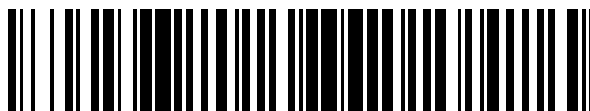


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 999**

51 Int. Cl.:

A61K 8/24 (2006.01)
A61K 6/00 (2006.01)
A61K 8/26 (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)
A61K 33/42 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 8/25 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2010 E 10806394 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2462914**

54 Título: **Preparación para la cavidad bucal**

30 Prioridad:

06.08.2009 JP 2009183093

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

23.03.2015

73 Titular/es:

NIPPON SHIKA YAKUHI CO., LTD. (100.0%)
2-5 Nishiirie-cho Shimonoseki-shi
Yamaguchi 750-0015, JP

72 Inventor/es:

TSUNEKAWA, MASAYOSHI y
YOKOTA, KAZUYOSHI

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 531 999 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

Preparación para la cavidad bucal

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una preparación para la cavidad bucal que puede usarse para un tratamiento dental, tal como la profilaxis de la caries dental, el tratamiento de la caries dental en un estadio temprano y la profilaxis y/o el tratamiento de la hipersensibilidad de la dentina, y que asegura un tratamiento eficaz y de corta duración.

Más específicamente, se refiere a una preparación para la cavidad bucal que presenta las actividades de (1) conferir a los dientes resistencia a los ácidos, (2) estimular la recalcificación de los dientes y (3) sellar las dentinas hipersensibles (túbulos dentinarios abiertos) mediante la formación de precipitados de micropartículas en la superficie del diente en un corto periodo de tiempo de acuerdo con un simple proceso de recubrimiento con una preparación líquida.

Técnica anterior

La corona dental tiene una estructura de tres capas compuesta, de fuera a dentro, de esmalte, dentina y pulpa.

El esmalte es una capa dura y muy insoluble, que consta fundamentalmente de hidroxiapatito. Sin embargo, una vez expuesto a un medio ácido generado por la glucólisis de los restos de alimentos o similares por los microbios bucales, se estimula la disolución (descalcificación) de los iones de fosfato o los iones de calcio y se produce una decoloración blanca (manchas blancas) como un síntoma temprano de caries dental, que conduce al, así denominado, deterioro de los dientes.

Como medio de prevención de la caries dental, se conoce la aplicación de fluoruro. Específicamente, cuando se tratan los dientes con una fuente de iones de fluoruro, el hidroxiapatito se modifica a fluoroapatito para proporcionar resistencia a los ácidos. Además, es bien sabido que el tratamiento tiene un efecto activo en la estimulación de la formación (recalcificación) de hidroxiapatito por inhibición de la disolución (descalcificación) de los iones de fosfato o los iones de calcio y, por ejemplo, está muy extendido el uso de un tratamiento para la prevención de la caries dental mediante la aplicación de una preparación fluorada que contiene iones de fluoruro sobre las superficies de los dientes.

La preparación usada en general como preparación fluorada en la práctica clínica de la odontología es una disolución de fluoruro de fosfato acidulado (abreviada de ahora en adelante como "APF"). El mecanismo de acción incluye la descalcificación de los componentes dentales por el fosfato debido a la propiedad de fosfato ácido del APF, y la reacción entre los iones de calcio disueltos y los iones de fluoruro da lugar a la generación de fluoruro de calcio en las superficies de los dientes. Sin embargo, el problema del tratamiento con APF es que, cuando este se expone a la saliva, es muy probable que el efecto no se desarrolle por completo en la cavidad bucal. Por ese motivo, es necesario mantener el APF durante cuatro minutos en el estado en el que se aplica sobre el diente y después de ello se prohíbe la ingestión de alimentos durante otros 30 minutos o más. De este modo, presenta la limitación de que al dentista puede resultarle bastante problemático de llevar a cabo y de que las molestias para el paciente son considerables. También se sabe que, dado que el fluoruro de calcio precipitado sobre las superficies de los dientes se disuelve en la saliva en un entorno descalcificante (ácido), el efecto de estimulación de la recalcificación es insuficiente.

Se describe una composición para la cavidad bucal que contiene una fuente de iones de calcio, una fuente de iones de fosfato y fosfato de calcio o similar, así como una fuente de iones de fluoruro. Mediante una precipitación simultánea de fluoruro de calcio y fosfato de calcio sobre las superficies de los dientes, se espera un efecto de prevención de su disolución en la saliva en un entorno descalcificante (ácido) y una estimulación de la recalcificación.

En este contexto, se estudia una preparación que contiene preparaciones independientes de una fuente de iones de fluoruro y una fuente de iones de calcio que se mezclan entre sí en el momento de su uso. Por ejemplo, en el documento patente 1 se desvela un producto para la recalcificación del esmalte dental que comprende el primer componente (primer líquido) que contiene sales de calcio solubles en agua y el segundo componente (segundo líquido) que contiene una sal de fosfato soluble en agua y una sal de fluoruro soluble en agua, y se describe específicamente que "...se aplica...después de mezclar la primera disolución con la segunda disolución" (documento patente 1, página 9, líneas 7-8). Sin embargo, de acuerdo con el documento patente, se pretende llevar a cabo el ciclo repetidamente varias veces, en lo que un ciclo individual consta un tratamiento durante cinco minutos y una recalcificación durante 60 minutos en la saliva. Por lo tanto, no existe la intención de obtener precipitados de micropartículas durante un corto periodo de tiempo (por ejemplo, durante el tratamiento dental), según se describe en la presente invención.

Con el fin de la recalcificación del esmalte descalcificado (caries dental en un estadio temprano), se proponen (1) una composición para la generación de fosfato de calcio y fluoruro de calcio mediante el mezclado de las sales de calcio solubles en agua del primer líquido con la sal de fosfato soluble en agua y la sal de fluoruro soluble en agua del segundo líquido sobre las superficies de los dientes (por ejemplo, los documentos patente 1 a 3 y 8) y (2) una

composición para la generación de fosfato de calcio (véase, por ejemplo, el documento patente 9).
Las partículas primarias de fluoruro de calcio que se generan mediante el mezclado de una fuente de iones de fluoruro y una fuente de iones de calcio son desventajosas porque forman partículas secundarias con un mayor diámetro de partícula por autoagregación que pueden no adsorberse fácilmente sobre las superficies de los dientes. De este modo, se describe una preparación a la que se añade un inhibidor de fluoruro de calcio para retrasar la agregación (véase, por ejemplo, el documento patente 2) o una composición para la cavidad bucal que permite la fácil adsorción de fluoruro de calcio en estado de micropartículas sobre las superficies de los dientes mediante el mezclado de un líquido A, que contiene un compuesto para proporcionar un ión de un ácido fosfórico poliólico (específicamente, glicerofosfato de calcio) y un compuesto para proporcionar un ión de ácido monofluorofosfórico, y un líquido B que contiene fluoruro de sodio en el momento de su uso para controlar la tasa de agregación (véase, por ejemplo, el documento patente 3).

Sin embargo, la primera preparación es problemática porque la adición del inhibidor de fluoruro de calcio también inhibe la adsorción de fluoruro sobre las superficies de los dientes y la segunda es problemática porque la estabilidad de la disolución que contiene el ión de glicerofosfato de calcio y el compuesto para el suministro del ión de ácido monofluorofosfórico sigue siendo insatisfactoria.

Se cree que el cemento de ionómero de vidrio, que es un tipo de cemento dental, tiene actividad de reforzamiento de los dientes por el fluoruro que contiene como componente del vidrio. Con una biocompatibilidad, adhesividad y propiedades estéticas superiores, el uso del cemento de ionómero de vidrio para el relleno de cavidades dentinarias, coronas, incrustaciones o la adhesión de un puente o de un aplique ortodóncico está muy extendido. Sin embargo, cuando entra en contacto con agua, tal como en forma de saliva, en una etapa temprana de endurecimiento, la reacción de endurecimiento queda inhibida y en último término se obtienen propiedades físicas inferiores. Además, dado que presenta los inconvenientes de que la superficie pulida después del endurecimiento es áspera y la película es gruesa, de manera que la sensación en la lengua o las propiedades estéticas son insatisfactorias, se están haciendo esfuerzos para su mejora. Como método para mejorar la aspereza de una superficie pulida o el grosor de la película, se propone el uso de polvo para cemento de ionómero de vidrio con una densidad relativa de 2,4 a 4,0, un diámetro medio de partícula de 0,02 a 4 μm y un área superficial específica de BET de 2,5 a 6,0 m^2/g (véase, por ejemplo, el documento patente 4). Sin embargo, como ejemplo específico, solo se desvela el polvo con un diámetro medio de partícula de 2,0 a 2,2 μm y un diámetro máximo de partícula de 3,49 a 3,95 μm . Según se describe en ese documento, el polvo de cemento dental de ionómero de vidrio es el mismo que el cemento usado en la construcción y primero se mezcla con un líquido exclusivo para cemento y después se usa. Por consiguiente, no se supone el uso del mismo como preparación líquida y tampoco se describen ejemplos de ello.

En la odontología clínica se describe que un dolor intenso no solo puede ser causado por caries dental sino también por hipersensibilidad. Según se explica anteriormente, una corona dental tiene una estructura de tres capas, compuesta de esmalte, dentina y pulpa, y los túbulos dentinarios se extienden por toda la dentina. Aunque generalmente los túbulos dentinarios están cubiertos por el esmalte, la encía o similares, la hipersensibilidad dentinaria se produce a menudo cuando los túbulos dentinarios están abiertos por alguna razón. Por ejemplo, precisamente cuando los túbulos dentinarios quedan expuestos o abiertos por una caries dental, el uso de una preparación dental que contiene abrasivos, la abrasión por el blanqueado llevado a cabo con fines estéticos, la recesión gingival causada por el envejecimiento o similares, el agua fría o la estimulación táctil causan un dolor temporal pero intenso.

El mecanismo del desarrollo de la hipersensibilidad dentinaria no se ha aclarado por completo. Sin embargo, la hidrodinámica se considera un firme candidato. De acuerdo con la hidrodinámica, diversas estimulaciones aplicadas sobre la dentina pueden causar la migración de líquido en los túbulos dentinarios que excita las fibras nerviosas en el lado de la pulpa.

Por lo tanto, un tratamiento para inhibir la migración de líquido en los túbulos dentinarios es eficaz para mejorar la hipersensibilidad dentinaria y se describe que, según se ejemplifica por el recubrimiento con un barniz que contiene un disolvente y una resina para sellar un diente, la hipersensibilidad dentinaria mejora o desaparece mediante el sellado de los túbulos dentinarios.

Algunos ejemplos de métodos para el tratamiento de la hipersensibilidad dentinaria son los siguientes; (1) un método de tratamiento para sellar los túbulos dentinarios: además de oxalato de potasio, una resina, cloruro de estroncio, fluoruro diamínico de plata, la preparación HY, una disolución de fluoruro de sodio, una pasta con fluoruro de sodio añadido, una preparación de hidróxido de calcio, la introducción de iones o similares (Journal of Dentistry, agosto de 1991, vol. 34, n° 2), (2) un método de tratamiento para recubrir la dentina expuesta: cemento, apósito con paraform añadido o similares (3) reparación de un área lesionada: cemento de ionómero de vidrio, resina adhesiva o similares, (4) un tratamiento mediante la sedación de los nervios de la pulpa: administración de un agente antiinflamatorio de

alivio del dolor, irradiación con láser blando o similares, y (5) extracción de la pulpa.

Entre estos, la resina adhesiva o el cemento de ionómero de vidrio con adhesividad a los dientes de (3) forman una fuerte película muy difícil de retirar. Por lo tanto, no son apropiados para un caso en el que pueda aplicarse un tratamiento de regeneración periodontal sobre la superficie del canal radicular.

Con (4) solo se obtiene un efecto temporal y, de acuerdo con (5), se extirpa completamente la pulpa, es decir los nervios, y los vasos sanguíneos se extirpan juntamente con los nervios y, como resultado, se sacrifican los dientes aunque los dolores se eliminan por completo.

Los anteriores (1) y (2) son métodos terapéuticos que no suponen el sacrificio de la pulpa ni los dientes y, por consiguiente, son apropiados para casos en los que no haya lesiones de importancia. Sin embargo, deberá tenerse cuidado al elegir (2), ya que algunos cementos tienen bajo pH. Con respecto a un apósito con paraform añadido, el paraformaldehído es un componente que tiene un efecto de fijación de la pulpa. Sin embargo, es difícil decir que sea totalmente seguro para su aplicación en la cavidad bucal. Entre los descritos en (1), la disolución de fluoruro de sodio y la pasta con fluoruro de sodio añadido usan generalmente fluoruro de sodio al 2 % (neutro). Sin embargo, dado que no sellan los túbulos dentinarios, el efecto de inhibición de la hipersensibilidad es muy poco importante. Cuando se usa con el fin de proteger la pulpa, el hidróxido de calcio es eficaz. Sin embargo, tiene muy poco efecto sobre la hipersensibilidad dentinaria general, tal como el dolor por agua fría. La introducción de iones es un método de impregnación de una bandeja de impresión en una disolución de fluoruro de sodio al 2 % (neutro) y la agresiva introducción de fluoruro con ayuda de una corriente eléctrica, lo que requiere un dispositivo costoso para la introducción de dichos iones de fluoruro.

Además, de acuerdo con (1) y (2), solo se aplica un material que contiene componentes eficaces sobre las superficies de los dientes y, por consiguiente, a menudo, el efecto es temporal.

Cuando el diámetro de partícula del material es inferior al diámetro de los túbulos dentinarios y la reacción entre los dos líquidos tiene lugar dentro de dichos túbulos dentinarios para generar micropartículas como productos de reacción (es decir, precipitados) en un corto periodo de tiempo, los túbulos dentinarios pueden sellarse. Además, cuando las micropartículas cubren uniformemente la superficie dentinaria para sellar los túbulos dentinarios, se bloquea la estimulación en los túbulos y, por consiguiente, puede esperarse un gran efecto terapéutico. Para conseguir esto, se requieren estudios sobre las propiedades físicas del material. A este respecto, es difícil decir que se haya conseguido una mejora suficiente con los materiales convencionales.

La preparación HY (nombre comercial: HYC) es un polvo de mezcla de tanino, fluoruro de cinc, fluoruro de estroncio y óxido de cinc. Aunque se espera la inhibición de la hipersensibilidad por el efecto astringente del tanino y la prevención de la caries por el fluoruro, dado que se endurece instantáneamente en contacto con agua, su manejo es problemático. También existe el problema de que el producto curado está coloreado y da lugar a un color oscuro en la cavidad bucal.

La preparación de fluoruro diamínico de plata (nombre comercial: SAFORIDE) puede usarse fácilmente para recubrir las superficies de los dientes y permanece en dichas superficies durante largo tiempo, de modo que tiene un efecto superior de tratamiento de la hipersensibilidad y prevención de la caries dental secundaria. Sin embargo, debido a la precipitación de plata, el área recubierta de los dientes queda oscurecida como un diente ennegrecido. Por lo tanto, al presentar un problema estético significativo, su aplicación es limitada.

En cuanto a (3), el cuello de un diente no cubierto por esmalte puede erosionarse fácilmente al cepillarlo y los túbulos dentinarios quedan fácilmente expuestos en una región erosionada, lo que da lugar a hipersensibilidad. Para otros casos en los que los túbulos dentinarios están expuestos, el área correspondiente del diente se lima y se rellena con cemento o una resina adhesiva para llevar a cabo simultáneamente el tratamiento de la hipersensibilidad y la reparación del área lesionada. Sin embargo, las características dentinarias de la hipersensibilidad incluyen que no se observan caries (dentina blanda) y se requiere un tratamiento sin el limado de dientes sanos.

En estas circunstancias, el candidato más firme en la actualidad para el tratamiento de la hipersensibilidad dentinaria es un método que usa oxalato según se describe en los documentos patente 6 y 7. Una disolución acuosa de oxalato de potasio al 30 % proporcionada por Protect, EE.UU., se usa clínicamente como agente terapéutico para la hipersensibilidad dentinaria (desensibilizador de dentina), mientras que un conjunto de dos líquidos que contiene una disolución acuosa de oxalato de potasio al 30 % y una disolución acuosa de hidrogenooxalato de potasio al 3 %, proporcionada por O. P. Laboratories, también se usa clínicamente como agente terapéutico para la hipersensibilidad de la dentina (desensibilizador de dentina) (véanse, por ejemplo, los documentos patente 6 y 7). Sin embargo, ninguno de ellos muestra un efecto de recalcificación o un efecto profiláctico contra la caries dental secundaria.

Es preferible que un tratamiento con un agente terapéutico para la hipersensibilidad dentinaria se lleve a cabo en un corto periodo de tiempo, es decir, que se lave con agua en algunas decenas de segundos después de su aplicación sobre las superficies de los dientes durante el tratamiento dental. Además, preferentemente, no solo tiene un efecto

de inhibición de la hipersensibilidad sino también un efecto de prevención y tratamiento de la caries secundaria. Además, si no existe ningún problema desde el punto de vista estético, puede esperarse su uso como material aplicable en una amplia gama de casos.

Entretanto, se desea un material que permita la penetración de un líquido de mezcla en los túbulos dentinarios o en lesiones de caries tempranas y la producción de precipitados de nanopartículas en un corto periodo de tiempo y que comprenda adicionalmente en los precipitados fosfato de calcio o un compuesto de fluoruro sobre la base de la expectativa de obtener calcificación. Sin embargo, todavía no se ha descrito ningún material que satisfaga por completo estas condiciones.

Se ha propuesto una composición dental para la hipersensibilidad dentinaria que comprende partículas de una emulsión de polímero acuosa con un diámetro de partícula inferior al diámetro de los túbulos dentinarios, de manera que puede reaccionar con un compuesto de calcio y formar un agregado de mayor tamaño que el diámetro de los túbulos dentinarios (documento patente 5). Sin embargo, no muestra recalcificación ni un efecto de prevención de la caries dental secundaria.

El dolor puede estar causado por estimulación por la temperatura o similares después de producirse una cavidad dentinaria o recibir una prótesis dental. Cuando la caries dental progresa o similar, se forma una cavidad dentinaria tan profunda como para alcanzar la cercanía de la pulpa y, por consiguiente, a menudo el dolor se presenta incluso después del tratamiento. Para evitarlo, se coloca un cemento de revestimiento sobre la superficie de la cavidad dentinaria cerca de la pulpa mediante el uso de hidróxido de calcio, cemento de ionómero de vidrio o similares. Sin embargo, aunque tiene un gran efecto de protección de la pulpa, el hidróxido de calcio no presenta adhesividad a los dientes y se desorbe fácilmente. Por lo tanto, se requiere un revestimiento adicional con otros cementos sobre la capa de hidróxido de calcio, lo que es consiguientemente laborioso. El cemento de ionómero de vidrio presenta problemas tales como los discutidos anteriormente.

Un adhesivo dental que comprende micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio y una disolución acuosa de un ácido inorgánico se desvela en el documento patente US 6.217.644.

Documentos de la técnica anterior

Documentos patente

[Documento patente 1] Patente japonesa n.º 3786288

[Documento patente 2] Publicación de solicitud de patente japonesa sin examinar (traducción de solicitud PCT) n.º 10-511956

[Documento patente 3] Publicación de solicitud de patente japonesa sin examinar n.º 2005-112841

[Documento patente 4] Publicación de solicitud de patente japonesa sin examinar n.º 11-180815

[Documento patente 5] Patente japonesa n.º 3502390

[Documento patente 6] Patente de EE.UU. n.º 4.057.621

[Documento patente 7] Patente de EE.UU. n.º 4.538.990

[Documento patente 8] Patente japonesa n.º 3691442

[Documento patente 9] Publicación de solicitud de patente japonesa sin examinar n.º 2007-238633

Documentos no patente

[Documento no patente 1] Journal of Dentistry, agosto de 1991, vol. 34, n.º 2, páginas 223-229.

Sumario de la invención

Objetivo que ha de conseguir la invención

Según se describe anteriormente, hasta ahora solo el fluoruro diamínico de plata es conocido por exhibir las dos funciones de supresión de la hipersensibilidad y prevención de la caries dental en un nivel suficiente. Sin embargo, debido a la producción de dientes pigmentados de negro en el área de aplicación por la precipitación de plata, hay problemas significativos desde el punto de vista estético.

El tratamiento con fluoruro ácido para prevenir la caries dental requiere un tiempo de permanencia relativamente largo para la exclusión de la humedad (aproximadamente cuatro minutos), por lo que es poco práctico tanto para el dentista como para el paciente. Además, como corresponde a una composición para la cavidad bucal en la que una fuente de iones de calcio soluble en agua y una fuente de iones de fosfato soluble en agua se añaden además a una fuente de iones de fluoruro soluble en agua, aun cuando la fuente de iones de fluoruro y la fuente de iones de calcio se preparan individualmente en preparaciones diferentes (dos líquidos) que se mezclan en el momento de su uso, el fosfato de calcio se forma instantáneamente en la mezcla cuando los líquidos primero y segundo se mezclan entre sí. Como resultado, existe el problema de que puede que el fosfato de calcio no se introduzca selectivamente en las superficies de los dientes y no se adsorba fácilmente sobre las mismas.

En estas circunstancias, el objetivo de la presente invención es proporcionar una preparación para la cavidad bucal que pueda usarse apropiadamente como agente profiláctico para la caries dental, como agente terapéutico para la caries dental en un estadio temprano, como agente profiláctico y/o terapéutico para la hipersensibilidad dentinaria, como preparación para revestimiento de la superficie de una cavidad dentinaria o de forma similar, que tenga un efecto superior de sellado de los túbulos dentinarios, sea capaz de mejorar la resistencia a los ácidos de los dientes y recalquifique los dientes (previniendo la caries dental y tratando la caries dental en un estadio temprano), asegure un tratamiento de corta duración (10 a 20 segundos) con una operación fácil y presente gran seguridad y buenas propiedades estéticas.

Medios de conseguir el objetivo

Como resultado de llevar a cabo intensos estudios, los inventores de la presente invención encontraron que, al dispersar en agua vidrio de fluorosilicato de aluminio, que convencionalmente se ha usado como polvo, en estado de micropartículas, se obtiene una dispersión estable sin que se produzca ninguna precipitación y, de acuerdo con una simple operación de mezclado de la dispersión en el momento de su uso con una disolución de fosfato soluble en agua preparada independientemente y su aplicación sobre las superficies de los dientes, se forman precipitados de micropartículas de cemento de silicato que contienen fosfato de calcio y fluoruro de calcio en un área de caries dental o en un área de dentina expuesta. También se encontró que, al ajustar el pH del líquido de mezcla, se asegura la precipitación de micropartículas sobre la superficie de los dientes y, como resultado, puede obtenerse el sellado de los túbulos dentinarios sin recalificación. La presente invención se completa en consecuencia.

En particular, el pH en el momento de la aplicación sobre las superficies de los dientes es crítico. En una etapa temprana de la aplicación sobre las superficies de los dientes, se utilizan los iones de Ca derivados de la descalcificación de los dientes. De este modo, el líquido activo, es decir, un líquido que se obtiene por mezclado en el momento de su uso del líquido (A), en el que están dispersas las micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio, y la disolución acuosa de ácido fosfórico inorgánico (B), se controla para esté en una región de pH ácido (pH 2 a 4), lo que permite la descalcificación de los dientes en una etapa temprana del mezclado, mientras que se modifica lentamente hacia la región de pH 4 a 6, en la que el fosfato de calcio y el fluoruro de calcio precipitan en la etapa final de la aplicación.

A este respecto, el líquido de acuerdo con las técnicas de la técnica anterior descritas anteriormente ha de aplicarse sobre las superficies de los dientes en un estado de débilmente ácido a neutro y, por consiguiente, la descalcificación de los dientes según se desvela en la presente invención no se propone en absoluto.

Por ejemplo, en el documento patente 1 se describe que "de manera inesperada, se obtiene un resultado que muestra que la disolución tiene un pH de aproximadamente 4,5 a 10 y preferentemente un pH de aproximadamente 5,5 a 7. A un pH por debajo de aproximadamente 3 se produce una rápida desmineralización. En general, un pH inferior a 2,5 no es deseable desde el punto de vista de la seguridad" (documento patente 1, página 9, líneas 12-15). Los líquidos de los documentos patente 2, 3, 8 y 9 son todos neutros en el momento de su aplicación y, por lo tanto, es esos trabajos no se pretende la descalcificación de los dientes.

La presente invención proporciona una preparación para la cavidad bucal que es adecuada como agente profiláctico para la caries dental y como agente terapéutico para la caries dental en estadio temprano, como agente profiláctico y/o terapéutico para la hipersensibilidad dentinaria, como preparación para el revestimiento de la superficie de una cavidad dentinaria o de forma similar, que consta de un líquido (A), en el que hay micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio dispersas en agua, y una disolución acuosa de ácido fosfórico inorgánico (B).

Las micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio contienen, como elementos constituyentes, Si: del 5 al 25 % en masa; Al: del 5 al 35 % en masa; F: del 1 al 25 % en masa, y al menos un elemento seleccionado entre Na, K y Mg: del 1 al 10 % en masa en total. Como elemento constituyente adicional, puede contener un metal alcalinotérreo tal como Ca, Sr y Ba o un elemento metálico como Zr, La, Y y Ti.

Las micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio tienen un diámetro de partícula en la posición del 50 % (D50) de 1 μm o inferior y un diámetro de partícula en la posición del 90 % (D90) de 2,5 μm o inferior cuando la medición se realiza desde el lado de los diámetros pequeños en la distribución del tamaño de partícula en base al volumen y se prefieren aquellas con un D50 de 0,5 μm o inferior y un D90 de 2 μm o inferior.

Es preferible que el líquido (A), en el que están dispersas las partículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio, tenga un pH de 6 a 12, la disolución acuosa de ácido fosfórico inorgánico (B) tenga un pH de 0,5 a 4 y el líquido de mezcla de (A) y (B) tenga un pH de 2 a 4 inmediatamente después de su mezclado.

De acuerdo con la presente invención, se cree que los principios de la recalificación son los siguientes.

Los iones de Ca eluidos por la descalcificación de los dientes causada por el ácido fosfórico conducen a la precipitación de fosfato de calcio en las superficies de los dientes. Tales iones de Ca reaccionan también con los

iones de fluoruro disueltos de las micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio para causar la precipitación de fluoruro de calcio. Las micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio reaccionan, después de la disolución de los iones de fluoruro, con el ácido fosfórico para causar la precipitación de cemento de silicato. De acuerdo con la observación mediante un microscopio electrónico, tales precipitados forman una capa de mezcla de micropartículas (de aproximadamente 0,01 a 1,0 μm) sobre las superficies de los dientes. A este respecto, cuando el pH de un líquido aplicado sobre las superficies de los dientes se controla adecuadamente, los precipitados formados según se describe anteriormente se fijan firmemente a las superficies de los dientes. En otras palabras, el pH se modifica lentamente desde una etapa temprana hasta una etapa final de la aplicación de manera que, en una etapa temprana de la aplicación sobre las superficies de los dientes se adopta un pH bajo, específicamente un pH de 2 a 4 para la descalcificación de los dientes, y en una etapa final de la aplicación se adopta un pH de aproximadamente 4 a 6 para la precipitación de fosfato de calcio y fluoruro de calcio. Con los precipitados de micropartículas formados a partir de lo anterior, los dientes descalcificados se recalifican y los precipitados de micropartículas penetran en los túbulos dentinarios expuestos para sellarlos y, como resultado, puede tratarse la hipersensibilidad.

15 Efecto de la invención

Convencionalmente, el vidrio de fluorosilicato de aluminio se ha usado en forma de polvo para preparaciones dentales. Sin embargo, existen los problemas de que se necesita tiempo para el tratamiento, incluido su mezclado con una preparación líquida en el momento de su uso, y también de que las partículas son de gran tamaño y que la sensación en la lengua y sus propiedades estéticas son insatisfactorias. En este contexto, una dispersión que se obtiene mediante la pulverización de vidrio de fluorosilicato de aluminio para dar un diámetro de partícula (D90) de 2 μm o inferior y la dispersión de las partículas en agua puede almacenarse de manera muy estable, y puede llevarse a cabo la aplicación de una mezcla líquido/líquido en lugar de la aplicación de una mezcla sólido (polvo)/líquido convencional. Dado que el polvo de vidrio está disperso en un estado de micropartículas, al aplicarlo se obtiene una reacción rápida y la precipitación se completa en un corto periodo de tiempo sin requerir ningún tiempo de permanencia.

En otras palabras, los precipitados de las micropartículas (es decir, CaF_2 , fosfato de Ca y cemento de silicato como productos de reacción) que se forman sobre las superficies de los dientes de acuerdo con una simple operación de aplicación del líquido de mezcla no solo protegen contra la caries dental sino que además estimulan la recalificación. Además, dado que los precipitados pueden penetrar en los túbulos dentinarios para precipitar un producto de la reacción (es decir, CaF_2 , fosfato de Ca y cemento de silicato) de las micropartículas en los túbulos dentinarios y sellar los túbulos dentinarios expuestos, pueden usarse como agente para el tratamiento de la hipersensibilidad dentinaria con un efecto superior de sellado de los túbulos dentinarios, un efecto inmediato y propiedades de acción prolongada superiores. Además, los precipitados no se desprenden fácilmente por el cepillado o similar. Por consiguiente, la presente invención hace posible la eficiente introducción de una gran cantidad de fluoruros en los dientes mediante un tratamiento de corta duración. Además, al formarse los precipitados de las micropartículas en un área deseada a un micronivel tal como los túbulos dentinarios o caries dentales descalcificadas, que son difíciles de tratar con los materiales de cemento convencionales, la invención puede usarse como agente profiláctico para la caries dental y como agente terapéutico para la caries dental en estadio temprano, como agente profiláctico y/o terapéutico para la hipersensibilidad dentinaria, como preparación para el revestimiento de la superficie de una cavidad dentinaria o en forma similar.

Como modo de prevención de la caries dental, existen los métodos siguientes: (1) se confiere a los dientes resistencia a los ácidos, de manera que los componentes constituyentes de los dientes sean difíciles de disolver en un ácido, lo que es una causa directa de la caries dental, y (2) se estimula la recalificación de los dientes, de modo que se repongan en mayor medida los componentes disueltos de los dientes.

Al aplicar un líquido de mezcla de la presente invención sobre un diente, se forman micropartículas de fluoruro de calcio, fosfato de calcio y cemento de silicato sobre las superficies del diente y, por consiguiente, pueden proporcionarse iones de fluoruro, iones de fosfato e iones de Ca sobre estas. Como resultado, los dientes pueden tratarse en un corto periodo de tiempo (10 a 30 segundos), de manera que puede reducirse significativamente la molestia para los pacientes que reciben el tratamiento dental (en particular, los niños). Además, dado que el fluoruro de calcio y el fosfato de calcio se forman simultáneamente dentro de una capa de cemento de silicato, el fluoruro de calcio puede introducirse en los dientes sin ninguna disolución (es decir, se forma fluoroapatito), incluso en condiciones descalcificantes (es decir, ácidas), se mejora la resistencia a los ácidos de los dientes y se estimula la recalificación. Entretanto, para la hipersensibilidad por la presencia de túbulos dentinarios abiertos, puede aumentarse el efecto de sellado de dichos túbulos dentinarios. Dado que el tiempo de tratamiento de acuerdo con la presente invención es corto, de 10 a 30 segundos, y después de la aplicación puede llevarse a cabo un lavado con agua, no conlleva un sabor ácido desagradable como en el tratamiento con fluoruro ácido ni los problemas asociados con la ingestión accidental, y no es necesario el tiempo de permanencia de cuatro minutos en el momento de la aplicación ni la prohibición de la toma de alimentos o bebidas durante decenas de minutos después de la aplicación. Por lo tanto, se reduce significativamente el esfuerzo del dentista o la molestia para el paciente y puede mejorarse en gran medida la agradabilidad de uso como preparación para la cavidad bucal.

Por lo tanto, la preparación para la cavidad bucal de acuerdo con la presente invención hace posible la obtención de

un efecto de supresión de la hipersensibilidad dentinaria y también un efecto superior de prevención de la caries dental y tratamiento de la caries dental en un estadio temprano.

En el estado avanzado de la caries dental, se eliminan las dentinas blandas y se forma una cavidad dentinaria que se rellena o repara mediante prótesis. En ese momento, mediante la aplicación del líquido de mezcla de la presente invención sobre la pared de la cavidad dentinaria, puede suprimirse el progreso de la caries dental en mayor medida según se describe anteriormente, y el líquido de mezcla de la presente invención también es útil como material de revestimiento para la superficie de una cavidad dentinaria, con actividad profiláctica para la caries dentinaria y un efecto profiláctico y/o terapéutico para la hipersensibilidad dentinaria después del limado.

Además, el material de la presente invención es muy útil como material de revestimiento, ya que puede aplicarse sobre las superficies dentinarias durante el tratamiento dental y lavarse con agua varias decenas de segundos después, de manera que el tratamiento puede completarse en corto tiempo. Una vez que se ha formado el revestimiento, puede seguir un tratamiento de relleno inmediato y también puede llevarse a cabo la toma de la impresión dental para las prótesis dentales inmediatamente después de la formación del revestimiento. Además, el material de la presente invención tiene un efecto profiláctico y un efecto terapéutico para la caries dental secundaria, así como un efecto de supresión de la hipersensibilidad. Además, es un material para la cavidad bucal del que puede esperarse su uso como material de propiedades estéticas superiores y aplicable en una amplia gama de casos. Específicamente, no solo muestra un efecto profiláctico y/o terapéutico superior para la hipersensibilidad dentinaria típica y la caries dental en estadio temprano, sino que también puede aplicarse en una amplia gama de casos que incluyen la supresión de la hipersensibilidad y la profilaxis de la caries dental secundaria que se producen después de un tratamiento periodontal básico (campo de la periodontitis), la supresión de la hipersensibilidad y profilaxis de la caries dental secundaria en una zona con una incrustación o una corona (campo de la protésica dental), el tratamiento de la caries dental en las superficies radiculares dentales (campo de la conservación dental) y el tratamiento de los dientes blanqueados (caries del esmalte en estadio temprano) que se produce cerca de los apliques ortodóncicos sin limado (campo de la ortodoncia dental).

Modo de llevar a cabo la invención

De acuerdo con la presente invención, el vidrio de fluorosilicato de aluminio contiene, como elementos constituyentes: Si: del 5 al 25 % en masa; Al: del 5 al 35 % en masa; F: del 1 al 25 % en masa, y al menos un elemento seleccionado entre Na, K y Mg: del 1 al 10 % en masa en total. Como elemento constituyente adicional, puede contener un metal alcalinotérreo tal como Ca, Sr y Ba o un elemento metálico como Zr, La, Y y Ti.

Como vidrio de fluorosilicato de aluminio, pueden usarse los vidrios que se usan para un producto de cemento de ionómero de vidrio del tipo curable químicamente y del tipo fotocurable usado como relleno, sellante o adhesivo (por ejemplo, FUJI I (fabricado por GC Corporate Center), HY-BOND GLASS IONOMER CX (fabricado por SHOFU INC.), TOKUYAMA IONOTITE F (fabricado por TOKUYAMA DENTAL CORPORATION) o similares), o los vidrios con la composición según se desvela en las publicaciones de solicitud de patente japonesa sin examinar n^{os} 11-180815 y 2002-60342. Además, puede usarse también un vidrio obtenido por mezclado de una cantidad apropiada de cada compuesto, incluidos óxido de silicio, óxido de aluminio, fosfato de calcio, fosfato de aluminio, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio y fluoruro de estaño como fuentes de cada uno de los iones constituyentes y fusión y enfriamiento rápido de la mezcla.

De acuerdo con la presente invención, el vidrio de fluorosilicato de aluminio se pulveriza para que tenga un diámetro medio de partícula (D50) de aproximadamente 2 a 5 µm en una distribución del tamaño de partículas en base al volumen mediante un pulverizador común, tal como un molino de bolas o un molino de chorro, y después se micropulveriza mediante un pulverizador tal como un dispersor micropulverizador en húmedo (molino de bolas) para obtener micropartículas con un diámetro de partícula de 2 µm o inferior en la posición del 90 % (D90) cuando la medición se realiza desde el lado de los diámetros pequeños en la distribución del tamaño de partícula en base al volumen. Cuando el tamaño de partícula es mayor de 2,5 µm, se reduce la dispersabilidad y, como resultado, no solamente se forman fácilmente los agregados o precipitados durante el almacenamiento, sino que también partículas de gran tamaño se adhieren sobre las superficies de los dientes tratadas en el momento de uso. En consecuencia, puede que no se obtenga el efecto de sellado de los túbulos dentinarios o la recalcificación o efecto profiláctico contra la caries dental secundaria en la medida suficiente.

La dispersión estable de las micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio (denominada a continuación en este documento como "líquido A") se obtiene por la adición de polvo de vidrio de fluorosilicato de aluminio en una cantidad del 0,5 % en masa al 45 % en masa, preferentemente del 1 % en masa al 30 % en masa y con mayor preferencia del 5 % en masa al 20 % en masa en agua y su pulverización con un pulverizador tal como un molino de bolas, capaz de llevar a cabo una micropulverización. Cuando las micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio representan menos del 0,5 % en masa, la concentración de las micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio es tan pequeña que solo se obtiene una cantidad insuficiente de precipitado como fluoruro de calcio cuando se mezclan/aplican con una disolución acuosa de fosfato inorgánico (denominada a continuación en este documento como "líquido B"). Por otro lado, cuando es más del 45 % en masa, la viscosidad del líquido A es demasiado alta, de manera que puede no ser fácilmente utilizable.

Desde el punto de vista del aumento de la estabilidad del líquido A, puede añadirse un disolvente soluble en agua, tal como propilenglicol o polietilenglicol, que no se ve afectado por el lavado con agua en el momento de la aplicación sobre las superficies de los dientes.

El líquido A se prepara para tener un pH de 6 a 12 y preferentemente de 6,5 a 10,5, dependiendo de los elementos constituyentes del vidrio. Sin embargo, también puede ajustarse por adición de un agente de ajuste del pH, tal como una sal de hidrogenofosfato o una sal de hidrogenosulfato, en el momento de preparar la dispersión. Si así se desea, a una dispersión de micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio puede añadirse un agente dispersante, tal como una sal del ácido hexametáfosfórico o una sal del ácido polifosfórico, y una sustancia suministradora de iones de fluoruro, tal como fluoruro de sodio o fluoruro de estaño, dentro de un intervalo que no afecte a la estabilidad de la dispersión.

De acuerdo con la presente invención, el líquido B se prepara por dilución de ácido fosfórico concentrado. Sin embargo, también puede añadirse una o más especies de ácido fosfórico inorgánico, tales como hidrogenofosfato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, fosfato de calcio, fosfato de monopotasio, sal de sodio del ácido metafosfórico, fosfato de monosodio, ortofosfato de potasio, ortofosfato de sodio, ortofosfato de amonio y ortofosfato de calcio, y es una disolución acuosa que contiene del 0,5 % en masa al 50 % en masa, preferentemente del 1 al 30 % en masa y con mayor preferencia del 5 % en masa al 20 % en masa de iones de fosfato en total.

De acuerdo con la presente invención, el líquido de mezcla obtenido mediante el mezclado del líquido A, que tiene un pH de 6 a 12, y el líquido de ácido fosfórico B, que tiene un pH de 0,5 a 4, tiene preferentemente un pH de 2 a 4 inmediatamente después de su mezclado. Dentro de este intervalo específico, los iones de calcio contenidos en los dientes pueden disolverse eficientemente en corto tiempo como fosfato de calcio, fluoruro de calcio o cemento de silicato y fijarse sobre las superficies de los dientes. Como resultado, aumenta la cantidad del fluoruro añadido a los dientes y los fluoruros se adsorben sobre los dientes como fluoruro de calcio. Cuando el pH del líquido de mezcla es inferior a 2, existe el riesgo de que produzca una descalcificación excesiva y la cantidad de fluoruro absorbido se reduce al disolverse el fluoruro de calcio. Por otro lado, cuando el pH es superior a 4, la reacción entre el fosfato, el vidrio y los dientes se ralentiza. Como resultado, se requiere un largo periodo de tiempo para obtener precipitados, lo que, por tanto, no es deseable.

De acuerdo con la presente invención, se toman cantidades apropiadas del líquido A y del líquido B, que se mezclan entre sí en el momento de su uso y se aplican directamente sobre el área de tratamiento (un área con caries dental o un área con hipersensibilidad dentinaria) o sobre las superficies de los dientes que tienen una cavidad dentinaria, y se mantienen durante 10 a 30 segundos para la formación de una película que consta de precipitados de micropartículas de vidrio de silicato que contienen fluoruro de calcio y fosfato de calcio. Además, el líquido A y el líquido B pueden aplicarse individualmente sobre las superficies de los dientes y mezclarse entre sí en estas.

Como preparación comercial, el líquido A y el líquido B de la presente invención pueden prepararse en unidades independientes, o en una unidad, tal como un kit, en el que se combinan el líquido A y el líquido B.

Ejemplos

A continuación en este documento, la presente invención se explica en mayor detalle a la vista de los ejemplos y los ejemplos comparativos. Sin embargo, es evidente que la presente invención no está limitada por estos ejemplos. En los ejemplos siguientes, el término “%” representa “% en masa”.

[Ejemplo 1]

(1) Producción de una dispersión de micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio (líquido A₁)

En un mortero se mezclaron por completo y se agitaron SiO₂: 25,8 g; Al₂O₃: 20,9 g; CaF₂: 17,8 g; La₂O₃: 16,4 g; Ca₂(H₂PO₄)₂: 9,43 g; Na₂CO₃: 15,9 g, y CaO: 0,50 g. El lote obtenido se colocó en un crisol de porcelana y se calentó en un horno eléctrico a 1.100 °C con una velocidad de aumento de la temperatura de aproximadamente 7 °C/min. Después de mantenerlo durante cinco horas, el líquido fundido se vertió en agua y se enfrió rápidamente para obtener vidrio. El vidrio obtenido se pulverizó con un molino de bolas (de tipo húmedo) para obtener polvo de vidrio de fluorosilicato de aluminio (a₁) con un diámetro medio de partícula (D50) de 3,2 µm en una distribución del tamaño de partícula en base al volumen. El polvo de vidrio de fluorosilicato de aluminio (a₁) se trató durante 90 minutos con un micropulverizador/dispersor (molino de bolas: NANO GETTER DMR110, fabricado por Ashizawa Finetech Ltd.) con una velocidad periférica de 10 m/s (bolas usadas: ZrO₂, de 0,2 mm), usando agua purificada como medio, a una concentración del 15 %. Como resultado, se obtuvo una dispersión de micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio (líquido A₁) con un diámetro medio del tamaño de partícula (D50) de 0,38 µm en una distribución del tamaño de partícula en base al volumen y un diámetro de 0,77 µm en la posición del 90 % (D90), medido desde el lado de los diámetros pequeños en la distribución del tamaño de partícula en base al volumen. La dispersión de vidrio (líquido A₁) tiene un pH de 8,6.

(2) Producción de una disolución acuosa de ácido fosfórico inorgánico (líquido B₁)

Se diluyó ácido fosfórico concentrado con agua purificada para obtener una disolución acuosa de ácido fosfórico inorgánico al 10 % (líquido B₁) (pH: 0,81).

[Ejemplo 2]

Producción de una dispersión de micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio (líquido A₂)

En un mortero se mezclaron por completo y se agitaron CaF₂: 51,5 g; CaO: 16,3 g; SiO₂: 12,1 g; Al₂(HPO₄)₃: 8,26 g; Al₂O₃: 7,23 g, y Na₂AlF₆: 4,52 g. El lote obtenido se colocó en un crisol de porcelana y se calentó en un horno eléctrico a 1.100 °C con una velocidad de aumento de la temperatura de aproximadamente 5 °C/min. Después de mantenerlo durante cinco horas, el líquido fundido se vertió en agua y se enfrió rápidamente para obtener vidrio. El vidrio obtenido se pulverizó con un molino de chorro de tipo seco para obtener polvo de vidrio de fluorosilicato de aluminio (a₂) con un diámetro medio de partícula (D50) de 2,4 µm en una distribución del tamaño de partícula en base al volumen. El polvo de vidrio de fluorosilicato de aluminio (a₂) se trató durante 90 min de la misma manera que en el ejemplo 1 mediante un molino de bolas con una velocidad periférica de 10 a 15 m/s (bolas usadas: ZrO₂, de 0,3 mm), a una concentración del 13 %. Como resultado, se obtuvo una dispersión de micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio (líquido A₂) con un diámetro medio del tamaño de partícula (D50) de 0,42 µm en una distribución del tamaño de partícula en base al volumen y un diámetro de 1,27 µm en la posición del 90 % (D90) medido desde el lado de los diámetros pequeños en la distribución del tamaño de partícula en base al volumen. La dispersión de vidrio (líquido A₂) tiene un pH de 10,2.

(2) Preparación de una disolución acuosa de ácido fosfórico inorgánico (líquido B₂)

Se diluyó ácido fosfórico concentrado con agua purificada para obtener una disolución acuosa de ácido fosfórico inorgánico al 15 % (líquido B₂) (pH: 0,67).

[Ejemplo 3]

Producción de una dispersión de micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio (líquido A₃)

Se preparó vidrio mediante el uso de SiO₂: 40,3 g; Al₂O₃: 33,8 g; Na₂CO₃: 15,5 g; Al₂(HPO₄)₃: 7,77 g; Na₂AlF₆: 5,31 g; ZrO₂: 2,82 g; La₂O₃: 0,24 g, y Y₂O₃: 0,79 g, por el mismo procedimiento del ejemplo 1 y se obtuvo un polvo de vidrio de fluorosilicato de aluminio (a₃) con un tamaño medio de partícula (D50) de 4,8 µm en una distribución del tamaño de partícula en base al volumen. Con el polvo de vidrio de fluorosilicato de aluminio (a₃), con una concentración del 10 %, tratado de la misma manera que en el ejemplo 1 mediante un molino de bolas, se obtuvo una dispersión de micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio (líquido A₃) con un diámetro medio del tamaño de partícula (D50) de 0,33 µm en una distribución del tamaño de partícula en base al volumen y un diámetro de 1,44 µm en la posición del 90 % (D90) medido desde el lado de los diámetros pequeños en la distribución del tamaño de partícula en base al volumen. La dispersión de vidrio (líquido A₃) tiene un pH de 7,3.

(2) Preparación de una disolución acuosa de ácido fosfórico inorgánico (líquido B₃)

Se diluyó ácido fosfórico concentrado con agua purificada y se le añadió hidrogenofosfato de potasio y dihidrogenofosfato de potasio para una concentración del 3,0 % y el 2,0 %, respectivamente, para obtener una disolución acuosa de ácido fosfórico inorgánico al 7,5 % (líquido B₃) (pH: 1,73).

[Ejemplo 4]

(1) Producción de una dispersión de micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio (líquido A₄)

Se preparó vidrio mediante el uso de SiO₂: 29,1 g; CaF₂: 20,5 g; Al₂O₃: 13,3 g; CaO: 12,1 g; MgO: 10,2 g; Na₂AlF₆: 9,35 g; KHCO₃: 6,82, y Ca₂(H₂PO₄)₂: 2,38 g, por el mismo procedimiento del ejemplo 2 y se obtuvo un polvo de vidrio de fluorosilicato de aluminio (a₄) con un tamaño medio de partícula (D50) de 2,2 µm en una distribución del tamaño de partícula en base al volumen. Con el polvo de vidrio de fluorosilicato de aluminio (a₄), con una concentración del 18 %, tratado de la misma manera que en el ejemplo 1 mediante un molino de bolas, se obtuvo una dispersión de micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio (líquido A₄) con un diámetro medio del tamaño de partícula (D50) de 0,31 µm en una distribución del tamaño de partícula en base al volumen y un diámetro de 1,11 µm en la posición del 90 % (D90) medido desde el lado de los diámetros pequeños en la distribución del tamaño de partícula en base al volumen. La dispersión de vidrio (líquido A₄) tiene un pH de 8,0.

(2) Preparación de una disolución acuosa de ácido fosfórico inorgánico (líquido B₄)

Se diluyó ácido fosfórico concentrado con agua purificada para obtener una disolución acuosa de ácido fosfórico

inorgánico al 10 % (líquido B₄) (pH: 0,81).

[Ejemplo 5]

5 (1) Producción de una dispersión de micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio (líquido A₅)

Se preparó vidrio mediante el uso de SiO₂: 22,6 g; ZrO₂: 18,4 g; Al₂O₃: 17,3 g; La₂O₃: 15,7 g; SrCO₃: 13,8 g; Na₂HPO₄: 3,48 g; CaO: 3,24 g; K₂HPO₄: 3,16 g; Al₂(HPO₄)₃: 2,89 g; CaF₂: 2,37 g, y Y₂O₃: 1,58 g, por el mismo procedimiento del ejemplo 1 y se obtuvo un polvo de vidrio de fluorosilicato de aluminio (a₅) con un tamaño medio de partícula (D50) de 6,2 µm en una distribución del tamaño de partícula en base al volumen. Con el polvo de vidrio de fluorosilicato de aluminio (a₅), con una concentración del 10 %, tratado de la misma manera que en el ejemplo 1 mediante un molino de bolas, se obtuvo una dispersión de micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio (líquido A₅) con un diámetro medio del tamaño de partícula (D50) de 0,43 µm en una distribución del tamaño de partícula en base al volumen y un diámetro de 1,94 µm en la posición del 90 % (D90) medido desde el lado de los diámetros pequeños en la distribución del tamaño de partícula en base al volumen. La dispersión de vidrio (líquido A₅) tiene un pH de 6,8.

(2) Preparación de una disolución acuosa de ácido fosfórico inorgánico (líquido B₅)

20 Se diluyó ácido fosfórico concentrado con agua purificada y se le añadió hidrogenofosfato de potasio y dihidrogenofosfato de potasio para una concentración del 4,5 % y el 1,0 %, respectivamente, para obtener una disolución acuosa de ácido fosfórico inorgánico al 3,75 % (líquido B₅) (pH: 2,87).

[Ejemplo 6] Efecto del sellado de los túbulos dentinarios

25 (1) Producción de dentina pseudohipersensible

Se extrajo un incisivo de una vaca del que se retiró la capa de esmalte. Para abrir los túbulos dentinarios y simular hipersensibilidad, el diente se trató durante 1 min en una disolución acuosa de EDTA al 15 % (pH 7,2). A esto se hace referencia a continuación en este documento como "dentina pseudohipersensible".

(2) Método experimental

35 El líquido A y el líquido B descritos en cada ejemplo se mezclaron entre sí en la proporción de recuperación descrita en la tabla 1 (el cambio del pH del líquido de mezcla se midió independientemente hasta dos minutos después del mezclado) y se aplicaron sobre una dentina pseudohipersensible por medio de un cepillo durante 20 segundos. Después de un lavado con agua y del secado, la superficie tratada se examinó visualmente para determinar cualquier coloración de las superficies de los dientes. Posteriormente, la superficie tratada con la muestra y una sección transversal resultante de un corte vertical por medio de un cincel y un mazo se observaron con un microscopio electrónico de barrido de emisión de campo (JSM-7000F, fabricado por JEOL Ltd.). Después, sobre la base de una imagen de observación de la superficie tratada aumentada 500x, se calculó la proporción de sellado de los túbulos dentinarios (el número de túbulos dentinarios sellados observados en una imagen / el porcentaje del número de túbulos dentinarios sellados observados en una imagen). Al mismo tiempo, se llevó a cabo un análisis elemental de los precipitados formados sobre las superficies tratadas mediante espectroscopía de dispersión de energía de rayos X (EDS). Para los ejemplos comparativos listados en la tabla 2 se llevó a cabo un experimento similar. Como ejemplo comparativo 1, se usó una preparación en la que el líquido A del líquido de la formulación del ejemplo 1 se prepara con una dispersión de las micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio que tienen un diámetro de partícula de 3,34 µm (D50) y 6,63 µm (D90). Como ejemplo comparativo 2, se usó gel de flúor (fabricado por BEE BRAND MEDICO DENTAL. CO., LTD.) como agente de recubrimiento de fluoruro ácido (NaF al 2 %: APF). Como ejemplo comparativo 3, se usó HYC (fabricado por SHOFU INC.) como preparación HY y, como ejemplo comparativo 4, se usó Saforide (fabricado por Oriental Pharmaceutical and Synthetical Chemical Co., Ltd.) como fluoruro diamínico de plata. Los tratamientos se llevaron a cabo de acuerdo con un método designado para cada preparación.

55 (3) Evaluación

60 El pH del líquido de mezcla de cada ejemplo inmediatamente después del mezclado se indica en la tabla 1. Se confirmó que el pH aumenta gradualmente después del mezclado para alcanzar un pH de 4 a 6, el cual es apropiado para la descalcificación dental y la precipitación de sales de Ca. En este caso, el líquido A de los ejemplos 1 a 5 mostró una total estabilidad de la dispersión y ausencia de problemas durante su uso. Por otro lado, los componentes de polvo del líquido A del ejemplo comparativo 1 precipitaron durante su uso, lo que dio lugar a un problema de uso. Sin embargo, para la prueba, se agitó enérgicamente y después se usó.

65 Como resultado de la observación a simple vista de cada superficie tratada, no se observó ningún cambio evidente en los ejemplos 1 a 5 ni en el tratamiento con APF. Sin embargo, En el tratamiento con la preparación HY del ejemplo comparativo 3, la superficie tratada se oscureció ligeramente. En el ejemplo comparativo 4, en el que se usó

fluoruro diamínico de plata, se observó una intensa coloración negra, lo que indica que las dos preparaciones presentan un problema desde el punto de vista estético.

- Como resultado de la observación de cada superficie tratada con el microscopio electrónico, los ejemplos 1 a 5 y el tratamiento con la preparación HY o el fluoruro diamínico mostraron todos que los túbulos dentinarios se habían sellado con agregados de los precipitados derivados de la preparación y que la proporción de sellado de los túbulos dentinarios fue alta. Por otro lado, en el ejemplo comparativo 1, los precipitados formados sobre las superficies de los dientes fueron de gran tamaño, de manera que la proporción de sellado de los túbulos dentinarios fue baja. En el ejemplo comparativo 2, en el que se llevó a cabo el tratamiento con APF, los túbulos dentinarios permanecieron abiertos. Además, de acuerdo con la observación con el microscopio electrónico, el tamaño de partícula de los precipitados que habían precipitado por el tratamiento con el líquido de mezcla de los ejemplos 1 a 5 fue de 0,01 a 1,0 μm , lo que indica que el tamaño de partícula en la dispersión de vidrio (líquido A) se reflejó fielmente y que la superficie tratada se cubrió por completo con los precipitados del tamaño anteriormente mencionado. De acuerdo con la observación de una sección transversal, se encontró que el material de sellado de los túbulos dentinarios había precipitado a una profundidad de aproximadamente 10 μm y 15 μm por los tratamientos de los ejemplos 1 a 5 y la preparación de fluoruro diamínico, respectivamente. Sin embargo, en el caso de la preparación HY, la superficie se cubrió completamente y no se observó ninguna penetración en los túbulos dentinarios.

- Mediante espectroscopía de dispersión de energía de rayos X (EDS) se identificaron Si, Al y otros elementos derivados del vidrio en el análisis elemental de los precipitados sobre las superficies tratadas con los tratamientos de los ejemplos 1 a 5. También se confirmó que estos eran productos de la reacción entre los componentes de la dispersión de vidrio (líquido A) y el ácido fosfórico.

[Tabla1]

		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Líquido A	Composición del vidrio de fluorosilicato de aluminio (composición de adición antes de la calcinación)	SiO ₂ : 25,8 g Al ₂ O ₃ : 20,9 g CaF ₂ : 17,8 g La ₂ O ₃ : 16,4 g Ca ₂ (H ₂ PO ₄) ₂ : 9,43 g Na ₂ CO ₃ : 15,9 g CaO: 0,50 g	CaF ₂ : 51,5 g CaO: 16,3 g SiO ₂ : 12,1 g Al ₂ (HPO ₄) ₃ : 8,26 g Al ₂ O ₃ : 7,23 g Na ₂ AlF ₆ : 4,52 g	SiO ₂ : 40,3 g Al ₂ O ₃ : 33,8 g Na ₂ CO ₃ : 15,5 g Al ₂ (HPO ₄) ₃ : 7,77 g Na ₂ AlF ₆ : 5,31 g ZrO ₂ : 2,82 g La ₂ O ₃ : 0,24 g Y ₂ O ₃ : 0,79 g	SiO ₂ : 29,1 g CaF ₂ : 20,5 g Al ₂ O ₃ : 13,3 g CaO: 12,1 g MgO: 10,2 g Na ₂ AlF ₆ : 9,35 g KHCO ₃ : 6,82 g Ca ₂ (H ₂ PO ₄) ₂ : 2,38 g	SiO ₂ : 22,6 g ZrO ₂ : 18,4 g Al ₂ O ₃ : 17,3 g La ₂ O ₃ : 15,7 g SrCO ₃ : 13,8 g Na ₂ HPO ₄ : 3,48 g CaO: 3,24 g K ₂ HPO ₄ : 3,16 g Al ₂ (HPO ₄) ₃ : 2,89 g CaF ₂ : 2,37 g Y ₂ O ₃ : 1,58 g
	Proporción atómica después de la calcinación (conversión basada en composición de óxido)* solo los elementos descritos en la reivindicación "4"	Si: 12,4 %p Al: 11,4 %p Na: 2,1 %p P: 8,9 %p	Si: 5,1 %p Al: 5,2 %p Na: 1,0 %p F: 25,0 %p	Si: 19,0 %p Al: 20,0 %p Na: 5,3 %p F: 3,3 %p	Si: 13,0 %p Al: 8,0 %p Na: 2,2 %p K: 1,2 %p Mg: 5,9 %p F: 15,0 %p	Si: 11,0 %p Al: 10,0 %p Na: 1,1 %p K: 1,4 %p F: 1,2 %p
	Distribución del tamaño de partícula en base al volumen (D50)	0,38 μm	0,42 μm	0,33 μm	0,31 μm	0,43 μm
	Distribución del tamaño de partícula en base al volumen (D90)	0,77 μm	1,27 μm	1,44 μm	1,11 μm	1,94 μm
	Concentración de la dispersión de vidrio	15 %	13 %	10 %	18 %	10 %
	pH	8,6	10,2	7,3	8,0	6,8
Líquido B	Composición	Ácido fosfórico: 10 % agua purificada: resto	Ácido fosfórico: 15 % agua purificada: resto	Ácido fosfórico: 7,5 % K ₂ HPO ₄ : 3,0 % KH ₂ PO ₄ : 2,0 % agua purificada: resto	Ácido fosfórico: 10 % agua purificada: resto	Ácido fosfórico: 3,75 % K ₂ HPO ₄ : 4,5 % KH ₂ PO ₄ : 1,0 % agua purificada: resto
	pH	0,81	0,67	1,73	0,81	2,87
Líquido A : líquido B (proporción de mezcla)		1:1 (igual cantidad)	1:1 (igual cantidad)	2:3	3:2	1:1 (igual cantidad)

pH del líquido de mezcla (inmediatamente después del mezclado)	2,5	2,8	3,4	3,5	3,9
Coloración de la superficie tratada	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Proporción de sellado de los túbulos dentinarios (observados con el microscopio electrónico)	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

[Tabla 2]

		Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo comparativo 4
Líquido A	Composición del vidrio de fluorosilicato de aluminio (composición de adición antes de la calcinación)	SiO ₂ : 25,8 g Al ₂ O ₃ : 20,9 g CaF ₂ : 17,8 g La ₂ O ₃ : 16,4 g Ca ₂ (H ₂ PO ₄) ₂ : 9,43 g Na ₂ CO ₃ : 15,9 g CaO: 0,50 g	Agente de recubrimiento de fluoruro ácido (APF)	Preparación HY	Fluoruro diamínico de plata
	Proporción atómica después de la calcinación (conversión basada en composición de óxido)* solo los elementos descritos en la reivindicación "4"	Si: 12,4 %p Al: 11,4 %p Na: 2,1 %p F: 8,9 %p			
	Distribución del tamaño de partícula en base al volumen (D50)	3,34 µm			
	Distribución del tamaño de partícula en base al volumen (D90)	6,63 µm			
	Concentración de la dispersión de vidrio	15 %			
	pH	6,9			
Líquido B	Composición	Ácido fosfórico 10 % agua purificada: resto			
	pH	0,81			
Coloración de la superficie tratada		Sin cambios	Sin cambios	Ligera coloración oscura	Intensa coloración oscura
Proporción de sellado de los túbulos dentinarios (observados con el microscopio electrónico)		20 %	0 %	100 %	100 %
Comentarios		Los componentes de polvo en el líquido A precipitan y por tanto su uso no es adecuado			

[Ejemplo 7] Evaluación de la eficacia sobre la hipersensibilidad dentinaria durante un tratamiento ortodóncico

5

(1) Método

Veinte pacientes que sufrían recesión gingival a causa de un tratamiento ortodóncico básico e hipersensibilidad frente al aire o el frío a causa de las raíces dentales expuestas se sometieron a un recubrimiento con el líquido de la formulación del ejemplo 1, en el que el líquido se aplicó a las zonas hipersensibles por frotamiento durante 20 segundos. Después de ello, se lavó con agua y se llevaron a cabo las mediciones de evaluación.

10

Como ejemplo comparativo, se aplicó Fluoden A (fabricado por Sunstar Inc.) como agente de recubrimiento de fluoruro ácido (NaF al 2 %) durante cuatro minutos, pero no se llevó a cabo el lavado con agua.

15

(2) Medición para evaluación del tratamiento de hipersensibilidad

La evaluación para medir la eficacia de la supresión de la hipersensibilidad se llevó a cabo mediante observación de la respuesta de un sujeto (con síntomas subjetivos) después de aplicar aire con una jeringa durante tres segundos a 1 cm de distancia del diente que presentaba el problema.

20

(3) Resultados

La mayor parte de los pacientes con hipersensibilidad dentinaria experimentaron que, después de recibir el tratamiento del ejemplo 1 durante 20 segundos, la hipersensibilidad desapareció y no notaron dientes sensibles (19

25

de 20 pacientes).

Por otro lado, después del tratamiento de cuatro minutos de los ejemplos comparativos, no se observó ninguna mejora de la hipersensibilidad dentinaria en 17 de 20 pacientes, que aún presentaron dientes hipersensibles. Sobre la base de estos resultados, se confirmó que la composición del ejemplo 1 de la presente invención tiene un efecto significativo en la mejora de la hipersensibilidad dentinaria.

[Ejemplo 8] Prueba de resistencia a los ácidos

(1) Método

Se sabe que el efecto de la aplicación de fluoruro sobre la recalcificación de una muestra de esmalte con caries en un estadio temprano puede observarse en un entorno *in situ* mediante el método de fluorescencia fotoinducida cuantitativa (QLF) (Journal of Dental Health 57(1), 2-12, 2007).

El líquido de la formulación del ejemplo 1 y un gel de flúor (fabricado por BEE BRAND MEDICO DENTAL. CO., LTD.), como agente de recubrimiento de fluoruro ácido (NaF al 2 %), se aplicaron sobre la capa de esmalte de un incisivo de una vaca, a lo que siguió una descalcificación durante 12 horas con el uso de una disolución tampón de lactato 0,1 M (0,92 %). A continuación se llevó a cabo la medición mediante el método QLF (instrumento de medición: Quantitative Light-Fluorescence (nombre comercial: QLF-TM, fabricado por Inspector Dental Care BVC, denominado también a continuación en este documento como "QLF")). Como resultado, se calculó ΔF , que es un parámetro que indica la correlación con la profundidad de la descalcificación causada por la caries dental en un estadio temprano.

(2) Resultados

El valor de ΔF para la formulación del ejemplo 1 fue de -0,8, mientras que el valor de ΔF para el agente de recubrimiento de fluoruro ácido fue de -5,5. Por lo tanto, se confirmó que se obtiene una resistencia a los ácidos significativa en comparación con la técnica convencional (APF).

Al aplicar el líquido de mezcla de la dispersión (A) y la disolución acuosa (B) de la presente invención a los dientes, puede introducirse eficientemente en los dientes gran cantidad de fluoruro en un tratamiento de corta duración, de modo que puede proporcionarse una alta resistencia a los ácidos, puede estimularse la recalcificación y puede prevenirse la caries dental secundaria. Además, de acuerdo con la actividad de las micropartículas de fluoruro de calcio, fosfato de calcio y cemento de silicato que se generan durante el tratamiento para el sellado de los túbulos dentinarios, puede obtenerse un efecto profiláctico significativo contra la hipersensibilidad dentinaria.

La presente solicitud se basa en la solicitud japonesa n.º 2009-183093, que ha sido presentada en el Japón.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación para la cavidad bucal que consta de un líquido de mezcla obtenible por mezclado en el momento de uso de un líquido (A), en el que hay micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio dispersas en agua, en la que las micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio tienen un diámetro de partícula (D90) de 2 μ m o inferior en la posición del 90 % cuando la medición se realiza desde el lado de los diámetros pequeños en una distribución del tamaño de partícula en base al volumen; y una disolución acuosa de ácido fosfórico inorgánico (B).
2. La preparación para la cavidad bucal de acuerdo con la reivindicación 1, en que el líquido (A), en el que hay micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio dispersas en agua, tiene un pH de 6 a 12, la disolución acuosa de ácido fosfórico inorgánico (B) tiene un pH de 0,5 a 4 y la mezcla de (A) y (B) inmediatamente después de su mezclado tiene un pH de 2 a 4.
3. La preparación para la cavidad bucal de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en que las micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio comprenden, como elementos constituyentes, Si: del 5 al 25 % en masa; Al: del 5 al 35 % en masa; F: del 1 al 25 % en masa, y al menos un elemento seleccionado entre Na, K y Mg: del 1 al 10 % en masa en total.
4. La preparación para la cavidad bucal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en que la preparación para la cavidad bucal es un agente profiláctico para la caries dental y/o un agente terapéutico para la caries dental en un estadio temprano.
5. La preparación para la cavidad bucal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en que la preparación para la cavidad bucal es un agente profiláctico y/o terapéutico para la hipersensibilidad dentinaria.
6. La preparación para la cavidad bucal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en que la preparación para la cavidad bucal es un material para el revestimiento de la superficie de una cavidad dentinaria.
7. Un kit para la producción de una preparación para la cavidad bucal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en que el kit consta de una combinación de un líquido (A), en el que hay micropartículas de fluorosilicato de aluminio dispersas en agua, en que las micropartículas de vidrio de fluorosilicato de aluminio tienen un diámetro de partícula (D90) de 2 μ m o inferior en la posición del 90 % cuando la medición se realiza desde el lado de los diámetros pequeños en una distribución del tamaño de partícula en base al volumen; y una disolución acuosa de ácido fosfórico inorgánico (B).