

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 380**

51 Int. Cl.:

A61K 6/06 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 33/42 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2009 PCT/GB2009/001009**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.10.2009 WO09130447**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2009 E 09734609 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2273964**

54 Título: **Remineralización de tejido calcificado**

30 Prioridad:

21.04.2008 GB 0807224

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.10.2017

73 Titular/es:

**REMINOVA LTD (100.0%)
Dental Innovation & Translation Centre
Inveralmond Business Centre Auld Bond Road
South Inveralmond, Perth PH1 3FX, GB**

72 Inventor/es:

**PITTS, NIGEL;
LONGBOTTOM, CHRISTOPHER;
CRAYSTON, JOSEPH;
GRINEV, DMITRI y
PROF. YOUNG, IAIN**

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

Observaciones :

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

ES 2 637 380 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

Remineralización de tejido calcificado

5 **Campo de la invención**

[0001] La invención se refiere al tratamiento cosmético y terapéutico de tejido, tal como un diente, para efectuar, por ejemplo, blanqueamiento y reconstrucción tisular a través de la mineralización.

10 **Antecedentes de la invención**

[0002] La iontoforesis es un método no invasivo de propulsión de altas concentraciones de una sustancia cargada, normalmente un medicamento o un agente bioactivo, utilizando una pequeña carga eléctrica aplicada a una cámara iontoforética.

15 [0003] Es conocido el uso de iontoforesis en la administración transdérmica de fármacos. Además, se sabe que la iontoforesis se usa junto con compuestos que contienen fluoruro para tratar la hipersensibilidad de la dentina.

20 [0004] Simone, J. L., et al. Iontophoresis: An Alternative in the Treatment of Incipient Caries? Braz. Dent. J, 1995, 6(2), 123-129 describen, entre otros, el tratamiento de lesiones dentales iontoforéticamente con fluoruro sódico y afirmaron encontrar una buena remineralización debido a la formación de fluoruro de calcio, aunque esto no fue validado.

25 [0005] CPP-ACP es un péptido derivado de caseína, con calcio y fosfato añadidos, específicamente fosfopéptido de caseína - fosfato cálcico amorfo. CPP-ACP actúa como un depósito de calcio y fosfato.

[0006] Convencionalmente, el CPP-ACP se administra a una superficie dentaria en varios vehículos, tales como goma de mascar, colutorio, pasta dentífrica y otros materiales restauradores.

30 [0007] Por lo tanto, por ejemplo, la Solicitud de Patente Internacional n.º WO 02/094204 describe una composición para restauración dental que incluye un material restaurador dental y una cantidad eficaz de un complejo fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP) o complejo fosfopéptido de caseína-fosfato de fluoruro cálcico amorfo (CPP-ACFP).

35 [0008] Cuando se usa en el presente documento, el término remineralización se usa para referirse a la mineralización de un área a la que se añade material adicional, haya o no material insuficiente en el área antes del tratamiento.

40 [0009] El documento WO 2006/130913 A1 desvela un método para mineralizar una superficie dental. El documento GB 1 219 632 desvela un cepillo de dientes mejorado.

Resumen de la invención

45 [0010] La invención está dirigida a un agente de remineralización para su uso en el tratamiento de remineralización iontoforético de tejido con las características de la reivindicación independiente 1. Las realizaciones preferidas del mismo se dan en las reivindicaciones dependientes.

50 [0011] De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un método de remineralización de tejido que comprende acondicionar previamente el tejido para eliminar la proteína y/o lípidos, y después aplicar al tejido un agente de remineralización mientras se aplica iontoforesis por separado, secuencial o simultáneamente.

[0012] Preferiblemente, el agente de remineralización es una fuente de fosfato, calcio y agua. Preferiblemente, el método comprende la remineralización de un diente hipo-mineralizado o desmineralizado.

55 [0013] En un aspecto, el método es un tratamiento cosmético que está dirigido al aligeramiento o blanqueamiento del diente.

[0014] El método puede dirigirse a la prevención o tratamiento de la erosión dental.

60 [0015] Preferiblemente, el agente de remineralización comprende fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP).

[0016] El agente de remineralización contiene preferiblemente fluoruro. Un ejemplo de tal agente de

remineralización es el fosfopéptido de caseína-fosfato de fluoruro cálcico amorfo (CPP-ACFP). Preferiblemente, el agente de remineralización incluye uno o más potenciadores de la remineralización. Típicamente, los potenciadores de la remineralización son fuentes de iones de calcio y fosfato.

5 **[0017]** Los ejemplos de potenciadores de la remineralización pueden incluir, pero no se limitan a; fosfato dicálcico deshidratado (DCPD), brushita mineral; fosfato dicálcico anhidro (DCPA), monetita mineral; fosfato octacálcico (OCP); fosfato alfa-tricálcico (alfa-TCP); fosfato tricálcico beta (beta-TCP); fosfato cálcico amorfo (ACP); hidroxapatita deficiente en calcio (CDHA); hidroxapatita (HA o OHAp); fluorapatita (FA o FAp); fosfato tetracálcico (TTCP o TetCP), hilgenstockita mineral). Más preferiblemente, el potenciador de la remineralización es estroncio.

10 **[0018]** El agente de remineralización puede incluir al menos dos potenciadores de la remineralización en los que uno de los potenciadores es una fuente de iones calcio y el otro es una fuente de iones fosfato. Por ejemplo, el agente de remineralización puede incluir una fuente de calcio, por ejemplo, hidróxido cálcico y una fuente de fosfato, por ejemplo, ácido ortofosfórico. La relación de calcio:fosfato en el agente de remineralización puede estar entre 1:1 y 22:10. Preferiblemente, la relación de calcio:fosfato es de aproximadamente 10:6 (es decir, 1,67), que representa la relación de iones de calcio con respecto a fosfato en hidroxapatita de calcio. Como alternativa, la relación de calcio:fosfato en el agente de remineralización puede estar entre 9:6 y 22:10. Aún como alternativa, la ración de calcio:fosfato en el agente de remineralización puede ser mayor de 1:1 pero menor de 3:2 (es decir, de 1,0 hasta 1,49).

20 **[0019]** Por lo tanto, los agentes de remineralización pueden seleccionarse de entre los siguientes:

- 25 i) relación Ca:P = 1,67: por ejemplo, hidroxapatita:fluorapatita.
 ii) relación Ca:P = 1,5 - 2,2 (pero no 1,67): por ejemplo, fosfato alfa-tricálcico; fosfato beta-tricálcico; fosfato cálcico amorfo; hidroxapatita deficiente en calcio; fosfato tetracálcico, hilgenstockita mineral.
 iii) relación Ca:P = 1-1,49: por ejemplo, fosfato dicálcico deshidratado, brushita mineral; fosfato dicálcico anhidro, monetita mineral.

30 **[0020]** El agente de remineralización se puede preparar a partir de sus componentes haciendo "conducir" en iones de calcio iontoforéticamente (en solución acuosa) y posteriormente cambiando la polaridad de la disposición y la "conducción" en iones de fosfato (en solución acuosa) con una segunda secuencia de iontoforesis - los iones de calcio y fosfato se "encontrarán" así dentro de la lesión durante la segunda secuencia de iontoforesis y precipitarán como un mineral de fosfato cálcico (o minerales). El ión hidroxilo de la apatita generada procederá de la solución acuosa. El agente que contiene calcio soluble en agua puede ser, por ejemplo, hidróxido de calcio, cloruro de calcio o nitrato de calcio; el agente que contiene fosfato soluble en agua puede ser, por ejemplo, ácido ortofosfórico (H₃PO₄), hidrogenofosfato sódico (o potásico), dihidrogenofosfato sódico (o potásico), o fosfato magnésico. La solución que contiene el agente de calcio puede estar separada de la solución que contiene el agente fosfato, o combinada en una solución.

40 **[0021]** Por lo tanto, un método preferido de la invención comprende las etapas de: i) preacondicionar el tejido para eliminar proteínas y/o lípidos, y ii) aplicar al tejido una solución acuosa que contiene calcio y/o una solución acuosa que contiene fosfato mientras que por separado, secuencial o simultáneamente se aplica iontoforesis. Opcionalmente, después de un tiempo suficiente para la entrada de una cantidad predeterminada de iones de calcio, determinada (indirectamente) por la medida de la cantidad de corriente descargada en el diente, esta primera fase de remineralización se detendrá y la polaridad del electrodo de iontoforesis en esa superficie se cambiará a negativo; el agente de remineralización se cambiará a una solución acuosa de ácido ortofosfórico y el método de iontoforesis se volverá a aplicar con el fin de provocar la entrada de iones fosfato en el diente. La inversión de la polaridad de iontoforesis anterior hará que los iones de calcio previamente migrados dentro del diente migren hacia la superficie a medida que los iones de fosfato migran hacia el diente - esta combinación de iones de calcio y fosfato, en solución acuosa, dentro del diente dará como resultado la deposición de ortofosfatos dentro del diente - es decir, remineralización. Esta segunda fase de iontoforesis se detendrá cuando se haya descargado un nivel predeterminado de corriente en el diente.

55 **[0022]** Por lo tanto, un método preferido adicional de la invención comprende las etapas de i) preacondicionar el tejido para eliminar la proteína y/o los lípidos ii) aplicar al tejido una solución acuosa que contiene calcio o una solución acuosa que contiene fosfato mientras que por separado, secuencial o simultáneamente se aplica iontoforesis, y iii) (a) aplicar una solución acuosa que contiene fosfato en la que se aplicó (ii) una solución acuosa que contiene calcio, o (b) aplicar una solución acuosa que contiene calcio en la que (ii) se aplicó una solución acuosa que contiene fosfato, mientras que por separado, secuencial o simultáneamente se aplica iontoforesis.

60 **[0023]** Preferiblemente, la etapa de preacondicionamiento se realiza, con o sin la aplicación de iontoforesis, antes de la aplicación del agente de remineralización/iontoforesis. Preferiblemente, la etapa de preacondicionamiento comprende el tratamiento con un ácido, más preferiblemente ácido fosfórico.

[0024] Preferiblemente, la etapa de acondicionamiento comprende el tratamiento con un hipoclorito.

5 [0025] Un método preferido de la invención implica el tratamiento o alivio de caries dental y/o fluorosis dental en un mamífero.

[0026] Un método preferido adicional de la presente invención comprende la remineralización de la dentina hipomineralizada o desmineralizada (cariosa).

10 [0027] La presente invención también proporciona un agente de remineralización para su uso en el tratamiento de remineralización iontoforética de un tejido que ha sido sometido a acondicionamiento para eliminar proteínas y/o lípidos, siendo el agente de remineralización una fuente tanto de fosfato como de calcio.

15 [0028] Preferiblemente, el agente de remineralización comprende fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP).

[0029] La presente invención proporciona además un kit para su uso en el tratamiento de remineralización iontoforética de un tejido que comprende un agente de acondicionamiento y un agente de remineralización.

20 [0030] Preferiblemente, el agente de acondicionamiento y el agente de remineralización están presentes en el kit en una forma adecuada para su aplicación, por ejemplo, una forma líquida o de gel.

[0031] El kit también puede proporcionar un aplicador para aplicar el o cada agente al sitio de tratamiento.

25 **Descripción más detallada de la invención**

[0032] Como se ha indicado anteriormente, la presente invención proporciona un método de remineralización de diente hipomineralizado o desmineralizado.

30 [0033] Se puede usar una diversidad de agentes de remineralización, incluyendo una mezcla de agentes de remineralización. El agente de remineralización puede depender del tejido a tratar. Sin embargo, preferiblemente, el agente de remineralización es una fuente de fosfato o de calcio, preferiblemente una fuente de fosfato y calcio. Un agente de remineralización especialmente preferido es fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP). Para su uso en la remineralización de un diente, el agente de remineralización puede ser un agente que contiene fluoruro como se ha descrito anteriormente, tal como fosfopéptido de caseína-fosfato de fluoruro cálcico amorfo (CPP-ACFP). Otros agentes de remineralización pueden comprender compuestos de fosfato cálcico, tales como fluorapatita, monetita, brushita, fosfato cálcico amorfo, hidroxiapatita, etc. Además, puede ser posible incorporar elementos adicionales en el agente de remineralización de la invención que pueden mejorar el efecto de la remineralización, tal como estroncio.

40 [0034] Se entenderá por el experto en la técnica que las expresiones tejido hipomineralizado y tejido desmineralizado pretenden incluir cualquier tejido que tenga un nivel deficiente de mineralización e incluya tejido, tal como un diente, que esté sustancialmente o completamente desmineralizado, por ejemplo, como resultado del proceso de caries dental, incluyendo así lesiones de caries dentales, o un resultado de la erosión ácida, incluyendo así el esmalte o dentina "suavizado en la superficie".

50 [0035] La iontoforesis puede comprender la aplicación de una tensión, por ejemplo, una tensión fija, o una corriente, por ejemplo, una corriente fija. Como alternativa, la iontoforesis puede comprender la aplicación de una mezcla de tensión y corriente, por ejemplo, la combinación de tensión y corriente puede aplicarse en secuencias específicas para optimizar la remineralización.

[0036] Además, en el método de la invención se incluye también una etapa de acondicionamiento antes de la aplicación del agente de remineralización/iontoforesis. La etapa de acondicionamiento puede variar, pero puede comprender, por ejemplo, la eliminación de proteínas y/o lípidos antes de la aplicación del agente de remineralización/iontoforesis. Aunque puede usarse una diversidad de etapas de acondicionamiento, preferiblemente, la etapa de acondicionamiento comprende una diversidad de procesos o una mezcla de procesos. Se puede usar cualquier agente de eliminación de proteínas adecuado en la etapa de acondicionamiento de la presente invención. Se requiere que el agente reduzca la barrera proteínica formada sobre la superficie a tratar, tal como la película sobre los dientes o la proteína exógena dentro de una lesión de caries. La etapa de acondicionamiento puede incluir opcionalmente el uso de iontoforesis, y los diversos agentes de acondicionamiento, por ejemplo, agentes de eliminación de proteínas, se pueden usar en una diversidad de combinaciones y/o secuencias. Además, cualquiera de los agentes de acondicionamiento puede ser propulsado en una región hipomineralizada o desmineralizada, por ejemplo, una lesión de caries, por iontoforesis para optimizar

la alteración de la capa de proteína y después la polaridad de la iontoforesis puede invertirse con el fin de ayudar a la eliminación del material proteínico del tejido hipomineralizado o desmineralizado. Los ejemplos de agentes adecuados incluyen blanqueador, detergente, agentes caotrópicos tales como urea, altas concentraciones de fosfato, cócteles de proteasas (por ejemplo endopeptidasas, proteinasas y exopeptidasas) y cualquier otro agente solubilizante, disruptivo o hidrolizante de proteínas. Los ejemplos de blanqueantes adecuados incluyen hipoclorito sódico, y blanqueantes de peróxido. En una realización preferida, el blanqueador es un blanqueador alcalino. En una realización preferida adicional, el blanqueador alcalino es hipoclorito sódico. El agente disruptor proteico actúa para solubilizar y eliminar parcial o totalmente proteínas de la superficie del mineral dental, por ejemplo, proteínas de la película sobre la superficie dental. Sin embargo, preferiblemente, la etapa de preacondicionamiento comprende el tratamiento con un ácido, tal como un ácido orgánico, por ejemplo, ácido acético, un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido fosfórico, o un agente blanqueante, por ejemplo, hipoclorito, por ejemplo, hipoclorito sódico.

[0037] El agente de remineralización se puede aplicar en una diversidad de formas, por ejemplo, en forma de gel o espuma. Para su uso en el tratamiento de los dientes pueden usarse otras aplicaciones orales conocidas *per se*.

[0038] El preacondicionamiento se realiza preferiblemente no más de un minuto antes de la aplicación del agente de remineralización. Más preferiblemente, el agente de remineralización se aplica casi simultáneamente, es decir, en segundos, del preacondicionamiento.

[0039] Una secuencia de tratamiento preferida implica el acondicionamiento repetido seguido de remineralización, particularmente en un caso en el que el agente de remineralización incluye material, tal como proteína, que se elimina en una etapa de acondicionamiento posterior.

[0040] La presente invención proporciona además un método de tratamiento cosmético de tejido por aplicación al tejido de un agente de remineralización mientras se aplica por separado, secuencial o simultáneamente iontoforesis.

[0041] La presente invención proporciona una remineralización mejorada del tejido. Sin embargo, los métodos convencionales de remineralización del diente comprenden generalmente la remineralización del tejido superficial, es decir, la remineralización del esmalte. Una ventaja particular de la presente invención es que el método y/o uso proporcionan una remineralización de la dentina. La dentina es el término para una sustancia dura que está relacionada con el hueso y forma el núcleo del diente en los mamíferos y el hombre. La dentina consiste en aproximadamente un 30 % de una sustancia orgánica de base libre de células, en particular glicoproteínas en las que se incorporan fibras de colágeno. Los constituyentes inorgánicos son predominantemente hidroxiapatita, fluoroapatita y pequeñas cantidades de carbonatos, magnesio y elementos traza.

[0042] La presente invención proporciona además un kit para su uso en el tratamiento de remineralización iontoforética de un tejido que comprende un agente de preacondicionamiento y un agente de remineralización. El agente de remineralización puede comprender una fuente de iones calcio y fosfato tal como se define en el presente documento.

[0043] Preferiblemente, el agente de preacondicionamiento y el agente de remineralización están presentes en el kit en una forma adecuada para su aplicación, por ejemplo, una forma líquida o de gel.

[0044] El kit también puede proporcionar un aplicador para aplicar el o cada agente al sitio de tratamiento.

[0045] El procedimiento de pretratamiento EAER y tratamiento de remineralización por iontoforesis se implementa con la ayuda de un kit que comprende varios o cada uno de los siguientes: (1) el lápiz aplicador inteligente de remineralización EAER; (2) paquete de baterías y/o fuente de alimentación opcional/recargador; (3) un conjunto de almohadillas de electrodo de pretratamiento desechables que se fijan al electrodo del lápiz EAER; (4) botella de hidrogel, pasta o líquido del pretratamiento con hipoclorito; (5) una botella de hidrogel, pasta o líquido del pretratamiento con peróxido; (6) un conjunto de almohadillas de electrodo de remineralización EAER desechables que se fijan al electrodo del lápiz EAER; (7) una o más botellas de hidrogel, pasta o líquido que contienen los agentes de remineralización especificados anteriormente incluyendo: CPP-ACP, CPP-ACPF, etc.; (8) todo el cableado necesario para completar el circuito de iontoforesis, incluyendo un contraelectrodo conectado a la muñeca o la boca; (9) instrucciones completas. Los geles completan el recorrido eléctrico entre la almohadilla de electrodo y el diente. Otros kits opcionales complementarios suministrarán bandejas dentales, tiras o soportes o aplicadores de extensión.

[0046] Las almohadillas de electrodo de pretratamiento (3) y las almohadillas de electrodo de remineralización (6) proporcionan una barrera desechable entre el electrodo del lápiz EAER y el gel para fines de control de infección cruzada, y también proporcionan un soporte para el hidrogel. Como alternativa, las almohadillas podrían ser lavables y esterilizables. Preferiblemente estarán compuestas por material eléctricamente conductor, tal como un polímero cargado de carbono o un fieltro de grafito, o electrodos de plata de superficie alta/cloruro de plata. Como alternativa, pueden ser materiales tipo esponja finos, no conductores, abiertos y porosos, tales como silicona o hidrogel seco,

que permiten que el hidrogel, la pasta o el líquido aplicado penetren en todo el material, proporcionando una trayectoria conductiva iónicamente al electrodo del lápiz EAER subyacente. En otra realización, los hidrogeles pueden aplicarse directamente al electrodo del lápiz EAER sin el uso de una almohadilla de electrodo intermedia (3) o (6).

[0047] Para aumentar la vida útil, los geles o pastas de pretratamiento (4) y (5) preferiblemente utilizarán un hidrogel o pasta de base inorgánica, tales como los formadores de gel inorgánicos silicato tricálcico, silicato dicálcico y silicato sódico, o un hidrogel orgánico no reactivo, tal como acetato de polivinilo, butiral de polivinilo, alcoholes polivinílicos, hidroximetilcelulosa, konjac, p-HEMA (polihidroxietilmetacrilato) y polioxipropileno-polioxietileno. Como alternativa, el gel de pretratamiento se preparará inmediatamente antes de la aplicación mezclando el hidrogel seco o parcialmente seco con el agente de pretratamiento a base de agua. Los geles o pastas de remineralización (7) pueden estar basados en hidrogeles o pastas orgánicas. El hidrogel debe ser no tóxico, no irritante y fácilmente moldeable al contorno dental. Los ejemplos de tales hidrogeles son los hidrogeles no reactivos mencionados anteriormente. Estos geles viscosos tendrán viscosidades del orden de 100.000 a 1.000.000 cp. También pueden usarse soluciones o preparaciones con viscosidades más bajas, tales como soluciones acuosas y composiciones a base de glicerina. Generalmente, los geles de pH neutro son ventajosos; sin embargo, el pH se optimiza preferiblemente para permitir que la forma ionizada del agente de pretratamiento o remineralización exista a una concentración suficiente.

[0048] El procedimiento de blanqueamiento dental (TW) y pretratamiento se implementa con un kit similar, que comprende las partes anteriores con la adición de: varios agentes blanqueadores de dientes en forma de gel, pasta o líquido sustituido por, o utilizado además del agente de remineralización (7). Además, el lápiz EAER suministrado se modificará con la tarjeta de memoria y/o procesador del programa de modulación de voltaje para TW (blanqueamiento dental). Los geles o pastas serán de base orgánica como se ha descrito anteriormente.

[0049] A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, el singular incluye el plural a menos que el contexto lo requiera de otro modo. En particular, cuando se utiliza el artículo indefinido, la memoria descriptiva debe entenderse como contemplando tanto la pluralidad como la singularidad, a menos que el contexto lo exija de otro modo.

[0050] Las funciones, números enteros, características, compuestos, restos químicos o grupos descritos junto con un aspecto particular, realización o ejemplo de la invención deben entenderse que son aplicables a cualquier otro aspecto, realización o ejemplo descrito en el presente documento, a menos que sean incompatibles con la misma.

[0051] A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, las palabras "comprender" y "contener" y variaciones de las palabras, por ejemplo "que comprende" y "comprende", significan "incluyendo, pero sin limitación", y no pretenden excluir (y no excluyen) otros restos, aditivos, componentes, números enteros o etapas.

[0052] La invención se describirá ahora a modo de ejemplos solamente y con referencia a las figuras adjuntas:

La figura 1 es un gráfico que muestra el efecto del precondicionamiento sobre el tratamiento iontoforético de un diente. Esta figura muestra las respuestas corriente-tiempo de un diente obtenido usando una almohadilla salina para completar el circuito entre el trabajo y la referencia de los contraelectrodos;

la figura 2 muestra una comparación de dos lesiones en un diente antes y después del tratamiento usando CPP-AVP como agente de remineralización;

la figura 3 muestra (a) un diente incisivo antes de cualquier tratamiento, (b) después del precondicionamiento, y (c) después de la aplicación del método de remineralización por iontoforesis.

Ejemplos

Ejemplo 1

[0053] En este experimento se registraron las respuestas corriente-tiempo de un diente extraído después de la aplicación de -1 V en el electrodo de trabajo. Un electrodo (el electrodo de referencia cortocircuitado/contraelectrodo) era un alambre de acero inoxidable de 0,5 mm insertado en la raíz del diente. El otro electrodo (el electrodo de trabajo) era un electrodo de lámina de Pt con área de aprox. 0,25 cm², mantenido en contacto con una almohadilla de tejido empapada en solución salina, que a su vez se mantuvo en contacto con la superficie del diente cerca de la lesión del esmalte.

[0054] La figura 1 muestra la respuesta de la solución salina (línea de puntos superior) medida después de que el diente se mantuviera previamente en contacto con una almohadilla empapada en hipoclorito durante 3 min. La corriente inicial después de este tratamiento previo con hipoclorito tóxico fue de 18 µA, superior en un 20 % a la del

diente antes del tratamiento previo, y la corriente de tiempo prolongado fue similar. El trazo de línea continua inferior muestra la respuesta del diente en solución salina para el mismo diente medida después de mantenerse en contacto con una almohadilla de hipoclorito bajo pretratamiento asistido eléctricamente (EA) durante 3 min a -1 V aplicada en el electrodo de trabajo. La corriente inicial es similar, pero la corriente de tiempo extendido es más de cinco veces mayor (es decir, la corriente es más negativa, estando más abajo en la escala de corriente negativa) después del tratamiento previo con hipoclorito EA.

Ejemplo 2

[0055] La figura 2 muestra una comparación de dos lesiones en un diente antes y después del tratamiento usando CPP-ACP (espuma dental) como agente de remineralización. El análisis de la densidad mineral media de las lesiones dio lugar a parámetros de desmineralización de 0,76 (lado izquierdo) y 0,83 (lado derecho) antes del tratamiento y 0,92 (izquierda) y 0,83 (derecha) después del tratamiento. Este parámetro de desmineralización se obtuvo mediante una comparación de los niveles medios en escala de grises dentro de la imagen de Micro-TC de: a) la lesión y b) el tejido sano.

[0056] Esta demostración *in vitro* indica que, la aplicación de una corriente a un nivel seguro y no percibida por los pacientes con una tensión fija a una lesión de caries natural preacondicionada, junto con CPP-ACP en forma de espuma dental, dio lugar a una remineralización significativa (aproximadamente el 67 %) de la lesión (medida por análisis de imagen de imágenes de Micro-TC del diente antes y después del tratamiento) después de 3 horas de aplicación de electroforesis/iontoforesis. La aplicación pasiva del agente espuma dental-Plus (también conocida como pasta MI) a la lesión de otras caries naturales en el mismo diente durante 3 horas dio como resultado una mínima remineralización (medida en imágenes de Micro-TC).

[0057] La comparación en la figura 2 es de dos lesiones en un diente antes y después del tratamiento. Las imágenes representan una Micro-CT horizontal de aproximadamente 10 micrómetros de espesor (corte XCT) a través de la misma trayectoria del diente con lesiones mesiales y distales separadas. La imagen XCT de la izquierda muestra las lesiones antes de cualquier tratamiento. La imagen de la derecha muestra las lesiones después del pretratamiento de las lesiones para eliminar proteínas y lípidos. La lesión de la izquierda se trató con CPP-ACP e iontoforesis durante tres horas, mientras que la lesión de la derecha se trató únicamente con CPP-ACP más fluoruro (pasta MI) durante tres horas.

Ejemplo 3

[0058] La figura 3 muestra un diente incisivo antes de cualquier tratamiento, después del preacondicionamiento, y después de la aplicación del método de remineralización por iontoforesis.

[0059] La imagen superior muestra un diente incisivo extraído que presenta tanto una cavidad cariosa grande (causada por la caries dental), que está significativamente descolorida, como áreas de decoloración oscura en la superficie vestibular (plana) de la corona del diente, adyacente a la cavidad cariosa en la dirección del borde incisal (inferior) del diente. Esta imagen se tomó antes de realizar ningún tratamiento.

[0060] La imagen central muestra el mismo diente después de 2 minutos de preacondicionamiento con solución de hipoclorito sódico. Hay muy poca diferencia entre las imágenes superior y central en cuanto a la decoloración de los dientes.

[0061] La imagen inferior muestra el diente después de la realización de la remineralización por iontoforesis utilizando espuma dental (CPP-ACP) como agente de remineralización durante 1 hora. Es evidente que la cavidad ha perdido completamente su coloración oscura. Las oscuras decoloraciones en el esmalte de la corona del diente adyacente a la cavidad también han desaparecido. Hay un aumento del blanqueamiento de los bordes de la cavidad cariosa en los márgenes superior e inferior de la cavidad.

[0062] Estas imágenes demuestran el efecto del blanqueamiento dental del método de remineralización por iontoforesis.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un agente de remineralización para su uso en un método para el tratamiento de caries dental y/o fluorosis dental en un mamífero, en el que el agente de remineralización se aplica por tratamiento de remineralización iontoforética de un tejido que ha sido sometido a precondicionamiento para eliminar proteína y lípidos, siendo el agente de remineralización una fuente de fosfato y/o calcio en el que la etapa de precondicionamiento comprende el tratamiento con agentes de precondicionamiento para eliminar proteínas y lípidos en el que uno de los agentes de precondicionamiento es un ácido.
- 10 **2.** Un agente de remineralización para su uso en un tratamiento de prevención de la erosión dental, en el que el agente de remineralización se aplica por tratamiento de remineralización iontoforética de un tejido que ha sido sometido a precondicionamiento para eliminar proteína y lípidos, siendo el agente de remineralización una fuente de fosfato y/o calcio en el que la etapa de precondicionamiento comprende el tratamiento con agentes de precondicionamiento para eliminar proteínas y lípidos en el que uno de los agentes de precondicionamiento es un ácido.
- 15 **3.** Un agente para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente de remineralización es una fuente de fosfato, calcio y agua.
- 20 **4.** Un agente para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende fosfopéptido de caseína - fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP).
- 25 **5.** Un agente para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene o que comprende fluoruro, preferiblemente en el que el agente de remineralización es fosfopéptido de caseína fosfato de fluoruro cálcico amorfo (CPP-ACFP).
- 30 **6.** Un agente para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye uno o más potenciadores de la remineralización, preferiblemente en el que el agente de remineralización incluye al menos dos potenciadores de la remineralización en el que uno de los potenciadores es una fuente de iones de calcio y el otro es una fuente de fosfato.
- 35 **7.** Un agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, que tiene una relación asociada de calcio:fosfato entre 1:1 y 22:10; preferiblemente entre aproximadamente 3:2 y 22:10; más preferiblemente aproximadamente 10:6.
- 40 **8.** Un agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el potenciador de la remineralización es estroncio.
- 9.** Un agente para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa de precondicionamiento se realiza, con o sin la aplicación de iontoforesis, antes de la aplicación del agente de remineralización/iontoforesis.
- 45 **10.** Un agente para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa de precondicionamiento comprende el tratamiento con ácido fosfórico.
- 11.** Un agente para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el agente de eliminación de proteínas comprende un hipoclorito.
- 50 **12.** Un kit para su uso en tratamiento de remineralización iontoforético de tejido dental que comprende un agente de precondicionamiento que incluye un ácido, un agente de eliminación de proteínas y un agente de eliminación de lípidos y un agente de remineralización que es una fuente de fosfato y/o calcio.

Figura 1

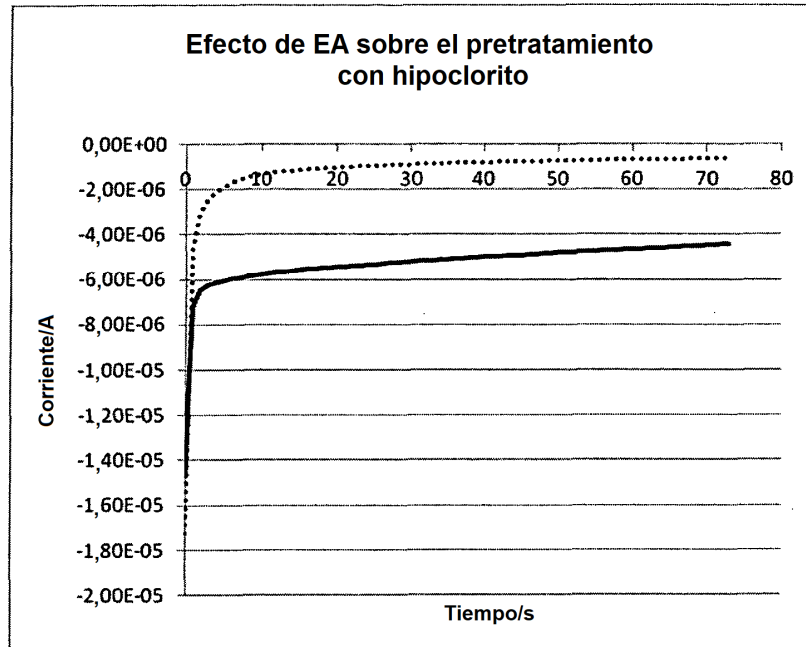
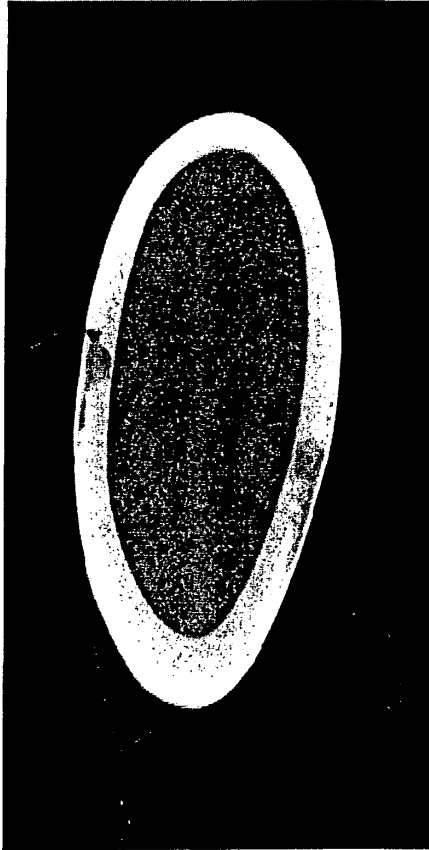
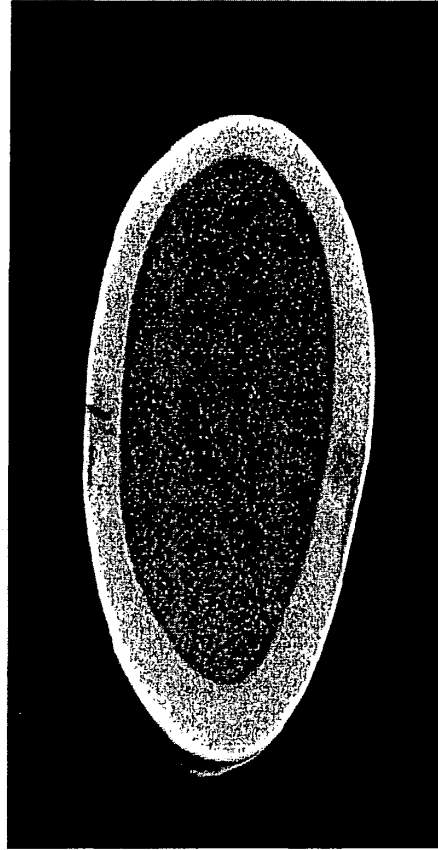


Figura 2

Antes de tratamiento CPP-ACP



Después del tratamiento CPP-ACP



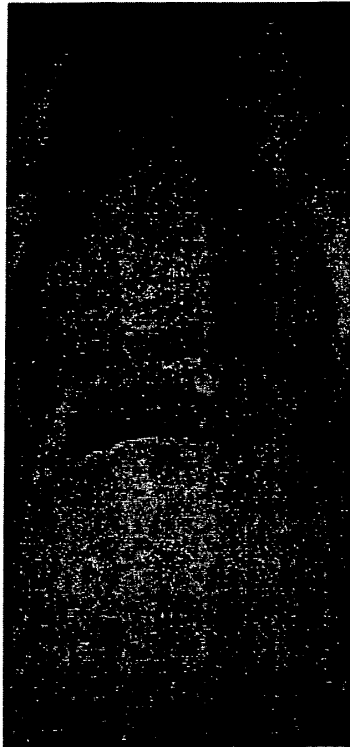
Valores del parámetro de desmineralización en el ensayo de doble ciego

aprox. 0,76 y 0,83

aprox. 0,92 y 0,83

Figura 3

A



B



C

