich einen thermischen Initiator, der die Polymerisation um die Wirkstoffpartikel herum einleitet.

In DE 10 2004 013 637 A1 werden in den Absätzen [0005-7] drei bekannte Methoden der Mikroverkapselung beschrieben. DE 692 14 278 T2 beschreibt Dentalzemente mit in wasserlöslichem Material verkapselte(m) Redox-Initiator. Als Mantelmaterial wird Celluloseacetylbutyrat verwendet.

DE 10 2005 007 374 A1 beschreibt mit medizinischen Markern versehene Nanopartikel, die durch Mikroemulsionspolymerisation (radikalisch oder anionisch) hergestellt werden sollen. Ein Ausführungsbeispiel für deren Herstellung gibt es nicht; es wird lediglich das fertige Produkt beschrieben (Fig. 1 und Absatz [0029]).

In DE 102 44 503 A1 werden bioverfügbare Kapseln vorgeschlagen, deren Hülle durch „elektrostatische Selbstassemblierung“ zustande kommen soll. Ein Ausführungsbeispiel für diese Methode ist nicht enthalten.

Ähnliche auf der Basis von Polyelektrolyten herstellbare Kapseln schlägt DE 10 2005 044 400 A1 vor. Danach sind derartige Kapseln aus DE 198 12 083 A1, DE 199 07 552 A1, EP 0 972 563 A1, WO99/47252 A2 und US 6,479,146 B1, bekannt, die sich besonders durch einstellbare Semipermeabilität auszeichnen. In den Absätzen [0004-5] werden Herstellmethoden dafür skizziert. Es handelt sich allerdings um Anforderungen, die im Inneren gehärteter Dentalwerkstoffe, die der Abrasion ausgesetzt sind, keine Rolle spielen.

Als Verkapselungsmittel kommen vorzugsweise für Medizinprodukte zulässige Polymere in Frage, wie z.B. Polystyrol, dessen Copolymere mit weiteren Vinylmonomeren, Polymethylmethacrylat, dessen Copolymere mit weiteren ethylenisch ungesättigten Monomeren, sowie weitere an sich bekannte Materialien, die dem auf dem Verkapselungsgebiet tätigen Fachmann geläufig sind. Bei der Verkapselung ergeben sich nicht unbedingt stets sphärische Partikel – es genügt, wenn der Wirkstoff vollständig umhüllt ist. Der Partikeldurchmesser liegt zweckmäßig

bei bis zu 50 µm, bevorzugt bis zu 10 µm, besonders bevorzugt bis zu 0,1 µm. Die untere Grenze wird durch die Partikelgröße der kleinsten Teilchen des eingesetzten Pulvers und die Dicke der Beschichtung bestimmt.

Der Wirkstoff liegt im Dentalmaterial bevorzugt in Mengen bis 3 Gew. %, besonders bevorzugt bis 1 Gew % vor. Die untere Grenze hängt von der Stärke der antimikrobiellen Wirkung ab.

Die Verkapselung kann in mehreren Schritten („layer by layer“) hergestellt werden, wie in den zitierten Schriften DE 198 12 083 A1, DE 199 07 552 A1, EP 0 972 563, WO 99/47252 A2, US 6,479,146 B1 und WO 2007/031345 beschrieben.

Der Wirkstoff kann in dendritischen Polymertransportsystemen eingebettet sein. Diese Technologie ist als „NT System“ bekannt geworden.

Die Kapseln können auch mit einer Doppeldüsenteknik erzeugt werden. Diese wird von der Firma BRACE GmbH, Alzenau, angeboten (DE 196 17 924 A1).

Vorteile der Erfindung

Eine Inaktivierung des Wirkstoffs auf der Oberfläche des ausgehärteten Dentalmaterials wird erschwert, weil ständig Wirkstoff aus dem Inneren nachdiffundieren kann. Eine homogene Verteilung des Wirkstoffes im Bulk-Material wird dabei durch ausreichende Konzentration der mikroverkapselten Wirkstoffe sichergestellt. Die Verkapselung sorgt dafür, dass auch Wirkstoffe in Dentalmaterialien eingearbeitet werden können, welche typischerweise nur eine geringe Löslichkeit in Dentalmonomeren aufweisen.

Es ist unter Umständen auch möglich, farbige Wirkstoffe einzuarbeiten, sofern das Verkapselungsmaterial der Compositfarbe entspricht.

Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung näher. Teile und Prozentangaben beziehen sich, wie in der übrigen Beschreibung, auf das Gewicht, sofern nicht anders angegeben.

Ausführungsbeispiel

PMMA-Verkapselung

Die Herstellung erfolgt in Analogie zu DE 10 2006 050 503 A1, Beispiel 1.

Zur Herstellung der dispersen Phase werden 1.0 g Octenidin, 5.0 g Methylmethacrylat, 250 mg Hexadekan und 100 mg 2,2'-Azobis-(2-methylbutyl-1-nitril) im 50 ml Becherglas vermischt und

gerührt, bis das Octenidin vollständig gelöst ist. Für die kontinuierliche Phase werden 72 mg Natriumdodecylsulfat in 24.0 g demineralisiertem Wasser gelöst. Anschließend wird die kontinuierliche Phase unter kontinuierlichem Rühren zur dispersen Phase gegeben und 1 h bei 2000 U min⁻¹ gerührt. Die entstandene Makro-Emulsion wird mittels eines Ultraschallstabes (1/2" Spitze) für eine Schalldauer von 2 min bei 90% Amplitude im Eisbad miniemulgiert. Die Probe wird in einen 50 ml Kolben überführt und über Nacht verschlossen unter kontinuierlichem Rühren bei 1000 U min⁻¹ und 70° C polymerisiert. Die Suspension wird warm filtriert und gefriergetrocknet. Zur Aufreinigung und Entfernung von unverkapseltem Octenidin werden die Kapseln auf einem Filterpapier mit 30 ml Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Durch erneute Gefriertrocknung wird restliches Ethanol entfernt, hierdurch wird eine Quellung der Kapseln verhindert. 50 mg des getrockneten Kapselmaterials werden entnommen und Partikelgröße und Octenidingehalt bestimmt. Die mit der dynamischen Lichtstreuung (DLS) bestimmte Teilchengröße beträgt 132 nm, der Octenidinanteil in den Kapseln beträgt 25 Gew.% des ursprünglich eingesetzten Octenidins (entspricht ca. 5 Gew.% reinem Lucirinanteil der Kapseln).

Patentansprüche

1. Dentalmaterial enthaltend mindestens einen antimikrobiellen Wirkstoff, der in Kapseln aus für Dentalmonomere löslichkeitsvermittelndem Verkapselungsmaterial eingehüllt ist.
2. Dentalmaterial nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein Iminopyridinium-Derivat ist.
3. Dentalmaterial nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein Octenidin-Salz ist.
4. Dentalmaterial nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Poly-[2-(2-ethoxy)-ethoxyethyl)-guanidinium-chlorid (Akacid®) ist.
5. Dentalmaterial nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein Dequalinium-Salz ist.
6. Dentalmaterial nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Sanguinarin ist.
7. Dentalmaterial nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapseln einen Durchmesser bis 50 µm aufweisen.
8. Dentalmaterial nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapseln einen Durchmesser bis 10 µm aufweisen.
9. Dentalmaterial nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapseln einen Durchmesser bis 0,1 µm aufweisen.
10. Dentalmaterial nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapseln mit einer layer-by-layer-Technologie (LBL) hergestellt werden
11. Dentalmaterial nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff in einem dendritischen Polymer-Transportsystem eingebettet ist.
12. Dentalmaterial nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 9 dadurch gekennzeichnet, dass die Kapseln mit einer Doppeldüsentchnik hergestellt werden.

13. Dentalmaterial nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapseln so ausgestattet sind, dass der Wirkstoff durch Druck (beim Kauen), enzymatischen Abbau durch Speichelproteine, Körperwärme, Diffusion durch Poren oder Abrasion freigesetzt wird.
14. Dentalmaterial nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapseln aus mindestens zwei Mitgliedern der Gruppe der natürlichen und synthetischen Polymere und der natürlichen und synthetischen Wachse bestehen.
15. Dentalmaterial nach mindestens Ansprüche 1 - 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapseln aus einem natürlichen oder synthetischen Polymer oder einem natürlichen oder synthetischen Wachs bestehen.
16. Dentalmaterial nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapseln eine zur Löslichkeitsvermittlung funktionalisierte Oberfläche aufweisen.
17. Dentalmaterial nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapseln mechanisch so stabil sind, dass sie den während des Produktionsprozesses dentaler Materialien üblicherweise auftretenden hohen Scherkräfte unzerstört widerstehen.
18. Dentalmaterial nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 17, dadurch gekennzeichnet, dass der oder die Wirkstoff(e) in Mengen bis zu 3 Gew. % im Dentalmaterial vorliegen.
19. Dentalmaterial nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass der oder die Wirkstoff(e) in Mengen bis zu 1 Gew. % im Dentalmaterial vorliegen.
20. Dentalmaterial nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 19, dadurch gekennzeichnet, dass eine weitere, unverkapselte antimikrobielle Komponente enthalten ist.
21. Dentalmaterial nach Anspruch 20, wobei die weitere Komponente den Gruppen der monokationischen Antiseptika, dikationischen Antiseptika, oligo- oder polymeren kationischen Antiseptika und antiseptischen Schwermetall-Verbindungen angehört.

GEÄNDERTE ANSPRÜCHE
beim Internationalen Büro eingegangen
am 03 May 2010 (03.05.2010)

1. Verwendung eines Verkapselungsmaterials zum Einhüllen mindestens eines antimikrobiellen Wirkstoffs, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Iminopyridinium-Derivaten, Octenidin-Salzen, Dequalinium-Salze, Sanguinarin, Poly-[2-(2-ethoxy)-ethoxyethyl]-guanidinium-chlorid und in dendritischen Polymertransportsystemen eingebetteten Wirkstoffen dieser Gruppe,

dadurch gekennzeichnet, dass das Verkapselungsmaterial für Dentalmonomere löslichkeitsvermittelnd ist.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die eingehüllten Kapseln einen Durchmesser bis 50 µm oder bis 10 µm oder bis 0,1 µm aufweisen.
3. Verwendung nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapseln mit einer layer-by-layer-Technologie (LBL) hergestellt werden
4. Verwendung nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff in einem dendritischen Polymer-Transportsystem eingebettet ist.
5. Verwendung nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapseln mit einer Doppeldüsentchnik hergestellt werden.
6. Verwendung nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapseln so ausgestattet sind, dass der Wirkstoff durch Druck (beim Kauen), enzymatischen Abbau durch Speichelproteine, Körperwärme, Diffusion durch Poren oder Abrasion freigesetzt wird.
7. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapseln aus mindestens zwei Mitgliedern der Gruppe der natürlichen und synthetischen Polymere und der natürlichen und synthetischen Wachse bestehen.

8. Verwendung nach mindestens Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapseln aus einem natürlichen oder synthetischen Polymer oder einem natürlichen oder synthetischen Wachs bestehen.
9. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 -8, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapseln eine zur Löslichkeitsvermittlung funktionalisierte Oberfläche aufweisen.
10. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 – 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapseln mechanisch so stabil sind, dass sie den während des Produktionsprozesses dentaler Materialien üblicherweise auftretenden hohen Scherkräfte unzerstört widerstehen.
11. Verfahren zur Herstellung von Dentalmaterial dadurch gekennzeichnet, daß nach der Verwendung des Verkapselungsmaterials gemäß Anspruch 1 die Kapseln im Dentalmaterial vor dem Aushärten derart homogen verteilt werden, daß der oder die Wirkstoff(e) in Mengen bis zu 3 Gew. % vorliegen.
12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei der oder die Wirkstoff(e) in Mengen bis zu 1 Gew. % im Dentalmaterial vorliegen.
13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass eine weitere, unverkapselte antimikrobielle Komponente im Dentalmaterial enthalten ist.
14. Verfahren nach Anspruch 13, wobei die weitere Komponente den Gruppen der monokationischen Antiseptika, dikationischen Antiseptika, oligo- oder polymeren kationischen Antiseptika und antiseptischen Schwermetall-Verbindungen angehört.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/009125

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K6/083 | | |
|---|---|-------------------------------------|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61Q | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X,P | EP 2 113 237 A (HERAEUS KULZER GMBH [DE]) 4 November 2009 (2009-11-04) paragraphs [0002], [0008], [0016] claim 1 | 1-6, 13-21 |
| A | JP 10 025218 A (KURARAY CO) 27 January 1998 (1998-01-27) abstract | 1 |
| A | EP 1 649 874 A (HERAEUS KULZER GMBH [DE]) 26 April 2006 (2006-04-26) paragraphs [0001], [0002], [0004], [0005], [0009] claims | 1 |
| | ----- -/-- | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Further documents are listed in the continuation of Box C. | <input checked="" type="checkbox"/> |
| | | See patent family annex. |
| * Special categories of cited documents : | | |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention | |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone | |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. | |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" document member of the same patent family | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | |
| Date of the actual completion of the international search 19 Februar 2010 | Date of mailing of the international search report 01/03/2010 | |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Böhm, Ingo | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/009125

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | US 4 206 215 A (BAILEY DENIS M [US]) 3 June 1980 (1980-06-03) columns 2,4 column 9, line 65 - column 10, line 2 claims | 1 |
| A | DE 196 41 775 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 26 February 1998 (1998-02-26) page 2, lines 3-9 claims; examples | 1 |
| A,P | WO 2009/030413 A (SCHULZ HANS H [DE]) 12 March 2009 (2009-03-12) pages 1,3 claims | 1 |
| A | US 2005/048005 A1 (STOCKEL RICHARD F [US]) 3 March 2005 (2005-03-03) paragraph [0001] - paragraph [0003] claims | 1 |
| A | DE 10 2006 050153 A1 (IVOCLAR VIVADENT AG [LI]) 8 May 2008 (2008-05-08) cited in the application paragraphs [0002] - [0007] | 1 |
| A | EP 0 972 563 A (MAX PLANCK GESELLSCHAFT [DE]) 19 January 2000 (2000-01-19) cited in the application the whole document | 1 |
| A | US 5 639 476 A (OSHLACK BENJAMIN [US] ET AL) 17 June 1997 (1997-06-17) cited in the application column 3 - column 5 | 1 |
| A | US 6 479 146 B1 (CARUSO FRANK [DE] ET AL) 12 November 2002 (2002-11-12) cited in the application the whole document | 1 |
| A | WO 99/47252 A (MAX PLANCK GESELLSCHAFT [DE]; DONATH EDWIN [DE]; SUKHORUKOV GLEB B [RU]) 23 September 1999 (1999-09-23) cited in the application the whole document | 1 |
| A | WO 2005/009495 A (BIOMET DEUTSCHLAND GMBH [DE]; SCHILKE FRANK [DE]; NIES BERTHOLD [DE];) 3 February 2005 (2005-02-03) pages 1,2,4 claims | 1 |
| | -/-- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/009125

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | US 2007/172434 A1 (JERNBERG GARY R [US] ET AL) 26 July 2007 (2007-07-26) paragraphs [0012] - [0025], [0033] claims; figures ----- | 1 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/009125

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|----|------------------|-------------------------|------------------|
| EP 2113237 | A | 04-11-2009 | AU 2009201450 A1 | 12-11-2009 |
| | | | AU 2009201812 A1 | 19-11-2009 |
| | | | BR PI0900788 A2 | 19-01-2010 |
| | | | CN 101569594 A | 04-11-2009 |
| | | | DE 102008021473 A1 | 12-11-2009 |
| | | | JP 2009263366 A | 12-11-2009 |
| | | | US 2009297458 A1 | 03-12-2009 |
| JP 10025218 | A | 27-01-1998 | NONE | |
| EP 1649874 | A | 26-04-2006 | AU 2005205817 A1 | 27-04-2006 |
| | | | BR PI0504593 A | 23-05-2006 |
| | | | CA 2517643 A1 | 07-04-2006 |
| | | | CN 1768867 A | 10-05-2006 |
| | | | DE 102004049121 A1 | 13-04-2006 |
| | | | JP 2006102512 A | 20-04-2006 |
| | | | US 2006292199 A1 | 28-12-2006 |
| | | | ZA 200508059 A | 26-07-2006 |
| US 4206215 | A | 03-06-1980 | NONE | |
| DE 19641775 | A1 | 26-02-1998 | AT 234124 T | 15-03-2003 |
| | | | AU 4015597 A | 06-03-1998 |
| | | | WO 9807456 A1 | 26-02-1998 |
| | | | EP 0920341 A1 | 09-06-1999 |
| | | | ES 2193393 T3 | 01-11-2003 |
| | | | JP 2001503290 T | 13-03-2001 |
| | | | US 6160033 A | 12-12-2000 |
| | | | ZA 9707524 A | 19-02-1998 |
| WO 2009030413 | A | 12-03-2009 | DE 102007040569 A1 | 05-03-2009 |
| US 2005048005 | A1 | 03-03-2005 | US 2007053848 A1 | 08-03-2007 |
| DE 102006050153 | A1 | 08-05-2008 | EP 2081541 A1 | 29-07-2009 |
| | | | WO 2008049839 A1 | 02-05-2008 |
| EP 0972563 | A | 19-01-2000 | NONE | |
| US 5639476 | A | 17-06-1997 | NONE | |
| US 6479146 | B1 | 12-11-2002 | AT 228883 T | 15-12-2002 |
| | | | WO 9947253 A1 | 23-09-1999 |
| | | | JP 2003522621 T | 29-07-2003 |
| WO 9947252 | A | 23-09-1999 | AT 433747 T | 15-07-2009 |
| | | | AT 316420 T | 15-02-2006 |
| | | | DK 1064087 T3 | 29-05-2006 |
| | | | JP 2002506719 T | 05-03-2002 |
| WO 2005009495 | A | 03-02-2005 | AT 409499 T | 15-10-2008 |
| | | | AU 2004259159 A1 | 03-02-2005 |
| | | | CA 2531488 A1 | 03-02-2005 |
| | | | CN 1826146 A | 30-08-2006 |
| | | | DE 10332680 A1 | 17-02-2005 |
| | | | DK 1648531 T3 | 12-01-2009 |
| | | | EP 1648531 A1 | 26-04-2006 |
| | | | ES 2313046 T3 | 01-03-2009 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/009125

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|--|--|
| WO 2005009495 A | | JP 2006528008 T PT 1648531 E SI 1648531 T1 US 2006275339 A1 | 14-12-2006 05-12-2008 28-02-2009 07-12-2006 |
| US 2007172434 A1 | 26-07-2007 | NONE | |

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K6/083

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K A61Q

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X,P | EP 2 113 237 A (HERAEUS KULZER GMBH [DE]) 4. November 2009 (2009-11-04) Absätze [0002], [0008], [0016] Anspruch 1 | 1-6, 13-21 |
| A | JP 10 025218 A (KURARAY CO) 27. Januar 1998 (1998-01-27) Zusammenfassung | 1 |
| A | EP 1 649 874 A (HERAEUS KULZER GMBH [DE]) 26. April 2006 (2006-04-26) Absätze [0001], [0002], [0004], [0005], [0009] Ansprüche | 1 |
| | ----- -/-- | |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- | | |
|--|---|
| <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> | <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> |
|--|---|

| | |
|---|---|
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts |
| 19. Februar 2010 | 01/03/2010 |

| | |
|--|---|
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | Bevollmächtigter Bediensteter Böhm, Ingo |
|--|---|

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A | US 4 206 215 A (BAILEY DENIS M [US]) 3. Juni 1980 (1980-06-03) Spalten 2,4 Spalte 9, Zeile 65 - Spalte 10, Zeile 2 Ansprüche | 1 |
| A | DE 196 41 775 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 26. Februar 1998 (1998-02-26) Seite 2, Zeilen 3-9 Ansprüche; Beispiele | 1 |
| A,P | WO 2009/030413 A (SCHULZ HANS H [DE]) 12. März 2009 (2009-03-12) Seiten 1,3 Ansprüche | 1 |
| A | US 2005/048005 A1 (STOCKEL RICHARD F [US]) 3. März 2005 (2005-03-03) Absatz [0001] - Absatz [0003] Ansprüche | 1 |
| A | DE 10 2006 050153 A1 (IVOCLAR VIVADENT AG [LI]) 8. Mai 2008 (2008-05-08) in der Anmeldung erwähnt Absätze [0002] - [0007] | 1 |
| A | EP 0 972 563 A (MAX PLANCK GESELLSCHAFT [DE]) 19. Januar 2000 (2000-01-19) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument | 1 |
| A | US 5 639 476 A (OSHLACK BENJAMIN [US] ET AL) 17. Juni 1997 (1997-06-17) in der Anmeldung erwähnt Spalte 3 - Spalte 5 | 1 |
| A | US 6 479 146 B1 (CARUSO FRANK [DE] ET AL) 12. November 2002 (2002-11-12) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument | 1 |
| A | WO 99/47252 A (MAX PLANCK GESELLSCHAFT [DE]; DONATH EDWIN [DE]; SUKHORUKOV GLEB B [RU]) 23. September 1999 (1999-09-23) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument | 1 |
| A | WO 2005/009495 A (BIOMET DEUTSCHLAND GMBH [DE]; SCHILKE FRANK [DE]; NIES BERTHOLD [DE];) 3. Februar 2005 (2005-02-03) Seiten 1,2,4 Ansprüche | 1 |
| | -/-- | |

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A | US 2007/172434 A1 (JERNBERG GARY R [US] ET AL) 26. Juli 2007 (2007-07-26) Absätze [0012] - [0025], [0033] Ansprüche; Abbildungen ----- | 1 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/009125

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|----|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 2113237 | A | 04-11-2009 | AU 2009201450 | A1 12-11-2009 |
| | | | AU 2009201812 | A1 19-11-2009 |
| | | | BR PI0900788 | A2 19-01-2010 |
| | | | CN 101569594 | A 04-11-2009 |
| | | | DE 102008021473 | A1 12-11-2009 |
| | | | JP 2009263366 | A 12-11-2009 |
| | | | US 2009297458 | A1 03-12-2009 |
| JP 10025218 | A | 27-01-1998 | KEINE | |
| EP 1649874 | A | 26-04-2006 | AU 2005205817 | A1 27-04-2006 |
| | | | BR PI0504593 | A 23-05-2006 |
| | | | CA 2517643 | A1 07-04-2006 |
| | | | CN 1768867 | A 10-05-2006 |
| | | | DE 102004049121 | A1 13-04-2006 |
| | | | JP 2006102512 | A 20-04-2006 |
| | | | US 2006292199 | A1 28-12-2006 |
| | | | ZA 200508059 | A 26-07-2006 |
| US 4206215 | A | 03-06-1980 | KEINE | |
| DE 19641775 | A1 | 26-02-1998 | AT 234124 | T 15-03-2003 |
| | | | AU 4015597 | A 06-03-1998 |
| | | | WO 9807456 | A1 26-02-1998 |
| | | | EP 0920341 | A1 09-06-1999 |
| | | | ES 2193393 | T3 01-11-2003 |
| | | | JP 2001503290 | T 13-03-2001 |
| | | | US 6160033 | A 12-12-2000 |
| | | | ZA 9707524 | A 19-02-1998 |
| | | | WO 2009030413 | A |
| US 2005048005 | A1 | 03-03-2005 | US 2007053848 | A1 08-03-2007 |
| DE 102006050153 | A1 | 08-05-2008 | EP 2081541 | A1 29-07-2009 |
| | | | WO 2008049839 | A1 02-05-2008 |
| EP 0972563 | A | 19-01-2000 | KEINE | |
| US 5639476 | A | 17-06-1997 | KEINE | |
| US 6479146 | B1 | 12-11-2002 | AT 228883 | T 15-12-2002 |
| | | | WO 9947253 | A1 23-09-1999 |
| | | | JP 2003522621 | T 29-07-2003 |
| WO 9947252 | A | 23-09-1999 | AT 433747 | T 15-07-2009 |
| | | | AT 316420 | T 15-02-2006 |
| | | | DK 1064087 | T3 29-05-2006 |
| | | | JP 2002506719 | T 05-03-2002 |
| WO 2005009495 | A | 03-02-2005 | AT 409499 | T 15-10-2008 |
| | | | AU 2004259159 | A1 03-02-2005 |
| | | | CA 2531488 | A1 03-02-2005 |
| | | | CN 1826146 | A 30-08-2006 |
| | | | DE 10332680 | A1 17-02-2005 |
| | | | DK 1648531 | T3 12-01-2009 |
| | | | EP 1648531 | A1 26-04-2006 |
| | | | ES 2313046 | T3 01-03-2009 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/009125

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 2005009495 A | | JP 2006528008 T | 14-12-2006 |
| | | PT 1648531 E | 05-12-2008 |
| | | SI 1648531 T1 | 28-02-2009 |
| | | US 2006275339 A1 | 07-12-2006 |
| US 2007172434 A1 | 26-07-2007 | KEINE | |