



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0900788-1 B1



* B R P I O 9 0 0 7 8 8 B 1 *

(22) Data do Depósito: 28/04/2009

(45) Data de Concessão: 12/07/2016

(54) Título: MATERIAL DENTAL PROVADO DE SUBSTÂNCIA ATIVA ANTIPLACA E PROCESSO PARA PROVER PROPRIEDADES ANTIPLACA AO MATERIAL DENTAL COM BASE EM (MET) ACRILATO

(51) Int.Cl.: A61K 6/00; A61K 6/083

(30) Prioridade Unionista: 29/04/2008 DE 10 2008 021 473.6

(73) Titular(es): HERAEUS KULZER GMBH

(72) Inventor(es): KLAUS RUPPERT, KARL-HEINZ RENZ, SEBASTIAN VOGT

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "MATERIAL DENTAL PROVIDO DE SUBSTÂNCIA ATIVA ANTIPLACA E PROCESSO PARA PROVER PROPRIEDADES ANTIPLACA AO MATERIAL DENTAL COM BASE EM (MET)ACRILATO".

5 A presente invenção refere-se a materiais dentais providos de substância(s) ativa(s) antiplaca.

Antecedentes

Materiais dentais de polímeros, particularmente com base em acrilato/metacrilato, empregados para permanência duradoura na cavidade bucal, com higiene oral deficiente, tendem à formação de placas na superfície de materiais.

10 Uma placa compõe-se de diferentes bactérias, que se consolidam sobre superfícies como, por exemplo, dentes ou materiais dentais por meio de proteínas e hidratos de carbono. Sobre esta primeira camada de bactérias podem se fixar então outras bactérias e, assim, formar uma colônia tridimensional. Por meio de determinadas substâncias liberadas pelas bactérias, este "biofilme" é quase inatacável por antibióticos.

15 Além do aspecto higiênico, as placas levam, em estado avançado, a uma forte mudança de cor, de modo que ocorrem prejuízos estéticos.

20 **Estado da Técnica**

Uma redução na formação de placas pode ser obtida ou por meio de biocidas ou por meio de um revestimento impermeabilizante do material dental, o qual inibe a aderência das bactérias sobre o material.

25 O uso de sais de amônio quaternários como aditivos antimicrobianos é há muito conhecido. Assim, por exemplo, silano com grupos amônio quaternários como grupos funcionais é preparado pela firma Microbeshield e comercializado para acabamento antibacteriano de filtros, têxteis e curativos. Além disso, foram propostos vidros contendo prata, sais ou zeólitos como aditivos antimicrobianos.

30 **Tarefa da Invenção**

Objetivo da presente invenção é prover um processo com o qual a formação de placas sobre os materiais dentais possa ser duradouramente

1a

inibida ou retardada, sem influenciar negativamente as propriedades do produto do material dental.

Com isto as exigências principais mais importantes são as seguintes:

- deve ser garantida uma distribuição homogênea da substância ativa no interior do material bruto e sobre a superfície do material, isto é, ao 5 contrário: deve ser evitada uma distribuição irregular;
- o material não deve apresentar nenhum micro- ou macroporo após a liberação da substância ativa (estética, formação de fissura, ponto de partida e nova formação de placa);
- a inativação da substância ativa sobre a superfície deve ser 10 dificultada pela pós-difusão pela parte interior bruto;
- um amplo espectro de ação contra germes orais típicos deve ser objetivado;
- a substância ativa deve ser liberada de modo retardado;
- a substância ativa deve ter taxa de liberação tão elevada de 15 modo que seja obtida uma eficácia antimicrobiana, no entanto, de modo que não cause nenhum efeito tóxico ou irritante/ sensibilizante;
- a substância ativa não deve prejudicar a polimerização do produto ou não deve influenciar negativamente as propriedades do material, particularmente ela não deve apresentar qualquer separação de fases (efeito 20 plastificante);
- em relação à substância ativa, deve haver somente uma formação de resistência provavelmente reduzida dos germes orais típicos.

Octenidina, sua preparação e seu efeito antiplaca são em si conhecidos (Merck Index 14^a edição 2006, número monográfico: 0006754). O 25 composto é preponderantemente empregado em bochechos bucais. Na patente norteamericana US 4.206.215 também é proposto empregar as substâncias ativas antimicrobianas ali descritas em lacas ou revestimentos.

Invenção

De acordo com a invenção, segundo a reivindicação 1, é proposto 30 material dental provido de substância ativa antiplaca, que contém pelo menos um sal de octenidina ou sal de dequalínio distribuído de modo molecularmente disperso. Outros aperfeiçoamentos preferidos devem ser vistos

nas reivindicações dependentes. A invenção refere-se também a um processo de acordo com a reivindicação 20 e ao uso de acordo com a reivindicação 19.

Com isto, sob sal de octenidina entende-se um composto com
5 estrutura básica de bipiridínio dicatiónico segundo CAS-nº 70775-75-6. Aqui também devem ser consideradas modificações insignificantes na estrutura química básica, por exemplo com variação da cadeia alquila central ($n = 7$ -
13), variação da cadeia alquila final ($n = 4$ -12), e variação dos ânions. Ao invés do sal de octenidina pode tratar-se também de sais de dequalínio es-
10 truturados de forma similar.

Como ânions de tais sais, além dos anions inorgânicos usuais cloreto, sulfato e fosfato, são considerados também "ânions orgânicos" (por exemplo ânions de ácido graxo, ânions de ácido carboxílico, ácidos alquil- e aril-sulfônicos, alquil- e aril-sulfatos). Eles não são polimerizáveis por meio
15 de radical. Exemplos para estes são hexanoatos, dodecilatos, estearatos e sulfatos de dodecila.

Sais de octenidina deste tipo apresentam, em material dental, uma determinada capacidade de mobilidade/ migração.

Também podem ser empregados ânions polimerizáveis por meio
20 de radical de ácidos graxos insaturados (por exemplo oleatos, sorbatos). Estes podem ser introduzidos por polimerização no endurecimento do material dental e são imóveis, enquanto a fração catiônica pode ser mobilizada. Também é possível uma combinação de sais com ânions dos dois grupos. Assim, a liberação por meio de migração dos sais ou dos cátions a partir do
25 material dental é possível com diferentes velocidades. Finalmente, em virtude da abrasão do material propriamente é possível uma liberação residual.

Materiais dentais providos de substância ativa antiplaca de acordo com a invenção são, por exemplo, compósitos de enchimento, compósitos de revestimento, materiais de prótese, materiais para dentes postiços,
30 massas para moldar, lacas de proteção, selantes para fissuras, cimentos, adesivos ou ligações para dentina. São considerados também materiais veterinários como materiais para cascos.

O sal de octenidina ou de dequalínio está presente no material dental de preferência em quantidades inferiores a 10% em peso, até 6% em peso. Isto significa particularmente uma liberação de substância ativa em quantidades não-tóxicas, não-irritantes e não-sensibilizantes, mas com 5 quantidades ativas antimicrobianas. Além disso, as quantidades devem ser escolhidas de tal modo que a substância ativa seja liberada em quantidades neutras de cheiro e sabor. Mudanças de cor do material dental devem igualmente ser excluídas pela escolha da quantidade. Sal de octenidina e/ou de dequalínio está presente no material dental, por exemplo, em quantida-10 des entre 1 e 6, de preferência 3 a 6% em peso. No entanto, dependendo da capacidade de migração, também podem ser suficientes quantidades de até 1 ou 2% em peso.

Para introdução por polimerização ou para distribuição homogênea no material dental, o sal é vantajosamente adicionado ao monômero 15 correspondente ou à mistura de monômeros. Exemplos de monômeros apropriados são aqueles usuais no campo odontológico, como por exemplo (met)acrilatos monômeros como dimetacrilato de etileno glicol EDMA, dime-20 tacrilato de dietileno glicol, dimetacrilato de trietileno glicol TEGDMA, dime- tacrilato de glicerol GDMA, trimetacrilatos de glicerol, trimetacrilato de trimeti-25 lolpropano, dimetacrilato de pentaeritritol, trimetacrilato de pentaeritritol, tetrametacrilato de pentaeritritol, derivados de bisfenol A como bisfenol-A-dimetacrilato e de dimetacrilato bisfenol-A-diglicol, metacrilato de uretano obtêni-20vel a partir de diisocianatos e metacrilatos de hidroxialquila, bem como produtos reacionais de polióis, diisocianatos e metacrilatos de hidroxialquila 25 de acordo com DE 37 03 080 A1 ou DE 37 03 120 A1; C₁₋₁₂-, de preferência C₁₋₄- metacrilatos de alquila como metacrilato de metila, metacrilato de etila, metacrilato de n-propila, metacrilato de isopropila, metacrilato de n-butila e metacrilato de t-butila, hidroxialquil-C₁₋₄-metacrilatos como metacrilato de 2-hidroxietila, 2- metacrilato de hidroxipropila, monometacrilato de dietileno 30 glicol, monometacrilato de trietileno glicol, metacrilatos de alcóxi-C₁₋₄-alquila como 2- metacrilato de metoxietila, 3- metacrilato de metoxibutila e metacri- lato de etiltriglicol. Monômeros apropriados são em cada caso os monôme-

ros propriamente preparados a partir de pré-polímeros polimerizáveis bem como misturas dos mesmos.

Substâncias de enchimento apropriadas são particularmente pó de quartzo e cerâmica de vidro, óxidos de alumínio e/ou óxidos de silício. A 5 estes pertencem os chamados microenchimentos, cuja granulação situa-se na faixa nm, como ácido silícico altamente disperso, de finíssimas partículas, pirogênico ou precipitado e os chamados macroenchimentos cuja granulação situa-se na faixa de micrômetro, particularmente ácido silícico granulado ou vidro dental moído. Nos vidros trata-se de pó de vidro de bário, de vidro 10 de silicato de bário, de lítio ou de vidro de silicato de alumínio, de preferência de vidro de silicato de alumínio, que podem ser dotados de bário, estrôncio ou de terras raras (compare DE-OS 24 58 380). Preferidos são vidros finalmente moídos ou quartzo com tamanhos médios de partículas entre aproximadamente 1 e 10 micrômetros bem como SiO_2 altamente disperso com 15 tamanhos médios de partículas entre aproximadamente 10 e 400 nm.

O endurecimento das composições dentais, dependendo do tipo de iniciador de polimerização empregado, pode ser efetuado por meio de polimerização térmica, fotoquímica ou redox-induzida por meio de radical.

Exemplos preferidos para iniciadores térmicos são os peróxidos 20 conhecidos como, por exemplo, peróxido de dibenzoila, peróxido de dilaurila, peroctoato de terc-butila ou perbenzoato de terc-butila bem como azobisisobutiroetiléster, azobisisobutironitrila, azobis-(2-metilpropionamidin)di-hidrocloreto, benzopinacol ou 2,2-dimetilbenzopinacol.

Fotoiniciadores preferidos são benzofenona, benzoína bem como 25 seus derivados ou alfa-dicetonas ou seus derivados como 9,10-fenantrequinona, diacetila ou 4,4-diclorobenzila. De modo particularmente preferido são empregadas canfercinona e 2,2-dimetóxi-2-fenilacetofenona e particularmente preferido alfa-dicetonas em combinação com aminas como agente de redução, tal como por exemplo éster de ácido 4-(N,N-dimetilamino)-benzóico, metacrilato de N,N-dimetilaminoetila, N,N-dimetilsim-xilidin ou trietanolamina. Além disso, também são particularmente 30 apropriados acil-fosfinos, como por exemplo óxido de 2,4,6-

trimetilbenzoildifenil- ou de bis(2,6-diclorobenzoil)-4-N-propilfenilfosfino.

Como iniciadores para polimerização efetuada à temperatura ambiente são empregadas de preferência combinações de redox-iniciadores, como por exemplo combinações de peróxido de benzoíla ou de laurila com N,N-dimetil-sim-xilidina ou N,N-dimetil-p-toluidina.

Os exemplos a seguir elucidam melhor a invenção. Indicações em partes e porcento referem-se ao peso, tal como na descrição em geral, desde que não seja indicado de modo diferente.

Exemplos de Execução

10 Preparação de um compósito dental com di-hidrocloreto de octenidina homogêneo, distribuído molecularmente disperso

Di-hidrocloreto de octenidina é dissolvido em uma quantidade tal de bis-GMA sob leve aquecimento de modo que a concentração final de di-hidrocloreto de octenidina no compósito perfaça 3 ou 6% em peso.

15 Adição de TEDMA como diluente reativo, fotoiniciadores e estabilizadores usuais bem como 65% em peso de vidro dental em um tamanho de grãos de ~1 µm bem como para ajuste da reologia cerca de 8% em peso de ácido silícico pirogênico Aerosil OX50 complementa o compósito de enchimento. Se necessário, são adicionados pigmentos corantes para ajuste 20 da cor.

Preparação de um compósito dental com dilactato de octenidina homogêneo, distribuído molecularmente disperso

Dilactato de octenidina é adicionado a uma mistura de UDMA, TEDMA e um dimetacrilato alifático em uma quantidade tal que a concentração final de dilactato de octenidina perfaça 3 ou 6% em peso. É agitado sob leve aquecimento até total dissolução do dilactato de octenidina.

25 Adição de fotoiniciadores usuais e estabilizadores, 45% em peso de pré-polímeros com base em ácido silícico, bem como para o ajuste da reologia cerca de 30% em peso de ácidos silícicos de diferentes tipos complementa o compósito. Se necessário, são adicionados pigmentos corantes 30 para ajuste da cor.

Preparação de dilactato de octenidina

100 ml de metanol são colocados em um balão redondo. Após adição da quantidade molar correspondente de di-hidrocloreto de octenidina, é agitado durante 10 minutos e adicionada uma quantidade estequiométrica de lactato de prata. É fervido sob refluxo por aproximadamente 60 min, e a 5 seguir o resíduo é separado por filtração e o solvente é retirado.

Endurecimento para formar corpos de teste

O compósito Vênus® (firma Heraeus Kulzer) provido de aditivo antimicrobiano é processado por aplicação em uma forma de aço para placas de teste de 20 mm de diâmetro e espessura de 1 mm. O corpo de teste 10 endurece pela exposição à lâmpada odontológica Translux Energy® (firma Heraeus Kulzer) correspondente às indicações de ISO 4049.

Teste do efeito antimicrobiano

As amostras estéreis a seguir foram colocadas em câmaras fluidas ("Fliesskammern"):

- 15 Vênus® material de referência sem substância ativa,
Vênus® com 3% de substância ativa,
Vênus® com 6% de substância ativa,
1 x titânio (controle).

A seguir, as câmaras fluidas foram acopladas a um bioreator que 20 continha uma cultura bacteriana mista (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Actinomyces viscosus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Veillonella parvula*) recém-preparada para execução dos testes de aderência de placa, na fase de crescimento logarítmica com frações definidas das espécies isoladas de bactérias. A incubação da cultura mista foi feita de modo correspondente em uma cultura contínua anaeróbica a 37°C, pH = 7,2 e 5,0 g/l de 25 sacarose como fonte de C. Por meio de bombas de succão, a cultura mista bacteriana foi conduzida através das câmaras fluidas sobre a superfície do material. O teste da formação de biofilme ocorreu por um período de 5 dias. Após retirada das amostras das câmaras fluidas ocorreu uma lavagem das 30 amostras para retirada das bactérias não-aderidas.

Análises:

A análise da adesão das bactérias sobre a superfície das amos-

tras ocorreu após tingimento fluorescente seletivo dos micro-organismos aderidos vivos e mortos.

Resultados:

A adição da substância ativa possui um nítido efeito sobre a 5 quantidade de bactérias aderidas e particularmente sobre a vitalidade da população de bactérias aderidas. Na figura 1 é representada a aderência de bactérias em placa (cultura mista, 5 espécies) após 5 dias de cultivo dinâmico (câmara fluida) sobre materiais polímeros (compósito Vênus®, Heraeus Kulzer) com e sem substância ativa. Foi observada uma redução do número 10 de bactérias de aproximadamente 80%.

O material polímero não-modificado apresenta uma distribuição de bactérias vivas e mortas de aproximadamente 50:50 (compare figura 1). Pela adição de substância ativa, a proporção modificou nitidamente em direção das bactérias mortas (10% vivas, 90% mortas). Isto é uma prova clara 15 da eficácia antibacteriana do aditivo empregado.

Figura 1:

Adesão de Bactérias

A figura 1 demonstra a adesão de bactérias através da cultura mista de 5 espécies de bactérias, normatizadas como referência (Vênus 20 GM).

REIVINDICAÇÕES

1. Material dental provido de substância ativa antiplaca, caracterizado pelo fato de que contém pelo menos um sal de octenidina ou sal de dequalínio distribuído molecularmente disperso, em que o sal está presente
5 molecularmente disperso em forma dissolvida em um ou mais de monômeros com base em (met)acrilato usuais do campo odontológico e o sal apresenta pelo menos um ânion do grupo consistindo em cloreto, sulfato, fosfato, ânions de ácido graxo, ânions de ácido carboxílico, ácidos alquil- e aril-sulfônicos, alquil e aril-sulfatos, e ânion de ácidos graxos insaturados.
- 10 2. Material dental de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que contém um ou mais monômero(s) usual(usuais) no campo odontológico; pelo menos um sal de octenidina ou sal de dequalínio dissolvido molecularmente disperso, bem como pelo menos uma substância do grupo dos iniciadores de polimerização, estabilizadores e substâncias de enchimento.
15 3. Material dental de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o sal é estável à temperatura numa faixa de até um limite superior de 100°C.
- 20 4. Material dental de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o sal apresenta pelo menos um ânion não polimerizável por meio de radical selecionado do grupo consistindo em cloreto, sulfato, fosfato, ânions de ácido graxo, ânions de ácido carboxílico, ácidos alquil- e aril-sulfônicos, alquil e aril-sulfatos.
- 25 5. Material dental de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o sal é capaz de migrar no material dental em uma faixa de temperatura de 15 a 40°C.
- 30 6. Material dental de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que contém o sal com um ânion polimerizável por meio de radical, facilitador de solubilidade, compreendendo ânions de ácidos graxos insaturados.
7. Material dental de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que contém adicionalmente pelo menos um sal de octenidina ou

sal de dequalínio, com um ânion não-polimerizável por meio de radical, facilitador de solubilidade, do grupo consistindo em cloreto, sulfato, fosfato, ânions de ácido graxo, ânions de ácido carboxílico, ácidos alquil- e aril-sulfônicos, alquil e aril-sulfatos.

5 8. Material dental de acordo com a reivindicação 6 ou 7, caracterizado pelo fato de que os ânions podem ser introduzidos por polimerização.

9. Material dental de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a quantidade total de sal de octenidina e/ou de sal de dequalínio é < 5% em peso.

10 10. Material dental de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que contém um outro componente antimicrobiano.

11. Material dental de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o outro componente provém do grupo consistindo em 15 antissépticos monocatiónicos, antissépticos dicatiónicos, antissépticos catiónicos de oligômeros ou polímeros e compostos antissépticos de metais pesados.

12. Processo para prover propriedades antiplaca ao material dental com base em (met)acrilato, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que antes da polimerização 20 pelo menos um sal de octenidina ou sal de dequalínio é distribuído molecularmente disperso em um monômero de (met)acrilato.

FIG. 1