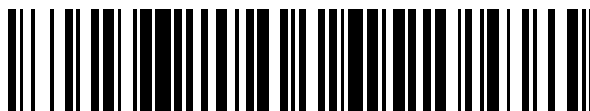


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 320**

51 Int. Cl.:

A61K 6/027 (2006.01)

A61K 6/097 (2006.01)

A61K 8/00 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.10.2009** **PCT/GB2009/051340**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.04.2010** **WO10041073**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2009** **E 09740939 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017** **EP 2346472**

54 Título: **Remineralización de dientes**

30 Prioridad:

08.10.2008 US 247674

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.03.2018

73 Titular/es:

BIOFILM LIMITED (50.0%)
2 Bell Drive Hamilton International Technology
Park
Blantyre, Glasgow G72 0FB, GB y
GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE
(UK) IP LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

GIBSON, ALAN STEWART y
BURWELL, ANORA KIRSTEN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 659 320 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 dientes

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una película y a un procedimiento para el uso de una película para remineralización de dientes. Más particularmente, la presente invención se refiere a una película que comprende un vidrio bioactivo y un polímero soluble en agua y a un procedimiento para el uso de dicha película para la remineralización de los dientes.

Antecedentes de la invención

- 10 Es bien sabido que la estructura de los dientes comprende una capa de dentina interna y una capa de esmalte duro externo, que sirve para proteger los dientes. La capa de esmalte está compuesta de cristales minerales densos de hidroxiapatita denso; en forma de cristales de "esmalte prismático" grandes rodeados por cristales más pequeños que llenan los espacios "inter-prismáticos". La fórmula de hidroxiapatita de calcio es nominalmente $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$. Sin embargo, la dentina está compuesta tanto de hidroxiapatita, así como de proteínas estructurales que dan como resultado una estructura mucho más suave y menos densa que el esmalte, y que es mucho más fácil de dañarse. La estructura de la dentina también consiste en poros o "túbulos" que crean aberturas desde la superficie de los dientes que corren hacia abajo en la cavidad de la pulpa de los dientes, donde se localiza el nervio de los dientes. Normalmente esta estructura de dentina porosa más suave está cubierta por la capa de esmalte más densa, o por el tejido gingival blando, que protege al nervio de estímulos externos. La hipersensibilidad de los dientes está asociada a la exposición de estos túbulos, a través de la pérdida de la capa de esmalte protectora o recesión de las encías, lo cual tiende a aumentarse con la edad. La recesión de las encías también puede ser originada por un sobrecepillado, así como enfermedad periodontal. La pérdida de esmalte puede ocurrir como resultado de erosión por los alimentos ácidos o bacterias cariogénicas y abrasión por sobrecepillado u otros efectos mecánicos. Los que utilizan aparatos de ortodoncia también son especialmente susceptibles a pérdida de esmalte de los dientes, conduciendo a lesiones de manchas blancas.

- 25 La desmineralización del esmalte de los dientes tiende a revelar los túbulos. Los túbulos dentinales están presentes de forma natural en el esmalte, y proporcionan un flujo osmótico de líquido entre la región de la pulpa interna de los dientes y la superficie de raíz externa. Sin embargo, cuando ocurre la desmineralización de la capa de esmalte, estos túbulos tienden a quedar expuestos. Cuando se aplica calor, frío o presión, los fluidos tienden a ganar acceso directo al nervio del diente, originando dolor. Es posible aliviar esta afección recubriendo el diente con barnices, lacas, etc., pero esto tiende a ser un remedio a corto plazo, ya que las lacas se desgastan de forma muy rápida.

- 30 Los vidrios bioactivos, solos o incorporados en composiciones para el cuidado oral, son conocidos por remineralizar los dientes. Cuando se aplican a los dientes tienen el efecto de reconstruir la estructura de hidroxi apatita. Por ejemplo, las Patentes Norteamericanas 6.338.751 y 6.086.374, se refieren a productos para el cuidado oral que comprenden composiciones de remineralización (que comprenden normalmente calcio, fósforo, sílice e iones de sodio en forma de vidrio bioactivo). El vidrio bioactivo incorporado en estos productos, libera iones remineralizantes en la superficie de los dientes, y ayuda a ocluir los túbulos abiertos, reduciendo la sensibilidad de los dientes, y reconstruyendo la capa de esmalte. Sin embargo, una desventaja de estas composiciones es que el tiempo de contacto con las pastas de dientes o dentífricos está limitado al tiempo de cepillado, y esto puede ser únicamente un minuto o dos.

- 40 La Patente Norteamericana N.º 6.365.132 y la Publicación Internacional WO 99/13852, detallan procedimientos para blanquear los dientes, contactando la superficie de los dientes con una cantidad eficaz de vidrio bioactivo particulado. Sin embargo, las composiciones definidas, no son discretas (por ejemplo, en forma notable) y no son adecuadas para utilizarse en todas las situaciones.

- 45 La Patente Norteamericana N.º US 6.190.643, incorporada en el presente documento por referencia, describe un procedimiento para reducir la viabilidad de microorganismos orales perjudiciales y para blanquear los dientes mediante el tratamiento con vidrio bioactivo.

- 50 La Publicación de Patente WO 02/49578 de Henkel Corporation (que corresponde al documento US2003/0219388), incorporada a la presente invención como referencia, describe una película soluble en agua o expandible en agua que contiene varias sales de calcio solubles para la remineralización de los dientes. Sin embargo, estas sales son "solubles en forma deficiente" en agua y la hidroxiapatita se forma previamente en la película, dando como resultado la capacidad limitada de remineralizar la superficie de los dientes.

- 55 Además, muchos documentos de la técnica anterior parten del uso de vidrios bioactivos en sistemas de base acuosa, debido a su bioactividad inherente. Por ejemplo, hacemos referencia al Capítulo 3 de "Introducción a Biocerámica" de L. L. Hench y J. Wilson, incorporada a la presente invención como referencia, que manifiesta que las especies alcalinas en el vidrio pueden ser agotadas en pocos minutos de exposición a una solución acuosa.

Adicionalmente, la Publicación Internacional WO 2006/055317, describe composiciones dentales que liberan calcio y fósforo en la cavidad oral durante un período sostenido. Estos productos han sido contruidos para permanecer en la superficie de los dientes durante un número de meses, y se pueden preparar a partir de materiales polimerizables que se endurecen en la superficie de los dientes. Otras composiciones se preparan a partir de formulaciones a base de disolvente (etanol).

Es un objeto de al menos un aspecto de la presente invención eliminar o mitigar al menos uno o más de los problemas anteriormente mencionados.

Es un objeto adicional de al menos un aspecto de la presente invención proporcionar una película con la capacidad de remineralizar los dientes.

Es un objeto adicional de al menos un aspecto de la presente invención proporcionar un procedimiento para remineralización de los dientes utilizando una película.

Sumario de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se proporciona una película para su uso en una cavidad oral, comprendiendo dicha película:

un formador de película polimérica soluble en agua; y
un vidrio bioactivo.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una película para su uso en una cavidad oral, comprendiendo dicha película:

un formador de película polimérica soluble en agua; y
un vidrio bioactivo;
en la que la película tiene la capacidad de adherirse al menos a un diente en la cavidad oral durante un tiempo máximo de aproximadamente 60 minutos antes de que la película se disuelva o se disuelva sustancialmente y en la que la película tiene la capacidad de llevar a cabo la remineralización de los dientes.

De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención se proporciona una película para su uso en una cavidad oral, comprendiendo dicha película:

un formador de película polimérica soluble en agua; y
un vidrio bioactivo;
en la que la película tiene la capacidad de disolverse o al menos disolverse sustancialmente en un tiempo máximo de aproximadamente 60 minutos y en la que dicha película tiene la capacidad de llevar a cabo la remineralización de los dientes.

Normalmente, la película puede tener la capacidad de llevar a cabo la remineralización de los dientes al momento de la aplicación a un diente, o un número de dientes. Hablando de manera general, la presente invención puede residir en la provisión de una composición de remineralización que comprende un vidrio bioactivo en forma de una película delgada, que puede adherirse a uno o más dientes, y proporciona un procedimiento conveniente y discreto para generar una concentración local alta y sostenida de componentes remineralizantes sobre la superficie de un diente.

Cuando se hidrata, la película de la presente invención puede liberar iones remineralizantes que forman, por ejemplo, una capa de carbonato de hidroxapatita cristalina estable en la superficie de un diente, proporcionando la reducción a largo plazo de la sensibilidad del diente.

La película también puede comprender un formador de película derivado de manera natural que, por ejemplo, puede ser modificado químicamente. Por ejemplo, el formador de película modificado químicamente derivado en forma natural, puede ser cualquier polímero soluble en agua adecuado, aunque preferentemente un derivado de celulosa no iónico derivado naturalmente, tal como hidroxipropil celulosa que permite un intervalo de pH de entre aproximadamente 6,0 y 11,0, entre aproximadamente 7,0 y 10,5 o preferentemente entre aproximadamente 7,5 y 9,5, que es óptimo para la formación de mineral de apatita de hidroxicarbonato.

También se ha descubierto en forma conveniente que la película de la presente invención se pega preferentemente a los dientes sin pegarse al tejido blando dentro de la boca. Sin pretender limitarse a teoría alguna, el formador de película polimérica soluble en agua, tal como hidroxipropil celulosa, puede clasificarse como un polímero de superficie activa. Las soluciones a base de agua del formador de película polimérica soluble en agua pueden mostrar tensión interfacial y en la superficie reducida en gran parte. Las capas hidratadas del formador de película polimérica soluble en agua puede lubricar en forma efectiva el tejido blando dentro de una boca, permitiendo de esta forma que el formador de película polimérica soluble en agua hidratado se deslice fácilmente, por ejemplo, en el interior del labio.

La película de la presente invención también puede ser extremadamente útil ya que la película tiene la capacidad de acumular e hidratar alrededor de los aparatos de ortodoncia proporcionando una alta concentración de iones requeridos para ayudar a generar apatita de hidroxicoarbonato en el punto necesario.

- 5 Por soluble en agua en la presente invención en referencia al formador de película polimérica soluble en agua significa cualquier material polimérico que forme una solución o solución coloidal, en el que el volumen aproximado en disolvente en milímetros por gramo de soluto, está dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a 10.000.

- 10 El vidrio bioactivo, por ejemplo, puede ser un vidrio de particulado que puede tener la capacidad de liberar una composición de remineralización. El vidrio bioactivo puede ser un vidrio inorgánico que tiene un óxido de silicio como su componente principal, y que puede tener la capacidad de unirse con tejido de crecimiento cuando está en contacto con fluidos fisiológicos. El vidrio bioactivo contiene los iones esenciales, por ejemplo, de calcio y fósforo y conforme la saliva disuelve la película (por ejemplo una tira) estos iones se liberan para ayudar a formar apatita de hidroxicoarbonato en los dientes. Por consiguiente la película puede comprender: calcio; fósforo; sílice y/o átomos de sodio y/o iones o cualquier combinación de los mismos, en forma de un vidrio bioactivo.

- 15 La película puede formar una capa de apatita de hidroxicoarbonato *in vitro*, cuando se coloca en el fluido corporal o un fluido corporal simulado. Convenientemente, la película no activa ninguna respuesta inmune adversa significativa en el cuerpo, tal como en la cavidad oral.

- 20 La película comprende un formador de película polimérica soluble en agua en una cantidad de aproximadamente el 1 - 90 % en peso, aproximadamente el 20 - 80 % en peso, aproximadamente el 30 - 70 % en peso, aproximadamente el 40 - 80 % en peso o aproximadamente el 50 - 60 % en peso. Como alternativa, la película puede comprender un formador de película polimérica soluble en agua en una cantidad de al menos aproximadamente el 10 % en peso, al menos aproximadamente el 30 % en peso, al menos aproximadamente el 50 % en peso, al menos aproximadamente el 70 % en peso o al menos aproximadamente el 90 % en peso.

- 25 La película puede comprender vidrio bioactivo en una cantidad de aproximadamente el 10 - 90 % en peso, aproximadamente el 20 - 80 % en peso, aproximadamente el 30 - 70 % en peso, aproximadamente el 40 - 80 % en peso o aproximadamente el 50 - 60 % en peso. Como alternativa, la película puede comprender vidrio bioactivo en una cantidad de al menos aproximadamente el 10 % en peso, aproximadamente el 30 % en peso, aproximadamente el 50 % en peso, aproximadamente el 70 % en peso o aproximadamente el 90 % en peso. Hablando de manera general, el vidrio de particulado puede comprender de aproximadamente el 1 - 60 %, aproximadamente el 1 - 30 %, de forma típica aproximadamente el 2 - 25 %, de forma especial aproximadamente el 5 - 20 %, y de forma notable aproximadamente el 8 - 16 % en peso de la película.

Una composición típica para la película es aproximadamente el 40 - 80 % en peso de dióxido de silicio (SiO_2), aproximadamente el 0 - 35 % en peso de óxido de sodio (Na_2O), aproximadamente el 4 - 46 % en peso óxido de calcio (CaO) y aproximadamente el 1 - 15 % en peso de óxido de fósforo (P_2O_5). Cuando se elabora mediante un procedimiento de fundición de vidrio tradicional, los intervalos preferidos pueden ser:

- 35 aproximadamente el 40 - 60 % en peso de sílice;
aproximadamente el 10 - 30 % en peso óxido de sodio;
aproximadamente el 10 - 30 % en peso de óxido de calcio; y
aproximadamente el 2 - 8 % en peso óxido de fósforo.

- 40 En realizaciones particulares, el formador de película polimérica soluble en agua puede fabricarse a partir de un polímero que tiene un intervalo de peso molecular promedio de aproximadamente 1.000 - 1.500.000, aproximadamente 1.000 - 500.000, aproximadamente 50.000 - 500.000, aproximadamente 100.000 - 200.000, aproximadamente 1.000 - 100.000, aproximadamente 1.000 - 50.000, aproximadamente 1.000 - 20.000 o aproximadamente 10.000 - 20.000. Preferentemente, el peso molecular promedio puede ser de aproximadamente 50.000 - 250.000 o más preferentemente aproximadamente 140.000. El peso molecular promedio puede determinarse mediante cromatografía de exclusión por tamaño.

Así como proporciona una matriz para el vidrio bioactivo, la sílice puede actuar como un abrasivo cuando se elimina una película gelatinizada de los dientes mediante cepillado.

- 50 El vidrio bioactivo puede elaborarse a través de un procedimiento de fundición de vidrio tradicional (cuando está presente normalmente óxido de sodio) o mediante un procedimiento de precipitación o gelatinización denominado un procedimiento de "sol-gel" en la técnica anterior (cuando puede estar ausente el óxido de sodio). También pueden incluirse otros componentes tales como fluoruro de calcio, óxido de boro, óxido de aluminio, óxido de magnesio y óxido de potasio.

- 55 El vidrio bioactivo puede ser un vidrio de liberación de calcio y fósforo que incluye por ejemplo calcio y fósforo en un vidrio que permite preferentemente que sean liberados cuando se colocan en el ambiente oral. Dichos vidrios se han descrito en la bibliografía como "remineralizantes" o, con respecto a aplicaciones médicas, "bioactivos". Dichos vidrios pueden ser derivados de fundición o sol-gel. Dichos vidrios también pueden ser amorfos o incluir una o más fases cristalinas (es decir, parcialmente cristalina, algunas veces descritas como "cerámica-vidrio").

- Los vidrios remineralizantes o bioactivos son bien conocidos para los expertos en la materia y se describen vidrios típicos, por ejemplo en las Patentes Norteamericanas N.º 4.698.318 (Vogel y col), 5.074.916 (Hench y col), 5.162.267 (Smyth), 5.296.026 (Monroe y col), 6.338.751 (Litkowski y col) y 6.709.744 (Day y col) y Publicaciones de Solicitud de Patente Norteamericana N.º 2003/0167967 (Narhi y col), 2004/0241238 (Sepulveda y col) y 2004/0065228 (Kessler y col). Están disponibles vidrios remineralizantes o bioactivos ejemplares, por ejemplo, de NovaMin (US) bajo sus nombres comerciales y también bajo designaciones comerciales de CERABONE A/W de Nippon Electric Glass Co., Ltd. (Shiga, Japón), BIOVERIT tal como lo describe Vogel en Introduction to Bioceramics, L. L. Hench y J. Wilson, eds., World Scientific Publishing (1993), 45S5 y 45S5F tal como lo describe Hench y Andersson en Introducción de Biocerámica, L. L. Hench y J. Wilson, eds., World Scientific Publishing (1993). El vidrio de liberación de bioactivo puede no incluir altos niveles de óxido de aluminio (por ejemplo alúmina), que es conocido por obstaculizar el remiendo de los huesos en aplicaciones médicas. Dichos vidrios sin altos niveles de óxido de aluminio pueden incluir menos de aproximadamente el 5 %, y algunas veces menos de aproximadamente el 3 %, el 2 %, o incluso aproximadamente el 1 % en peso de óxido de aluminio. En contraste, las composiciones de vidrio de ionómero generalmente dependen de un nivel lo suficientemente alto de iones de aluminio lixiviables para la reacción de reticulación ionomérica, normalmente el 10 - 45 % en peso de Al_2O_3 .
- En algunas realizaciones, el vidrio bioactivo puede incluir de aproximadamente el 35 % a 60 % en peso de sílice, y preferentemente aproximadamente el 40 % a 60 % en peso de sílice. En algunas realizaciones, el vidrio bioactivo incluye menos de aproximadamente el 20 %, y algunas veces menos de aproximadamente el 15 %, el 10 %, el 5 %, el 3 %, o incluso el 1 % en peso de sílice.
- En algunas realizaciones, el vidrio bioactivo puede incluir al menos de aproximadamente el 15 %, y algunas veces al menos aproximadamente el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 %, o incluso el 40 % en peso de pentóxido de fósforo (P_2O_5). En dichas realizaciones, el vidrio de liberación bioactivo puede incluir como mucho aproximadamente el 80 %, y algunas veces como mucho aproximadamente el 75 %, el 70 %, el 65 %, el 60 %, el 55 %, el 50 %, el 45 %, o incluso aproximadamente el 40 % en peso de pentóxido de fósforo (P_2O_5).
- El vidrio bioactivo puede incluir menos de aproximadamente el 20 %, y algunas veces menos de aproximadamente el 15 %, el 12 %, el 8 %, o incluso aproximadamente el 6 % en peso de pentóxido de fósforo (P_2O_5). En dichas realizaciones, el vidrio bioactivo incluye al menos aproximadamente el 1 %, y algunas veces al menos aproximadamente el 2 %, o incluso aproximadamente el 3 % en peso de pentóxido de fósforo (P_2O_5).
- En algunas realizaciones, el vidrio bioactivo puede incluir al menos aproximadamente el 10 %, y algunas veces al menos aproximadamente el 15 %, el 20 %, el 25 %, o incluso aproximadamente el 30 % en peso óxido de calcio. En dichas realizaciones, el vidrio bioactivo puede incluir como mucho aproximadamente 70 %, y algunas veces como mucho aproximadamente el 60 %, el 50 %, el 40 %, o incluso aproximadamente el 35 % en peso óxido de calcio.
- El vidrio bioactivo incluye opcionalmente como mucho aproximadamente el 25 %, y algunas veces como mucho aproximadamente el 20 %, el 15 %, el 10 %, o incluso aproximadamente el 5 % en peso de fluoruro.
- En algunas realizaciones, el vidrio bioactivo incluye opcionalmente como mucho aproximadamente el 60 %, y algunas veces como mucho aproximadamente el 55 %, el 50 %, el 45 %, el 40 %, el 35 %, o incluso aproximadamente el 30 % en peso de SrO , MgO , BaO , ZnO , o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el vidrio bioactivo incluye opcionalmente al menos aproximadamente el 0,5 %, y algunas veces al menos aproximadamente el 1 %, el 5 %, el 10 %, el 15 %, o incluso el 20 % en peso de SrO , MgO , BaO , ZnO , o combinaciones de los mismos. El vidrio bioactivo incluye opcionalmente como mucho aproximadamente el 40 %, y algunas veces como mucho aproximadamente el 35 %, el 30 %, el 25 %, el 20 %, el 15 %, el 10 %, o incluso aproximadamente el 5 % en peso de óxido de tierras raras. El vidrio bioactivo incluye opcionalmente como mucho aproximadamente el 45 %, y algunas veces como mucho aproximadamente el 40 %, el 30 %, el 20 %, el 10 %, el 8 %, el 6 %, el 4 %, el 3 %, o incluso aproximadamente el 2 % en peso de Li_2O , Na_2O , K_2O , o combinaciones de los mismos.
- El vidrio bioactivo incluye opcionalmente como mucho aproximadamente el 40 %, y algunas veces como mucho aproximadamente el 30 %, el 25 %, el 20 %, el 15 %, el 10 %, o incluso aproximadamente el 5 % en peso de B_2O_3 .
- El vidrio bioactivo puede incluir menos de aproximadamente el 15 %, y algunas veces menos de aproximadamente el 10 %, el 5 %, o incluso aproximadamente el 2 % en peso de ZrO_2 .
- El vidrio bioactivo puede incluir aproximadamente el 40 - 60 % en peso de SiO_2 , aproximadamente el 10 - 35 % en peso de CaO , aproximadamente el 1 - 20 % en peso de P_2O_5 , aproximadamente el 0 - 35 % en peso de Na_2O y menos de aproximadamente el 5 % en peso de Al_2O_3 .
- El vidrio bioactivo puede incluir de aproximadamente el 10 - 70 % en peso de CaO ; aproximadamente el 20 - 60 % en peso de P_2O_5 ; menos de aproximadamente el 3 % en peso de Al_2O_3 ; aproximadamente el 0 - 50 % en peso de SrO , MgO , BaO , ZnO , o combinaciones de los mismos; y menos de aproximadamente el 10 % en peso de Li_2O , Na_2O y K_2O combinados.

El vidrio bioactivo puede incluir de aproximadamente el 10 - 70 % en peso de CaO; aproximadamente el 20 - 50 % en peso de P_2O_5 ; menos de aproximadamente el 3 % en peso de Al_2O_3 ; aproximadamente el 0 - 50 % en peso de SrO, MgO, BaO, ZnO, o combinaciones de los mismos; y menos de aproximadamente el 10 % en peso de Li_2O , Na_2O y K_2O combinados.

- 5 El vidrio bioactivo puede incluir de aproximadamente el 10 - 50 % en peso de CaO, al menos el 15 % y menos de aproximadamente el 50 % en peso de P_2O_5 , menos de aproximadamente el 3 % en peso de Al_2O_3 , menos de aproximadamente el 10 % en peso de Li_2O , Na_2O , y K_2O combinados, y aproximadamente el 0 - 60 % en peso de SrO, MgO, BaO, ZnO, o combinaciones de los mismos.

- 10 El vidrio puede estar en una diversidad de formas finamente divididas incluyendo partículas, fibras o plaquetas. El tamaño de partícula promedio preferido para aplicaciones dentales y ortodónticas es menos de aproximadamente 50 micrómetros, más preferentemente menos de aproximadamente 10 micrómetros, más preferentemente menos de aproximadamente 3 micrómetros. También son altamente preferidos tamaños de nanoescala (por ejemplo menos de aproximadamente 0,5 micrómetros). También pueden utilizarse combinaciones de intervalos de diferente tamaño.

- 15 El vidrio bioactivo puede ser opcionalmente tratado en la superficie (por ejemplo, con silano; monómeros, oligómeros o polímeros de ácido o ácido-metacrilato; otros polímeros, etc.) tal como se describe más adelante. Dichos tratamientos en la superficie pueden dar como resultado, por ejemplo, la unión mejorada de partículas a la matriz. Preferentemente, el vidrio es tratado en la superficie a través de procedimientos similares a los descritos, por ejemplo, en la Patente Norteamericana N.º 5.332.429 (Mitra). En síntesis, el vidrio puede ser tratado en la superficie combinando el vidrio con uno o más líquidos que tienen disuelto, disperso o suspendido en el mismo un agente para tratar la superficie (por ejemplo, precursores de ion de fluoruro, silanos, titanatos, etc.). Opcionalmente, el uno o más líquidos incluyen agua, y si se utiliza un líquido acuoso, puede ser ácido o básico. Una vez tratada, al menos una parte del uno o más líquidos pueden ser eliminados del vidrio tratado en la superficie, utilizando cualquier técnica conveniente (por ejemplo, secado por pulverizado, secado con horno, secado con abertura, liofilización y combinaciones de los mismos). Véase, por ejemplo la Patente Norteamericana N.º 5.980.697 (Kolb y col) para una descripción de secado de brecha. En una realización, el vidrio tratado puede ser secado con horno, normalmente a temperaturas de secado de aproximadamente 30 °C hasta aproximadamente 100 °C, por ejemplo, durante la noche. El vidrio tratado en la superficie puede ser calentado en forma adicional, según se desee. El vidrio tratado y seco posteriormente puede ser colado o ligeramente molido para romper los aglomerados.

- 30 Normalmente, el tamaño de partícula promedio del vidrio bioactivo puede tener efecto en el intervalo de liberación de iones cuando está en contacto con agua y normalmente puede ser menos de aproximadamente 100 micrómetros, aproximadamente 75 micrómetros, aproximadamente 50 micrómetros, aproximadamente 20 micrómetros, normalmente menos de aproximadamente 10 micrómetros, y con frecuencia menos de aproximadamente 5 micrómetros. Como alternativa, el tamaño de partícula promedio del vidrio bioactivo puede fluctuar de aproximadamente 0,01 - 200 micrómetros; aproximadamente 0,01 - 50 micrómetros; aproximadamente 0,01 - 20 micrómetros; aproximadamente 0,1 - 10 micrómetros; o aproximadamente 0,1 - 5 micrómetros.

En realizaciones particulares, el diámetro del percentil 50 del vidrio bioactivo normalmente puede ser del intervalo de aproximadamente 2 - 20 micrómetros; o por ejemplo, aproximadamente 5 - 10 micrómetros. Los vidrios bioactivos adecuados están disponibles bajo la marca comercial de NovaMin®, aunque se pueden utilizar otros vidrios bioactivos.

- 40 El vidrio bioactivo se puede mezclar con otros materiales tal como cualquiera de uno o una combinación de los siguientes: edulcorantes; saborizantes; agentes antimicrobianos; agentes de plastificación; agentes de coloración; agentes que estimulan la saliva; agentes de enfriamiento; tensioactivos; agentes de estabilización; agentes de emulsión; agentes de engrosamiento; conservadores; agentes de generación de volumen; humectantes; vitaminas; minerales; cloruros; y cargas.

- 45 La película puede estar en la forma de una tira delgada adecuada para consumo oral.

- La película, preferentemente en la forma de una tira, está proyectada para expandirse o disolverse en la cavidad oral liberando la composición de remineralización durante un período de tiempo. La película está proyectada para ser adherida a la superficie de un diente, ya sea a través de sus propias propiedades, o utilizando un adhesivo. El vidrio de particulado en la tira puede ser proporcionado en una capa simple, incorporado en una o más capas de un producto multicapa o como alternativa puede ser depositado simplemente sobre la superficie de una tira de formador de película (preferentemente de un material comestible dispersible en agua).

- 55 Normalmente, la película puede ser una tira, en la que la tira puede tener forma sustancialmente rectangular, aunque se puede utilizar cualquier forma de tira (por ejemplo rectángulo sustancialmente redondeado, sustancialmente ovalado, sustancialmente cuadrado, sustancialmente circular). La tira puede tener un grosor mínimo de aproximadamente 10 μm para permitir la facilidad de manejo. La tira puede tener un grosor máximo preferido de aproximadamente 500 μm o más preferentemente aproximadamente 200 μm , de modo que las dimensiones físicas de la tira no eviten que el cuerpo se disuelva en un período de tiempo deseado en una cavidad oral por ejemplo mediante la acción de la saliva. Generalmente el grosor de la tira puede estar dentro del intervalo de

aproximadamente 20 a 100 µm, y más normalmente aproximadamente 40 a 80 µm.

El ancho de la tira puede ser de aproximadamente 0,05 - 5 cm o preferentemente aproximadamente 1 - 2,5 cm, y la longitud puede ser de aproximadamente 0,05 - 10 cm o preferentemente aproximadamente 4 - 8 cm.

5 De manera general, la tira puede estar proyectada para aplicación a uno o más dientes, aunque se pueden incorporar piezas más pequeñas en otros productos (por ejemplo, dentífricos, pastas de dientes, etc.).

10 La tira puede estar seca, por lo que se entiende que la tira está seca al momento del contacto. Sin embargo, la tira puede contener aproximadamente 1 a 20 % en peso, o aproximadamente 1 a 15 % en peso, de agua residual, la cual permanece después del procedimiento de fabricación. Cuando está seca, la película se adhiere en forma efectiva al diente (absorbiendo agua de la superficie del diente y cavidad oral), y de esta forma se ancla en su lugar durante un período de tiempo. Esto ayuda a proporcionar un tiempo de contacto largo (en comparación, por ejemplo, con las pastas de dientes).

15 La tira puede disolverse rápidamente en agua/saliva en la cavidad oral. Mediante "disolución rápida", se entiende que los componentes solubles en agua (por ejemplo, formador de película polimérica soluble en agua) de la tira se disuelve preferentemente, o se disuelve sustancialmente en un tiempo de aproximadamente 1 a 30 minutos, aproximadamente 5 a 20 minutos, aproximadamente 5 a 15 minutos o aproximadamente 5 a 10 minutos. Normalmente el tiempo para la disolución de una tira en una cavidad oral puede ser de aproximadamente 60 minutos como máximo, y el tiempo mínimo puede ser de aproximadamente 1 segundo. Generalmente, la tira se disuelve sustancialmente en aproximadamente 10 segundos hasta aproximadamente 10 minutos. Dentro de este tiempo, habrá ocurrido la liberación de una parte sustancial de la composición de remineralización que comprende el
20 vidrio bioactivo.

La película se forma generalmente de material comestible. Por "material comestible" se entiende un material que tiene la capacidad de ser consumido por un usuario. Normalmente, esto es un material aprobado para su uso por las autoridades reguladoras adecuadas.

25 La tira se forma a partir de cualquier material polimérico hidrosoluble comestible adecuado, tal como cualquiera o una combinación de los siguientes: celulosas de metilo (por ejemplo carboximetil celulosa sódica), hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa. Cualquier combinación adecuada de los compuestos anteriores, tal como una mezcla de dos, tres, cuatro o más de los materiales podrá ser empleada. Además, las diferentes capas en una tira de capas múltiples pueden comprender diferentes combinaciones de materiales.

30 Es preferible utilizar un formador de película no iónico, tal como un derivado de celulosa (por ejemplo, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa y similares). La naturaleza no iónica del formador de película evita la reacción indeseada con la composición de remineralización.

35 En uso, la película se hidrata y absorbe agua y se expande, permitiendo de esta forma la liberación de los iones de remineralización de la película sobre la superficie de los dientes. El formador de película puede expandirse simplemente, pero permanecer esencialmente intacto para la eliminación posterior, o el formador de película puede disolverse o dispersarse en la saliva dentro de la cavidad oral.

40 La propia composición de remineralización se ha descubierto que exhibe propiedades antimicrobianas útiles. Sin embargo, la tira también puede comprender agentes antimicrobianos (por ejemplo, bactericidas) en cualquier forma adecuada. Los agentes antimicrobicidas pueden estar presentes en una cantidad de hasta los niveles máximos permitidos por las autoridades reguladoras adecuadas. Por ejemplo, se puede utilizar cualquiera de una o una combinación de los siguientes agentes antimicrobianos; triclosan; cloruro de piridinio de cetilo (CPC); bromuro de domifen; sales de amonio cuaternarias; sanguinarina; fluoruros adecuados; alexidina; octonidina; y EDTA.

45 También se pueden incluir saborizantes. Los saborizantes adecuados pueden exhibir propiedades fragantes. Los saborizantes adecuados pueden añadirse durante el procedimiento de fabricación en la forma de aceites con sabor. Los saborizantes pueden formar cantidades de aproximadamente 0 - 30 % en peso o aproximadamente 0 - 10 % en peso de la película.

Los saborizantes pueden ser elegidos de aceites naturales, aceites con sabor sintéticos, aromáticos de saborización, oleo resinas y extractos derivados de plantas, hojas, flores, frutas, etc. y combinaciones de los mismos.

50 Los aceites con sabor que se pueden utilizar incluyen cualquiera de o una combinación de los siguientes: aceite de menta verde; aceite de canela; aceite de hierbabuena; aceite de clavo; aceite de laurel; aceite de tomillo; aceite de hoja de cedro; aceite de nuez moscada; aceite de salvia; y aceite de almendras amargas.

55 También son útiles sabores de fruta artificial, natural o sintéticos tales como vainilla, chocolate, café, cacao y aceite de cítrico, incluyendo limón, naranja, uva, lima y pomelo y esencias de frutas incluyendo manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, mora, piña, melocotón, etc. Estos saborizantes se pueden utilizar en forma individual o en una mezcla. Los sabores comúnmente utilizados incluyen mentas, tal como hierbabuena, vainilla artificial, derivados

de canela y varios sabores de frutas, ya sea empleados en forma individual o mezcla en adiciones. Los saborizantes tales como aldehídos y ésteres incluyen acetato de cinamilo, cinamaldehído, citral, dietilacetil, acetato de dihidrocarbilo, formato de eugenilo y p-metilanisol, etc. también pueden ser utilizados.

Los ejemplos adicionales de saborizantes de aldehído incluyen pero no se limitan a cualquiera de, o una combinación de los siguientes: acetaldehído (manzana); benzaldehído (cereza, almendra); aldehído cinámico (canela); citral, por ejemplo alfa citral (limón, lima); neral, por ejemplo beta citral (limón, lima); decanal (naranja, limón), vainilla de etilo (vainilla, crema); heliotropina, por ejemplo, piperonal (vainilla, crema); vainilla (vainilla, crema); cinamaldehído de alfa-amilo (sabores de frutas aromáticas); butiraldehído (mantequilla, queso); valeraldehído (mantequilla, queso); citronela; decanal (frutos cítricos); aldehído C-8 (frutos cítricos); aldehído C-9 (frutos cítricos); aldehído C-12 (frutos cítricos); butiraldehído de 2-etilo (frutos de baya); hexanal, es decir trans-2 (frutos de baya); aldehído de tolilo (cereza, almendra); veratraldehído (vainilla); 2,6-dimetiloctanal (fruta verde); y 2-dodecenal (cítrico, mandarina); cereza; uva; mezclas de los mismos y similares.

Según se requiera, la película puede comprender un agente de edulcoración o una combinación de agentes de edulcoración. Los agentes de edulcoración pueden estar presentes en una cantidad menor aproximadamente a 30 % en peso, aunque más normalmente menor de aproximadamente 20 % en peso.

Los edulcorantes típicos incluyen monosacáridos, disacáridos y polisacáridos tales como cualquiera de uno o una combinación de los siguientes: xilosa; ribosa; glucosa (dextrosa); manosa; galactosa; fructosa (por ejemplo, levulosa); sacarosa (por ejemplo, azúcar); y maltosa; un azúcar invertido (por ejemplo una mezcla de fructosa y glucosa derivados de sacarosa); almidón parcialmente hidrolizado; sólidos de jarabe de maíz; dihidrocalconas; monelina; esteviosidas; y glicirrhizina.

Además, se pueden utilizar edulcorantes artificiales solubles en agua tales como sales de sacarina soluble. Por ejemplo, se puede utilizar cualquiera de, o una combinación de los siguientes edulcorantes artificiales: sales de sacarina de sodio o calcio; sales de ciclamato; sales de sodio, amonio o calcio de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido; sales de potasio de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido (acesulfame-K); sacralosa; y la forma de sacarina de ácido libre.

Además, también se pueden utilizar edulcorantes a base de dipéptido tales como cualquiera de, o una combinación de los siguientes: edulcorantes derivados de ácido L-aspartico, tales como éster metílico de L-aspartil-L-fenilalanina (aspartame); hidrato de L-alfa-aspartil-N-(2,2,4,4-tetrametil-3-tietanil)-D-alaninamida; ésteres metílicos de L-aspartil-L-fenilglicerina y L-aspartil-L-2,5-dihidrofenil-glicina; L-aspartil-2,5-dihidro-L-fenilalanina; y L-aspartil-L-(1-ciclohexenil)-alanina.

Los edulcorantes solubles en agua derivados de edulcorantes solubles en agua que ocurren naturalmente tales como un derivado clorado de azúcar ordinario (sacarosa), también podrán ser utilizados.

Adicionalmente, se puede utilizar edulcorantes a base de proteína tales como thaumatococcus danielli (por ejemplo, Taumatina I y II).

También se pueden utilizar agentes de plastificación. Los agentes de plastificación pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0 % a 25 % en peso o aproximadamente 0 % a 15 % en peso de la película. Por ejemplo, se pueden utilizar agentes plastificantes tales como triacetina, monoacetina, diacetina y polioles por ejemplo, glicerol, sorbitol y manitol.

Normalmente, el procedimiento de fabricación para formar la película puede implicar dispersar el vidrio activo en una solución de polímero que contiene todos los otros ingredientes. Como alternativa, el disolvente puede ser omitido si se utiliza un procedimiento de fundición por calor adecuado.

Es sorprendente que la película de la presente invención, puede ser producida a partir de una mezcla acuosa de sus componentes. La expectativa previa fue que en la mezcla acuosa, el vidrio de particulado puede liberar iones prematuramente, lo cual puede formar hidroxiapatita en la película. Además, se ha descubierto en forma sorprendente que el ambiente de producción acuoso, no denigran significativamente de la bioactividad del vidrio bioactivo; dando la oportunidad de que se eviten tiempos de procesamiento prolongados.

La proporción de disolvente al vidrio de particulado y otros ingredientes puede alterarse durante el procesamiento para obtener la viscosidad adecuada para la formación de la película. El líquido resultante puede ser elaborado en forma homogénea mediante mezclado adecuado y la adición por etapas del material formador de película polimérica soluble en agua. Posteriormente se puede formar una película utilizando procedimientos adecuados, en donde el líquido obtenido que contiene el vidrio bioactivo, puede ser depositado (por ejemplo, mediante extrusión) u otras técnicas que forman películas conocidas para los expertos en el arte, sobre el papel transportador o una banda continua, que se puede utilizar como un soporte, conforme la película húmeda es transportada en un secador. El material de soporte de la película puede ser una película polimérica o papel aunque preferentemente es un papel craft recubierto con polietileno de baja densidad.

Para evitar reacciones adversas, se prefiere minimizar el tiempo entre la formación de la solución/suspensión acuosa y la formación de la película.

5 El secador puede comprender un túnel de aire templado con baja humedad o utilizar otras fuentes de calor, tal como lámparas Infrarrojas (IR) para evaporar el disolvente y formar una bobina seca. Como alternativa, la película puede ser fundida en hojas y secarse en un horno. Normalmente, la temperatura máxima del aire en un secador u horno, puede ser de aproximadamente 100 °C, y la temperatura mínima puede ser de aproximadamente 20 °C. Preferentemente, la temperatura máxima del aire en un secador u horno, puede ser de aproximadamente 80 °C y la temperatura mínima puede ser de 30 °C.

10 La película resultante podrá ser cortada y empacada directamente o almacenarse en un carrete o formato de láminas, para procesamiento futuro.

La mezcla que contiene el vidrio bioactivo, el disolvente y el material polimérico comestible soluble en agua, puede secarse para formar un cuerpo laminar, y posteriormente formarse en una tira utilizando técnicas convencionales.

15 En términos de suministro de una composición de remineralización, una tira normalmente contendrá de aproximadamente 1 hasta 100 mg, de aproximadamente 1 hasta 50 mg, de aproximadamente 1 hasta 20 mg o de aproximadamente 1 hasta 10 mg de vidrio bioactivo por diente o, por ejemplo, o de aproximadamente 1 hasta 100 mg o de aproximadamente 3 hasta 30 mg dentro de una película para utilizarse en múltiples dientes. Un beneficio particular de la película es que permite a los dientes ser cubiertos completamente con una capa uniforme o sustancialmente uniforme de material de remineralización.

20 La película también puede contener otros agentes de remineralización, tal como fluoruro u otros agentes que liberan calcio y fósforo que pueden estar disponibles para remineralización de dientes, por ejemplo, durante el ataque de un ácido de la superficie del diente. Los ejemplos de otros agentes remineralizantes pueden incluir, pero no se limitan a cualquiera, o una combinación de los siguientes: fluoruro de sodio (NaF); monofluorofosfato de sodio (MFP); fluoruro estañoso, fosfato de calcio amorfo (ACP); fosfopéptido de caseína (Recaldent®) u otras composiciones de fosfato de calcio solubles.

25 La película también puede ser utilizada para la prevención y tratamiento de gingivitis (enfermedad de encías) y caries en la raíz, y se ha demostrado que inhibe el crecimiento de bacterias orales asociadas con el desarrollo de caries y enfermedad periodontal. Una fuente particular de desmineralización de dientes está asociada con el desgaste de aparatos de la ortodoncia, en donde el contacto entre el diente y el (normalmente metal) aparato conduce a la erosión del esmalte de los dientes, creando interfases en donde pueden vivir bacterias cariogénicas.

30 Las áreas desmineralizadas son referidas como "lesiones de punto blanco" debido a que el barniz desmineralizado es mucho más blanco que el barniz circundante. La película de la presente invención, se puede utilizar con una capacidad profiláctica o terapéutica.

De acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona una composición dental para utilizarse en la cavidad oral, comprendiendo dicha composición dental:

35 un formador de película polimérica soluble en agua; y
un vidrio bioactivo.

El formador de película polimérica soluble en agua y el vidrio bioactivo pueden ser como se indicó anteriormente.

40 Normalmente, la composición dental puede estar en forma de una película (por ejemplo una tira). De acuerdo con un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona una película para utilizarse en la cavidad oral para la remineralización de los dientes, que comprende:

un formador de película polimérica soluble en agua; y
un vidrio de particulado que comprende óxido de calcio, óxido de silicio y/o óxido de fósforo, que libera porciones iónicas de fósforo y calcio en contacto con agua y es efectiva para producir hidroxiapatita cristalina en un diente.

El vidrio de particulado es un vidrio bioactivo.

45 El formador de película polimérica soluble en agua y el vidrio bioactivo pueden ser tal como se definió anteriormente.

De acuerdo con el séptimo aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para formar una película para utilizarse en la cavidad oral y con la capacidad de llevar a cabo la remineralización de los dientes, comprendiendo dicho procedimiento:

50 proporcionar un formador de película polimérica soluble en agua; y
proporcionar un vidrio bioactivo;
mezclar el formador de película polimérica soluble en agua y el vidrio bioactivo; y
en el que la mezcla del formador de película polimérico soluble en agua y el vidrio bioactivo tiene la capacidad de formarse en una película con la capacidad de llevar a cabo la remineralización de los dientes.

Normalmente, la película puede ser tal como se define en el primer aspecto de la presente invención. El formador de película polimérica soluble en agua y el vidrio bioactivo, por consiguiente pueden ser tal como se definió anteriormente.

5 El procedimiento puede comprender añadir el vidrio bioactivo a una mezcla acuosa que contiene un polímero soluble en agua. Esta mezcla también puede contener plastificantes, humectantes, saborizantes, emulsionantes, cargas, edulcorantes y colores o combinaciones de los mismos.

10 Posteriormente una mezcla líquida resultante puede pasarse a través de un mezclador de alto cizallamiento para producir una dispersión homogénea que a su vez puede ser desairada antes de recubrirse sobre un papel transportador y secarse con aire a temperatura superior a la del ambiente, que no excedan, por ejemplo, aproximadamente 60 °C.

15 Sin pretender limitarse a teoría alguna, el punto de adición del vidrio bioactivo a la solución de polímero, se considera como importante ya que añadirlo después del polímero, limita la cantidad de agua libre en el sistema. El vidrio bioactivo puede mantenerse en este ambiente durante aproximadamente 1 a 120 horas o más preferentemente de aproximadamente 1 a 60 horas antes que se reduzca el contenido de agua hasta aproximadamente 5 % a 70 %, 5 % a 50 %, aproximadamente 5 % a 25 % o aproximadamente 20 % o aproximadamente 10 % en peso. En este punto la actividad de agua de la película seca normalmente es debajo de aproximadamente, por ejemplo, 0,8, y normalmente debajo de aproximadamente 0,6.

20 El resultado inesperado y sorprendente es que el vidrio bioactivo permanece relativamente intacto durante el procedimiento de fabricación, manteniendo un alto nivel de reactividad a través del producto terminado. La conservación de reactividad se demuestra a través de una elevación en el pH, cuando las películas se disuelven en agua, originado por los iones que migran desde el vidrio, y está soportado por los estudios FTIR que indican que la estructura del vidrio permanece sustancialmente intacta a través del procedimiento de fabricación (esto se demuestra a través de la presencia de bandas asociadas con enlaces Si-O y la ausencia relativa de las asociadas con la estructura de apatita de hidroxicarbonato).

25 Se pueden obtener una cantidad de ventajas preparando las películas a partir de polímeros solubles en agua, y un medio de fundición acuosa, tal como se define en la presente invención. Por ejemplo,

- Los polímeros solubles en agua se disuelven/dispersan rápidamente en la boca, proporcionando una alta concentración del vidrio bioactivo, y por lo tanto los iones requeridos para formar apatita de hidroxicarbonato, en la superficie del diente.
- 30 • Al utilizar una base acuosa (es decir, polímero soluble en agua) se elimina la necesidad de disolventes costosos no acuosos, y los costos de capital adicionales asociados con la recuperación de disolvente o asegurar que el equipo sea a prueba de explosión.
- Los disolventes presentes aún en cantidades pequeñas, pueden originar irritación de la mucosa oral en individuos sensibles. Al utilizar únicamente agua se reduce este riesgo.
- 35 • No hay aspectos ambientales con emisiones de disolventes.

De acuerdo con un octavo aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de una película tal como se define en cualquiera del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspectos para proporcionar la remineralización de los dientes.

40 De acuerdo con un noveno aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para tratar los dientes proporcionando la remineralización de los dientes utilizando una película tal como se define en cualquiera del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspectos de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

A continuación se describirán realizaciones de la presente invención, a manera de ejemplo únicamente, con referencia a los dibujos que la acompañan, en los cuales:

- 45 La Figura 1, muestra el endurecimiento de esmalte que resulta del uso de las cuatro composiciones (1 a 4) de acuerdo con una realización de la presente invención;
Las Figuras 2a y 2b, son imágenes MEB de lesiones de puntos blancos preformadas, de acuerdo con una realización de la presente invención;
Las Figuras 3a y 3b, son imágenes MEB de esmalte tratado con una película de control negativo (composición 2)
50 de acuerdo con una realización de la presente invención;
Las Figuras 4a y 4b, son imágenes MEB de esmalte tratado con una pasta MI de comparación (composición 4) de acuerdo con una realización de la presente invención;
Las Figuras 5a y 5b, son imágenes MEB del esmalte tratado con la composición NovaMin de la presente invención, de acuerdo con una realización de la presente invención;
55 Las Figuras 6a y 6b, son imágenes MEB de esmalte tratado con SootheRx de comparación (composición 3) de acuerdo con una realización de la presente invención.
La Figura 7, muestra una imagen MEB de una superficie de dentina grabada;

La Figura 8, es una imagen MEB de una superficie de dentina grabada tratada con una película de polímero que contiene NovaMin de acuerdo con una realización de la presente invención;

La Figura 9, muestra la comparación entre una superficie de dentina tratada y no tratada; y

La Figura 10, describe con detalle resultados de un estudio *in vitro* con respecto a los efectos de películas que contienen NovaMin en el crecimiento de bacteria oral, que están asociados con el desarrollo de caries y enfermedad periodontal.

Breve descripción de la invención

Hablando de manera general, la presente invención reside en la provisión de una composición de remineralización en forma de una película, que puede adherirse a uno o más dientes, y proporciona un procedimiento conveniente y discreto para generar una alta concentración local y sostenida de componentes remineralizantes en la superficie del diente. Cuando se hidrata, la película libera iones de remineralización formando una capa de apatita de hidroxicarbonato cristalina, estable en la superficie del diente, proporcionando una reducción a largo plazo de la sensibilidad del diente. La película también tiene la capacidad de inhibir el crecimiento de bacteria oral, asociado con el desarrollo de caries y enfermedad periodontal.

La película comprende un formador de película soluble en agua, tal como un formador de película polimérica y un vidrio bioactivo.

EJEMPLOS

Pruebas de Microdureza en la Superficie

Los resultados de las pruebas de microdureza en las superficies se muestran en la figura 1. Los resultados se presentan como endurecimiento relativo de lesiones de punto blanco (por ejemplo, todos los datos han sido normalizados para la dureza medida del esmalte lesionado). El tratamiento con 16 % en peso de película NovaMin de acuerdo con la presente invención y un 7,5 % en peso de pasta de dientes NovaMin (SootheRx, control positivo) dio como resultado un endurecimiento significativo de las lesiones de puntos blancos artificiales. El tratamiento con las muestras de control BioFilm (control negativo) y la Pasta MI (producto competitivo, contiene Recaldent) no cambia el endurecimiento de superficie de las lesiones.

Análisis MEB

Las figuras 2a y 2b son imágenes de electrotomografía de barrido (MEB) de lesiones de punto blanco en esmalte de bovino. La figura 2a es una vista de baja magnificación de la interrupción severa en la superficie que fue originada por la formación de la lesión. La figura 2b es una imagen de alta magnificación de la estructura prismática del esmalte que permaneció intacta a lo largo de los bordes de los puntos blancos y dentro de las "barras" del esmalte observadas en la figura 2a. Las imágenes de las superficies tratadas con muestras BioFilm de control (figuras 3a y b) y las tratadas con la Pasta MI (figuras 4a y b) muestran las mismas características.

Las figuras 5a-b son imágenes del esmalte lesionado tratado con muestras de NovaMin BioFilm al 16 % de acuerdo con la presente invención. En una baja magnificación (figura 5a) queda claro que se ha depositado una gran cantidad de particulado NovaMin en la superficie de las lesiones (especialmente a lo largo de los bordes). Una vista de magnificación mayor (figura 5b) muestra que el particulado NovaMin se ha adherido al tejido y comenzó a formar una capa de apatita de hidroxicarbonato persistente que es químicamente similar al mineral nativo del diente y que oscurece completamente la vista de la superficie de esmalte lesionada. Las imágenes de muestras tratadas con SootheRx (figuras 6a y b) muestra que el tratamiento con una pasta de dientes de NovaMin al 7,5 % produjo resultados muy similares.

La figura 7 muestra la dentina no tratada con túbulos abiertos claramente visibles. La figura 8 muestra una superficie de dentina preparada en forma similar que ha sido tratada con una aplicación simple de una película de polímero que contiene particulado NovaMin. Es evidente que la película de polímero ha depositado vidrio bioactivo en la superficie de la dentina.

La figura 9 muestra un trozo de dentina que ha sido dividida en dos, la mitad superior tratada con una película de polímero que contiene NovaMin, y la parte inferior que permanece sin tratar. Las áreas señaladas con color verde, amarillo y naranja señalan en donde se ha depositado Novamin.

Inhibición de Crecimiento Bacteriano

Los resultados de las pruebas *in vitro* de películas que contienen particulado NovaMin y su capacidad para inhibir el crecimiento de bacteria oral se ilustran en la figura 10. Se prepararon soluciones acuosas de NovaMin al 1,0 % y 0,5 % de tiras de polímero de hidroxipropilmetilcelulosa reabsorbible que contenían NovaMin al 15 %. Se prepararon seis conjuntos de diluciones en serie al 100 %, 50 %, y 25 % de cada solución, y se inocularon alícuotas de 5 ml con aproximadamente 0,02 ml de *Streptococcus mutans* ATCC 25175, *Streptococcus sanguinus* ATCC10556, y *Staphylococcus aureus* NCTC 10418. También se prepararon controles positivos y negativos. Todas las diluciones y controles de prueba se incubaron durante la noche a una temperatura de 35 °C y posteriormente se rallaron sobre

placas de agar de soya de triptona (TSA). Posteriormente las placas de agar fueron incubadas a una temperatura de 35 °C durante la noche y se revisaron con respecto al crecimiento. En la resistencia total (100 %), las soluciones al 1,0 % y 0,5 % inhibieron completamente el crecimiento de las tres especies bacterianas. La dilución de las soluciones disminuyó ligeramente el efecto inhibitor, aunque éste fue comparado de manera escasa con el control.

5 CONCLUSIÓN

Los resultados aquí presentados indican que una tira de polímero reabsorbible que contiene particulado NovaMin al 16 % de acuerdo con la presente invención (Producto de Prueba 1), tiene potencial para tratar de forma eficaz las lesiones de punto blanco que se han formado en las superficies del esmalte. El tratamiento con las muestras BioFilm que contienen NovaMin tuvieron efecto similar al del tratamiento con la pasta de dientes que contiene NovaMin (Producto de Prueba 3 - comparación) y, en este modelo, funcionó en gran parte mejor que las tiras reabsorbibles únicamente con polímero (Producto de Prueba 2) y la pasta de dientes que contiene Recaldent (Producto de Prueba 4).

Sin embargo, en un uso práctico se espera que la película de acuerdo con la presente invención, pueda permanecer en su lugar en el diente durante un período de tiempo más largo que la pasta de dientes (comparación) lo que conduce a una mayor eficiencia de remineralización.

También se ha demostrado que un producto de polímero reabsorbible que contiene NovaMin, tiene el potencial de inhibir el crecimiento de bacterias cariogénicas y periodontales en las superficies del diente y tejidos gingivales adyacentes.

Aunque anteriormente se han descrito realizaciones específicas de la presente invención, se podrá apreciar que el apartarse de dichas realizaciones descritas, aún puede estar dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, se puede utilizar cualquier tipo de formador de película soluble y vidrio bioactivo.

REIVINDICACIONES

1. Una película para su uso en una cavidad oral en la que dicha película se produce a partir de una mezcla acuosa de sus componentes y comprende:

5 un formador de película polimérica soluble en agua que es un derivado de celulosa no iónico comestible seleccionado de uno cualquiera o una combinación de metilcelulosas, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil celulosa y carboximetil celulosa;
 y un vidrio bioactivo que comprende un 40-80 % en peso de dióxido de silicio (SiO_2), 0-35 % en peso de óxido de sodio (Na_2O), 4-46 % en peso óxido de calcio (CaO) y aproximadamente 1-15 % en peso de óxido de fósforo (P_2O_5);
10 y en la que el vidrio bioactivo se añade a una solución del formador de película polimérico para formar la mezcla acuosa y el vidrio bioactivo se mantiene en este ambiente acuoso durante no más de 1-120 horas o más preferentemente 1-60 horas antes de que el contenido hídrico se reduzca en un 5-70 % en peso de forma que se minimicen las reacciones adversas entre el formador de película polimérico y el vidrio bioactivo.

2. Una película para su uso en una cavidad oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha película se produce a partir de una mezcla acuosa de sus componentes y en la que la mezcla de formador de película polimérica soluble en agua y el vidrio bioactivo se pasa a través de un mezclador de alto cizallamiento para producir una dispersión homogénea que a su vez se desairea antes de recubrirse sobre un papel transportador y secada con aire a temperatura superior a la del ambiente.
15

3. Una película para su uso en una cavidad oral de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el derivado de celulosa no iónico comestible se selecciona de hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.
20

4. Una película para su uso en una cavidad oral de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la película comprende un formador de película polimérica soluble en agua en una cantidad del 1-90 %, del 20-80 %, del 30-70 %, del 40-80 % o del 50-60 % en peso de la película.

5. Una película para su uso en una cavidad oral de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que las partículas que forman el vidrio bioactivo tienen un tamaño de partícula promedio menor de 100 micrómetros, menor de 75 micrómetros, menor de 50 micrómetros, menor de 20 micrómetros, menor de 10 micrómetros, o menor de 5 micrómetros.
25

6. Una película de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para remineralizar dientes.

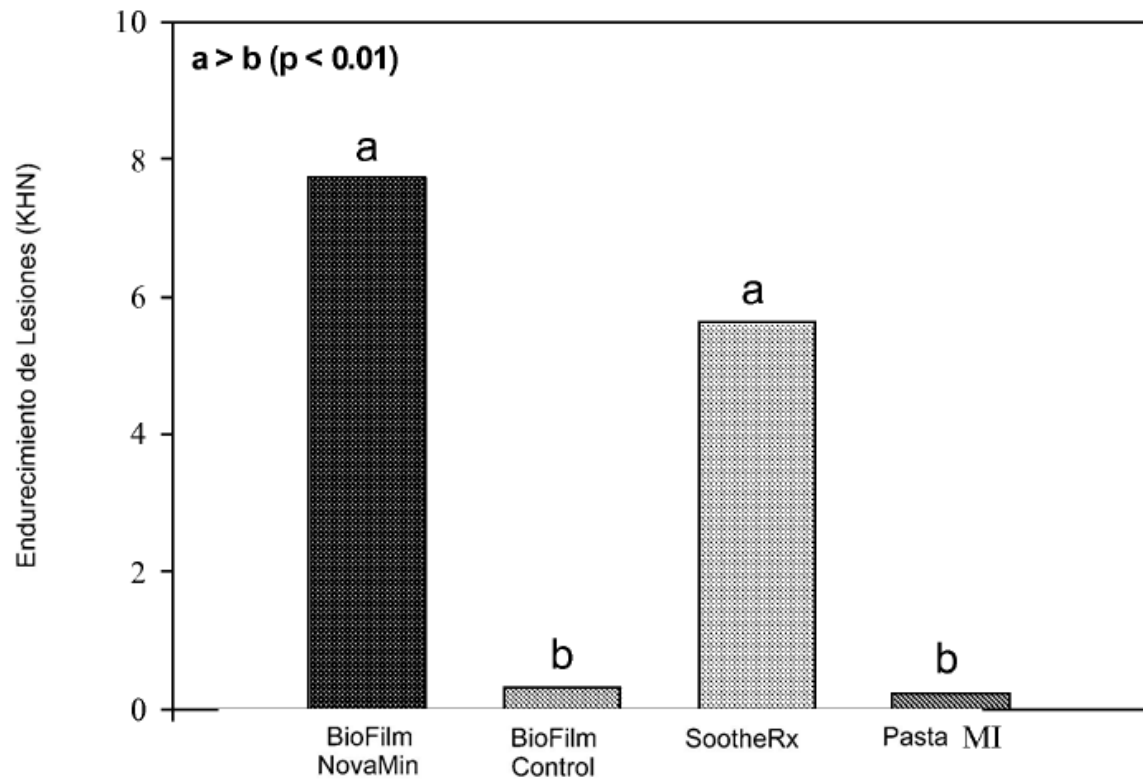
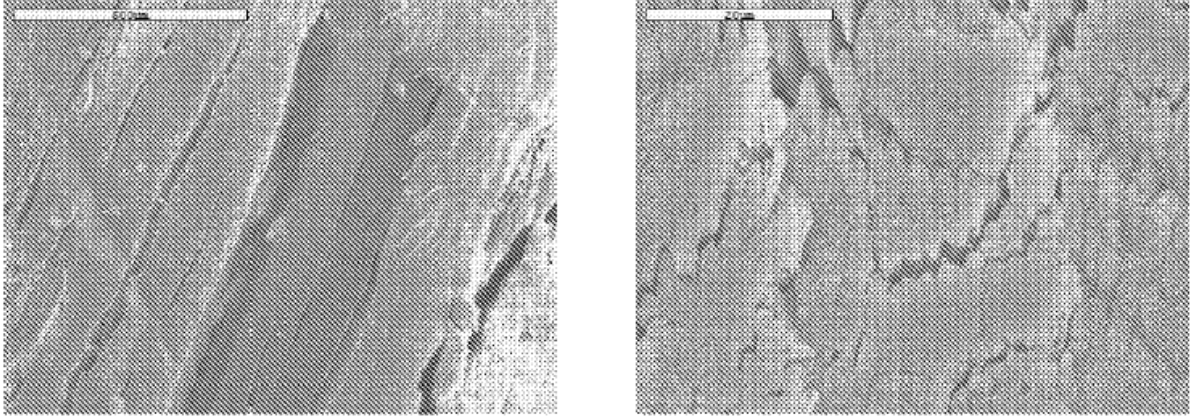
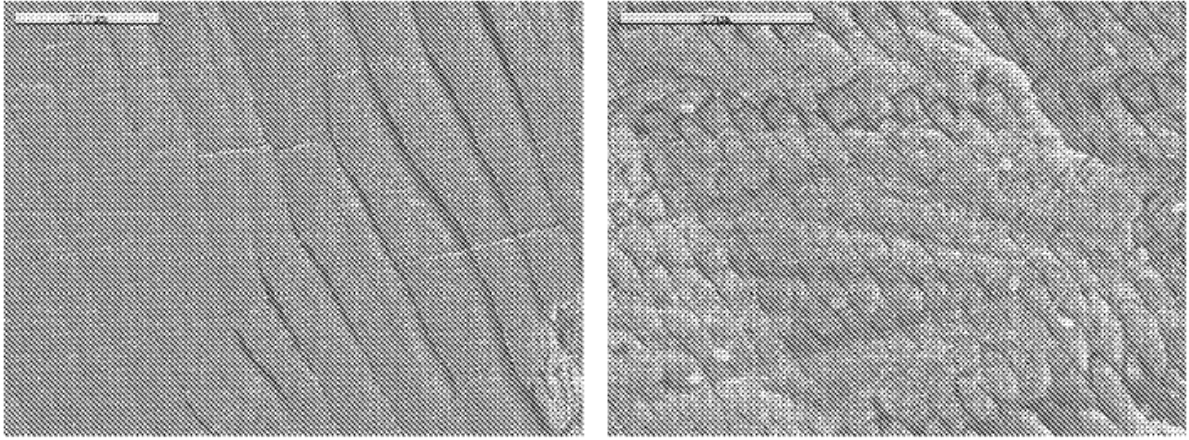


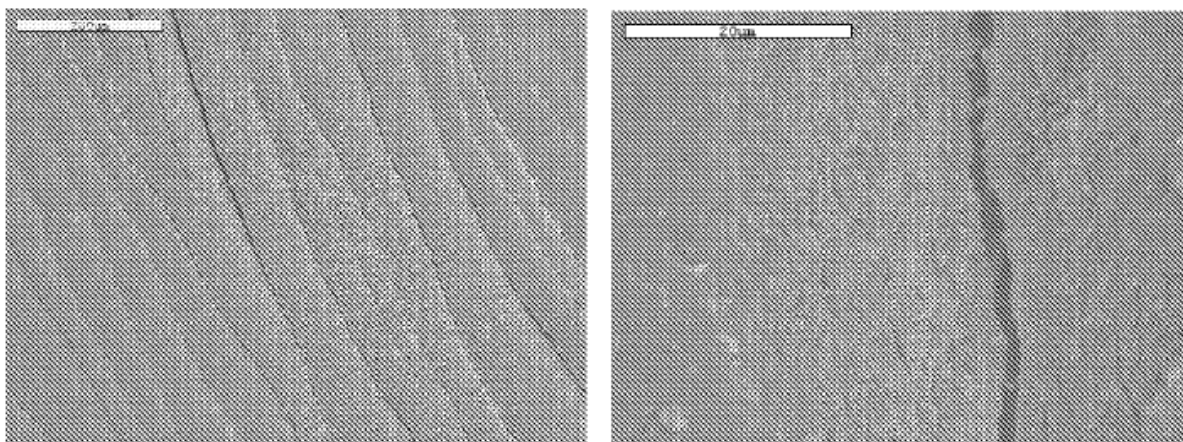
Figura 1: Microdureza de Superficie de Muestras de Esmalte



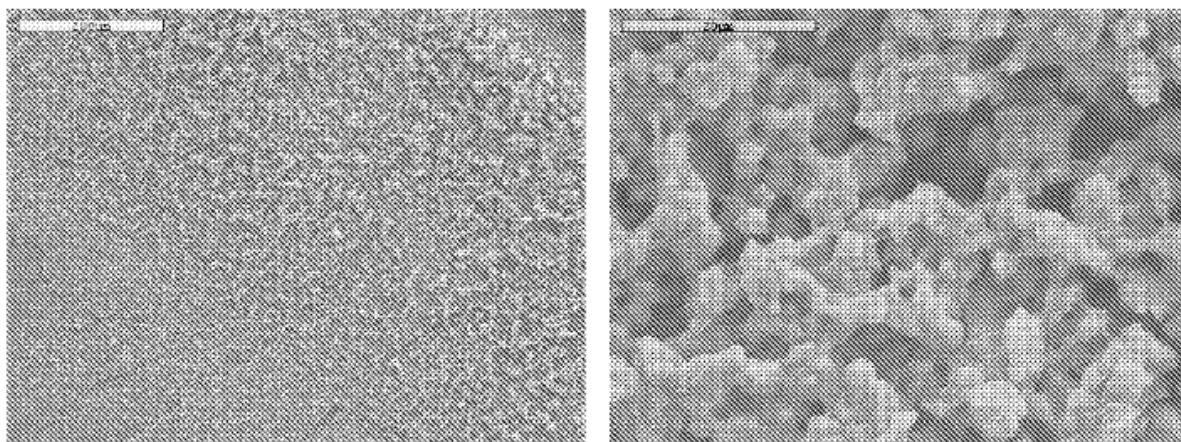
Figuras 2a-b: ImágenesMEB (150X & 2000X) de Lesión de Punto Blanco en Esmalte



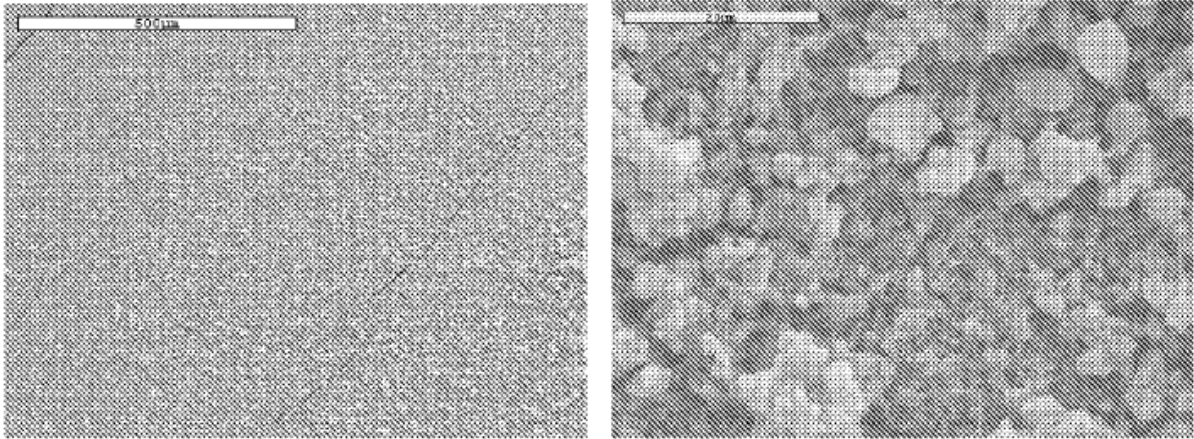
Figuras 3a-b: ImágenesMEB (150X & 2000X) de Muestras de BioFilm de Control



Figuras 4a-b: ImágenesMEB (150X & 2000X) de Muestras de Pasta MI



Figuras 5a-b: ImágenesMEB (150X & 2000X) de Muestras de BioFilm NovaMin



Figuras 6a-b: ImágenesMEB (100X & 2000X) de Muestras SootheRx

Dentina sin recubrimiento (2)

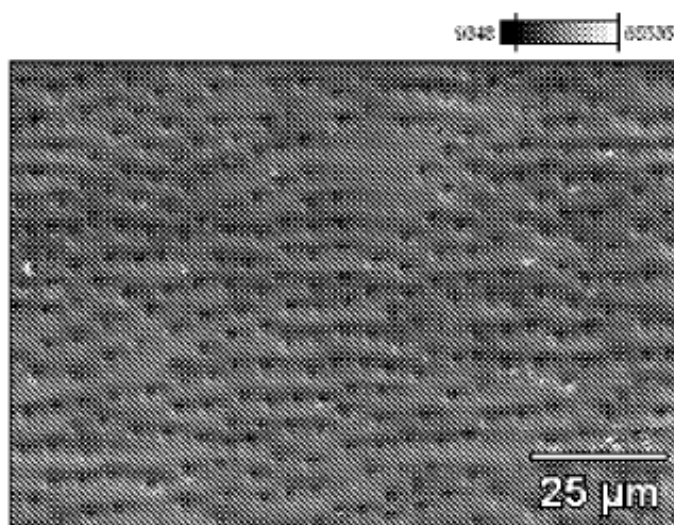


Figura 7: Imagen MEB (1000x) de dentina grabada

Biofilm de dentina (1)

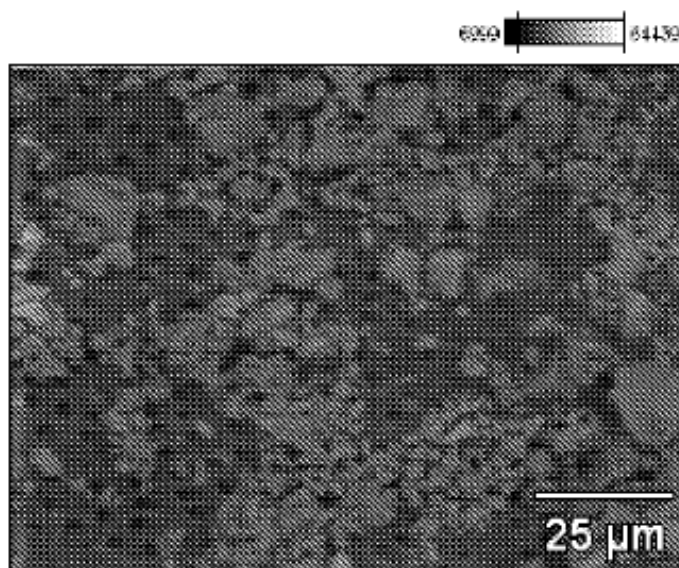


Figura 8: Imagen MEB (1000x) de dentina grabada tratada con Biofilm

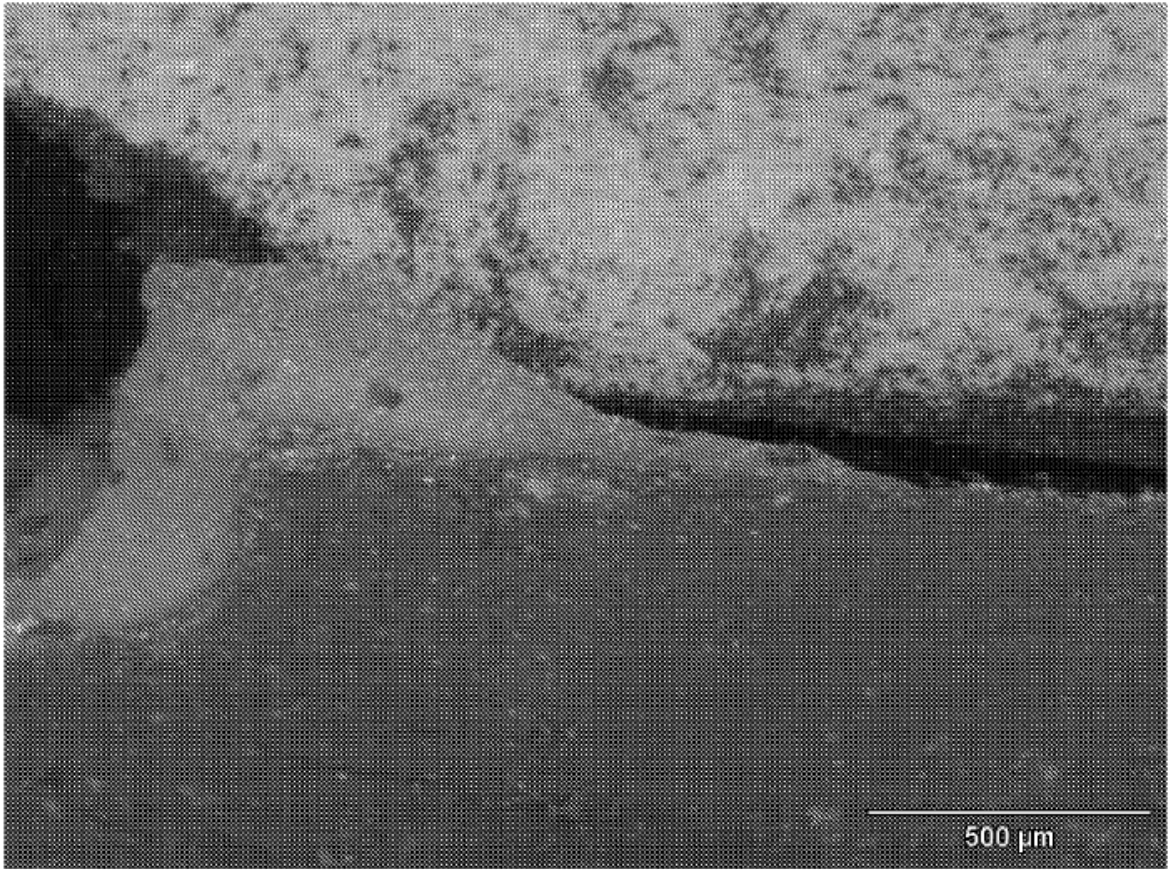


Figura 9: Imagen MEB de dentina tratada con BioFilm que contiene Novamin

	Organismo	Dilución al 100%	Dilución al 50%	Dilución al 25%
Solución al 1%	<i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175	-	-	+
	<i>Streptococcus sanguinus</i> ATCC10556	-	-	+
	<i>Staphylococcus aureus</i> NCTC 10418	-	-	-
Solución al 0.5%	<i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175	-	+	+
	<i>Streptococcus sanguinus</i> ATCC10556	-	-	+
	<i>Staphylococcus aureus</i> NCTC 10418	-	-	+

Sin crecimiento -
 Crecimiento escaso +
 Crecimiento ++/+++
 Crecimiento abundante ++++

Figura 10: Inhibición In-vitro de Crecimiento de Bacteria Oral mediante Película que Contiene NovaMin