

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 548**

51 Int. Cl.:

A61K 8/64 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

A61Q 11/02 (2006.01)

A61K 8/02 (2006.01)

A61K 8/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2014 PCT/EP2014/070487**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015 WO15044268**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2014 E 14777293 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 3049054**

54 Título: **Producto de cuidado dental para el blanqueamiento de los dientes**

30 Prioridad:

25.09.2013 EP 13185928

08.08.2014 EP 14180365

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

28.05.2018

73 Titular/es:

CREDENTIS AG (100.0%)

Dorfstrasse 69

5210 Windisch, CH

72 Inventor/es:

HUG, MICHAEL;

LYSEK, DOMINIKUS AMADEUS y

KUNZELMANN, KARL-HEINZ

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 669 548 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

Producto de cuidado dental para el blanqueamiento de los dientes

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere al campo del cuidado dental, en particular, a un producto de cuidado dental tal como pasta de dientes (dentífrico), pasta profiláctica, polvo para los dientes, pasta para pulir los dientes, gel para los dientes, chicle, caramelo, pastilla para chupar, enjuague bucal, tira de blanqueamiento, hilo dental recubierto, cepillo para los dientes recubierto, gel para pintar, barniz, carilla, y tubo, jeringa o cubeta dental que comprende un gel o pasta, enjuague bucal, tiras de blanqueamiento y cubetas para el blanqueamiento de los
- 10 dientes, en el que el producto comprende partículas minerales tales como cristales y un compuesto, preferentemente, una proteína capaz de formar una matriz que es un hidrogel, en el que el producto comprende un fluoróforo. Las partículas minerales pueden comprender, por ejemplo, fosfato de calcio, preferentemente, hidroxiapatita, preferentemente, en forma cristalina. La matriz de proteína puede comprender, por ejemplo, un péptido de auto-ensamblaje. El producto también comprende un fluoróforo, que puede ser un resto de aminoácido
- 15 fluorescente de la matriz de proteína. La invención también se refiere al uso cosmético del producto de cuidado dental para el blanqueamiento de los dientes o para su uso en el tratamiento de un diente sensible o dientes sensibles y/o en la prevención o el tratamiento de caries, además de un procedimiento relacionado para el blanqueamiento de los dientes.
- 20 **[0002]** El esmalte de los dientes es la sustancia más dura del cuerpo humano. Está compuesto de aproximadamente 98 % de hidroxiapatita, una forma cristalina del fosfato de calcio, y algunos componentes orgánicos. Se forma una fina capa de esmalte sobre la superficie de los dientes con dentina como base. El esmalte es más duro y adecuado para absorber el estrés de la masticación sin fractura. La dentina también comprende hidroxiapatita, con una porosidad más alta, y un contenido más alto de estructura orgánica.
- 25 **[0003]** Tanto los motivos extrínsecos como intrínsecos contribuyen a la alteración del color de los dientes. Por ejemplo, café, té, vino, zanahorias, naranjas o tabaco pueden dejar manchas sobre la superficie del esmalte. Ciertos antibióticos, excesiva captación de fluoruro o enfermedades hereditarias pueden producir la alteración del color intrínseca. La alteración del color de los dientes puede ser un problema estético importante para los pacientes
- 30 dentales. Por ejemplo, en el RU, aproximadamente el 20 % de las personas no están satisfechas con el color de sus dientes. En los EE.UU., parece que el 34 % no están satisfechas.
- [0004]** Frecuentemente, las manchas superficiales pueden eliminarse mediante una limpieza exhaustiva de los dientes por el paciente o un profesional sanitario. Algunas veces se usa pulido con material abrasivo para este
- 35 fin, por ejemplo, empleando pastas que comprenden partículas de fosfato de calcio, caliza, piedra pómez o sílice. Si el paciente desea una reducción más intrínseca adicional en la alteración del color de los dientes, la decoloración química es la opción clásica. Se conocen diversas técnicas de decoloración, que se basan en un agente de oxidación tal como peróxido. La decoloración puede ser realizada por un profesional sanitario en una clínica dental o por el paciente en casa. Para esto, pueden usarse productos de venta con receta para la decoloración durante la
- 40 noche o pastas de dientes decolorantes.
- [0005]** Sin embargo, en los últimos años, ha aumentado la sensibilización de los efectos secundarios asociados a la decoloración, tales como la desmineralización, erosión y la sensibilidad de los dientes producida por peróxidos (por ejemplo, Dahl et al., 2003). Se ha sugerido usar nanocristales de hidroxiapatita para remineralizar las
- 45 superficies de los dientes dañadas, por ejemplo, por la decoloración (Mohd et al., 2007, Jiang et al., 2008, Lim et al., 2009, Roveri et al., 2009). Las partículas cristalinas de hidroxiapatita, que imitan rigurosamente el material natural de los dientes, pueden depositarse sobre el esmalte de los dientes. Además de rellenar arañazos o partes erosionadas de un diente, y la prevención o el tratamiento de caries, la hidroxiapatita depositada pueden contrarrestar la hipersensibilidad de los dientes producida por la exposición del túbulo de dentina tras la retracción de las encías
- 50 (documento WO 2007/137606 A1).
- [0006]** Se ha usado fosfato de calcio amorfo estabilizado con fosfoproteínas tales como fosfopéptido de caseína (CPP-ACP) en producto de cuidado oral para prevenir y tratar lesiones por caries (por ejemplo, documentos US 20050037948 A1, US 20080075675 A1, US 20100297203 A1).
- 55 **[0007]** Se encontró que el fosfato de calcio, tal como la hidroxiapatita en forma en partículas, también tiene propiedades blanqueantes independientes de la decoloración o el pulido (Niwa et al., 2001, Dabanoglu et al., 2009). Dabanoglu et al. compararon diferentes materiales, por ejemplo, nano-hidroxiapatita o fosfato de nano-tricalcio o una película de polímero disoluble (copolímeros de ácido metacrílico-acrilato de etilo) que comprende nano-

hidroxiapatita con respecto a sus propiedades blanqueantes. Lograron un cambio de color, medido espectrométricamente como ΔE (escala L^*a^*b), con todos los materiales probados. La medición puede realizarse según ISO 28399. El efecto aumentó con tres aplicaciones a un ΔE de aproximadamente 3, que disminuyó con algunos materiales después de someter los dientes tratados a fuerza de cizallamiento. Se observa que el espectador casual promedio puede observar la diferencia entre dos colores que están separados 3-4 ΔE . Un ojo entrenado puede diferenciar entre dos colores que están separados 2-3 ΔE . Así, aunque podría generarse un cambio perceptible, todavía hay margen de mejora.

[0008] El documento WO 2013/068020 describe un producto de cuidado dental que comprende hidroxiapatita que tiene una superficie funcionalizada con lactoferrina. Se sugiere que esta forma una delgada película sobre la superficie del esmalte, que mejora la remineralización de los dientes y tiene un efecto antibacteriano.

[0009] El documento JPH115722 se refiere a una composición acuosa para la limpieza de la cavidad bucal, es decir, un enjuague bucal, que comprende partículas de hidroxiapatita. El documento JP2008/081424 describe el blanqueamiento de los dientes por una composición que comprende lactoferrina y producto de descomposición de lactoferrina y polifosfatos cíclicos o anulares. El documento JP 2007/0176862 describe el uso de una composición que comprende seda hidrolizada y carbonato cálcico precipitado para la supresión de la elución de dentina y para la prevención de caries. El documento JP 2001/131041 describe una composición oral tal como una pasta de dientes que comprende hidroxiapatita con estabilidad durante el almacenamiento mejorada, que comprende una sal de magnesio. El documento CN101385856 se refiere a un material de hidroxiapatita nanométrico usado para absorber y la liberación sostenida de muramidasa (lisozima) para el tratamiento/prevención de caries dental.

[0010] El documento US 20100247589 A1 describe un sistema de cuidado oral con diferentes componentes tales como un péptido monomérico con una parte que se une a superficies orales y un segundo elemento de unión y una composición que puede comprender partículas que pueden unirse al segundo elemento de unión y que comprenden un agente de beneficio tal como un agente blanqueante, por ejemplo, partículas de TiO_2 o hidroxiapatita, o un agente antimanchas o enzima. Se sugiere que el péptido facilita la unión del agente de beneficio a la superficie oral. El documento US 2010/0247457 A1 también enseña reactivos basados en péptido que comprenden al menos un péptido de unión a la superficie del diente para la administración de al menos un colorante blanco recubierto de polímero a la superficie de los dientes. Raoufi et al., 2010, han comparado una pasta de dientes de peróxido de calcio de venta libre comercial y una pasta de dientes de hidroxiapatita (prevista para la decoloración o blanqueamiento de los dientes, respectivamente) con una pasta de dientes de placebo de fluoruro, y no encontraron efecto blanqueante objetivo para ninguna de las pastas de dientes en un ensayo clínico de 12 semanas.

[0011] Existe una necesidad en la materia de un producto de cuidado dental eficaz en el blanqueamiento de los dientes, que minimice preferentemente las desventajas de la decoloración tales como la desmineralización y sensibilidad de los dientes, que sea seguro, preferentemente, para venta libre comercial, y que pueda ser administrado por el paciente o consumidor.

[0012] Este problema fue tratado por los presentes inventores. La invención proporciona un producto de cuidado dental y sus usos como se describen en las reivindicaciones. En particular, la invención proporciona un producto de cuidado dental que comprende 0,4-60 % en peso, preferentemente, 0,5-50 % en peso, 1-40 % en peso, 5-30 % en peso o 10-25 o 15-20 % en peso, por ejemplo, 20-30 % en peso o aproximadamente 25 % en peso de partículas minerales, teniendo las partículas un tamaño de 10 nm - 50 μm , y 0,001-5 % en peso, preferentemente, 0,02-2 % en peso, 0,04-1 % en peso, 0,05-0,5 % en peso, 0,05-0,2 % en peso de un compuesto orgánico capaz de formar una matriz orgánica, en el que el compuesto orgánico es una proteína capaz de formar una matriz de proteína, y en el que la proteína es un péptido de auto-ensamblaje. La matriz de proteína es un hidrogel. El producto de cuidado dental comprende un fluoróforo.

[0013] Con el objeto de la presente invención, la proteína es un péptido de auto-ensamblaje que tiene al menos 60 % de identidad de secuencia con un péptido que consiste en cualquiera de SEQ ID NO: 1-19.

[0014] Los inventores encontraron sorprendentemente que, mezclando partículas minerales con la matriz de proteína adecuada en un producto de cuidado dental según la invención, puede aumentarse significativamente el efecto blanqueante previamente descrito de las partículas de hidroxiapatita sobre los dientes. La proteína sola tampoco logra efectos comparables, y la combinación funciona de un modo sinérgico. En particular, la invención proporciona un producto de cuidado dental capaz de producir una diferencia en la blancura de un diente, medida en la escala CIELAB ($= L^* a^* b^*$), de ΔE superior a 5 después de 3 aplicaciones, preferentemente, ΔE superior a 5 después de 1 aplicación.

[0015] En el contexto de la presente invención, la proteína es capaz de formar una matriz de proteína o hidrogel, en particular, mediante auto-ensamblaje. Preferentemente, la matriz de proteína está presente en el producto de cuidado dental en forma de un hidrogel, es decir, las proteínas (es decir, los péptidos de auto-ensamblaje mencionados), no están presentes como monómeros. El término proteína en el contexto de la invención se refiere a una proteína que comprende más de 100 aminoácidos y/o un péptido que tiene 7-100 aminoácidos. La proteína puede comprender restos de aminoácidos naturales y/o no naturales tales como ornitina.

[0016] Los inventores han mostrado que puede formarse una matriz de dicha proteína y las partículas minerales sobre la superficie de los dientes, que tiene un elevado efecto blanqueante en comparación con la capa de partículas minerales depositada sobre la superficie de los dientes con procedimientos previos (por ejemplo, Dabanoglu et al, 2009). Se cree que las estructuras que incorporan las partículas minerales de la presente invención están preformadas en el producto de cuidado dental y son estables en condiciones orales. También son al menos parcialmente resistentes al cepillado con un cepillo de dientes ultrasónico.

[0017] Los péptidos de auto-ensamblaje se proporcionan, por ejemplo, en el documento WO 2004/007532 A1. El documento WO 2004/007532 A1 describe péptidos que son capaces de formar armazones tridimensionales, promoviendo así la nucleación del fosfato de calcio *de novo*. Estos péptidos artificiales se ensamblan en una dimensión para formar la hoja beta, y ensamblajes de orden superior tales como ensamblajes de tipo cinta. Pueden formarse estructuras supramoleculares tridimensionales de proteínas de auto-ensamblaje, que tienen una afinidad por/con el fosfato de calcio.

[0018] Se han descrito varios otros péptidos de auto-ensamblaje (SAP) en el estado de la técnica. Por ejemplo, el documento WO 2010/041636 A1 describe un agente de oclusión de tejido de péptido bioadsorbible que contiene un péptido artificial que tiene 8-200 restos de aminoácidos con los aminoácidos hidrófilos y aminoácidos hidrófobos unidos alternativamente, que se auto-ensambla en una estructura beta a pH fisiológico. Los péptidos de auto-ensamblaje con restos hidrófobos e hidrófilos alternos o extensiones que interaccionan con la matriz extracelular también se describen en el documento WO 2008/113030 A2. El documento WO 2010/103887 A1 describe péptidos de auto-ensamblaje, que comprenden aminoácidos básicos, hidrófobos y ácidos de una secuencia primaria específica y geles de péptido de los mismos que tienen alta resistencia. El documento WO2010/019651 A1 se refiere a otros péptidos de auto-ensamblaje. Otra solicitud, el documento WO 2007/000979 A1, describe péptidos de auto-ensamblaje con aminoácidos polares y no polares. Los péptidos son capaces de formar una estructura de hoja beta en la que los restos de aminoácidos no polares están dispuestos en un lado de la estructura en la forma ensamblada. Péptidos de auto-ensamblaje anfífilos para su uso como membranas macroscópicas estables, que se usan en aplicaciones de biomateriales, tales como administración de fármacos de baja difusión, se describen en el documento US 6.548.630. El documento EP 2 327 428 A2 se refiere a una composición farmacéutica que comprende nanofibras de péptidos de auto-ensamblaje, que son complementarias entre sí, y al menos una célula para la reparación de tejido dañado, tal como tejido después de un infarto de miocardio.

[0019] En el contexto de la presente invención, se usan los péptidos de auto-ensamblaje enseñados en el documento WO 2004/007532 A1. Lo más preferentemente, dicha proteína es el péptido de auto-ensamblaje designado el oligopéptido 104 (SEQ ID NO: 1, QQRFEWEFEQQ) o el péptido de auto-ensamblaje que tiene SEQ ID NO: 2, QQOFOWOFQQQ, o comprende dicho péptido. También puede ser un péptido de auto-ensamblaje que tiene al menos el 60 % de identidad de secuencia con un péptido que consiste en SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19. Preferentemente, el péptido tiene al menos el 70 %, al menos el 80 %, o al menos el 90 % de identidad de secuencia con un péptido que consiste en SEQ ID, preferentemente, SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2. Lo más preferentemente, el péptido tiene al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, o al menos el 90 % de identidad de secuencia con un péptido que consiste en SEQ ID NO: 1 o es dicho péptido. Alternativamente, el péptido puede tener al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, o al menos el 90 % de identidad de secuencia con un péptido que consiste en SEQ ID NO: 2 o ser dicho péptido. Ejemplos de péptidos de auto-ensamblaje que pueden emplearse en la invención se proporcionan en la Tabla 1 a continuación. Los péptidos de auto-ensamblaje pueden ser péptidos modificados, que comprenden un extremo N de Ac y/o extremo C de NH₂, o péptidos no modificados.

Tabla 1:

SEQ ID NO	secuencia
SEQ ID NO: 1	QQRFEWEFEQQ
SEQ ID NO: 2	QQOFOWOFQQQ
SEQ ID NO: 3	QQRFOWOFEQQ

SEQ ID NO	secuencia
SEQ ID NO: 4	QQRFWQFEQQ
SEQ ID NO: 5	QQEFEWFEQQ
SEQ ID NO: 6	QQOFOWOFOQ
SEQ ID NO: 7	EQEFEWFEQE
SEQ ID NO: 8	QQEFEWFEQQ
SEQ ID NO: 9	ESEFEWFESE
SEQ ID NO: 10	QQOFOWOFOQQ
SEQ ID NO: 11	OQOFOWOFOQO
SEQ ID NO: 12	SSOFOWOFOSS
SEQ ID NO: 13	SSRFEFEFESS
SEQ ID NO: 14	SSRFOWOFESS
SEQ ID NO: 15	QQOFOWOFOQQ
SEQ ID NO: 16	NNRFEFEFENN
SEQ ID NO: 17	NNRFOWOFENN
SEQ ID NO: 18	TTRFEWFEFETT
SEQ ID NO: 19	TTRFOWOFETT

[0020] Para ser capaces de unir las partículas minerales sobre la superficie de un diente, la matriz tiene que ser capaz de unir las partículas minerales y adherirse a la superficie de los dientes. La matriz comprende así sitios de unión para las partículas minerales que permiten que se una a las partículas, que preferentemente comprenden calcio, sobre la superficie de los dientes. Por ejemplo, restos de aminoácidos cargados tales como Glu u Orn sobre la superficie de péptidos de auto-ensamblaje se unen a partículas de hidroxiapatita y a la superficie de los dientes, que también está sustancialmente formada de hidroxiapatita. Sin pretender quedar ligado por la teoría, se cree que ambas reacciones aumentan la estabilidad del complejo formado para generar un efecto blanqueante más permanente. Es importante una capacidad para la auto-organización tridimensional, que se encuentra, por ejemplo, en colágeno, ensamblajes supramoleculares o en péptidos de auto-ensamblaje, para la unión. En general, superficies altamente cargadas promoverán la adhesión de las partículas minerales. Las matrices de proteína funcionan particularmente bien cuando su superficie muestra restos de glutamato u ornitina que pueden unirse a fosfato de calcio o a otras partículas minerales. Preferentemente, la proteína comprende el 5 % o más, 10 % o más, 20 % o más o 30 % o más restos de aminoácidos cargados, tales como restos de glutamato y/u ornitina.

[0021] El producto de cuidado dental comprende un fluoróforo. Trp es un fluoróforo preferido. Preferentemente, dicho fluoróforo es un resto de aminoácido de la matriz de proteína, preferentemente Trp, Tyr y/o Phe. Preferentemente, el 5 % o más, 10 % o más, 20 % o más o 30 % o más de los restos de la proteína de la matriz son Trp, Tyr y/o Phe. Lo más preferentemente, el 5 % o más, 10 % o más, 20 % o más o 30 % o más de los restos de la proteína de la matriz son Trp.

[0022] En una realización, la proteína comprende el 5 % o más, 10 % o más, 20 % o más o 30 % o más restos de aminoácidos cargados tales como glutamato y/u ornitina, y la proteína comprende el 5 % o más, 10 % o más, 20 % o más o 30 % o más restos de aminoácidos fluorescentes tales como Trp.

[0023] En una realización alternativa, el producto de cuidado dental comprende un fluoróforo que no es resto de aminoácido de la proteína, y que en una realización no está covalentemente unido a la matriz. El enlace covalente de un fluoróforo a la proteína también está previsto. Por ejemplo, el fluoróforo puede ser un derivado de ftalocianina, por ejemplo, ftalocianina de cobre (azul de covarina). El incorporar un fluoróforo tal en la combinación de matriz y partículas minerales como se ha descrito anteriormente conduce sorprendentemente a un efecto blanqueante más permanente y más intenso en comparación con la incorporación de tales fluoróforos en una pasta de dientes convencional. Por supuesto, el producto de cuidado dental también puede comprender tanto un fluoróforo que es un resto de aminoácido de la proteína como un fluoróforo adicional que no es. Sin embargo, sorprendentemente, no se requiere la adición de un fluoróforo a un producto de cuidado dental de la invención para lograr el efecto blanqueante, si la proteína comprende un resto de aminoácido fluorescente como se ha descrito anteriormente.

[0024] Las partículas minerales preferentemente comprenden fosfato de calcio o consisten en el mismo. El fosfato de calcio puede, en el contexto de la presente invención, ser fosfato de monocalcio monohidratado (MCPM) $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, fosfato de monocalcio anhidro (MCPA) $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, fosfato de dicalcio dihidratado (DCPD, brushita), $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, fosfato de dicalcio anhidro (DCPA, monetita) CaHPO_4 , fosfato de octacalcio (OCP)

- Ca₃(HPO₄)₂(PO₄)₄ * 5H₂O, fosfato de α-tricalcio (α-TCP) α-Ca₃(PO₄)₂, fosfato de β-tricalcio (β -TCP) β-Ca₃(PO₄)₂, fosfato de calcio amorfo (ACP) Ca_x(PO₄)_y * nH₂O, hidroxiapatita deficiente en calcio (CDHA) Ca_{10-x}(HPO₄)_x(PO₄)_{6-x}(OH)_{2-2x} (0<x<1), hidroxiapatita (HA) Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂, o fosfato de tetracalcio (TTCP) Ca₄(PO₄)₂O, o una mezcla de diferentes fosfatos de calcio. En una realización, las partículas o tienen un grado de cristalinidad del 40 % o más, por ejemplo, 40-60 %, 60 % o más, 80 % o más o 90 % o más, o son cristales. Se espera que un grado de cristalinidad más alto haga más duradero el efecto sobre la blancura de los dientes. En toda la invención, el fosfato de calcio preferentemente es hidroxiapatita. La hidroxiapatita puede ser hidroxiapatita sustituida, por ejemplo, hidroxiapatita de carbonato e hidroxiapatita de carbonato de cinc, o fosfato de calcio puro, preferentemente, en forma cristalina. En el contexto de la invención, referencia a fosfato de calcio o hidroxiapatita incluye referencia a fosfatos de calcio derivatizados o hidroxiapatitas de este tipo, a menos que se mencione lo contrario. Por supuesto, el fosfato de calcio o hidroxiapatita pueden también consistir en CaPO₄ (y por supuesto el agua cristalina según convenga para la forma cristalina respectiva) solo. El mineral también puede ser un biovidrio (que comprende silicatos de calcio ácidos solubles en agua), caolín (Al₂Si₂O₅(OH)₄) o TiO₂ en sus diferentes formas cristalinas.
- 15 **[0025]** Las partículas de hidroxiapatita pueden obtenerse según los procedimientos descritos, por ejemplo, en Roveri, Battistelli et al., 2009, documentos EP 1 762 215 A1, US 20050037948 A1, US 20080075675 A1, US 20100247589 A1, US 20100297203 A1, WO 2007/137606 A1, o WO 2013/068020 A1. Preferentemente, la hidroxiapatita es obtenible según el documento WO 2007/137606 A1 y puede ser comercialmente obtenida de Budenheim, Budenheim, Alemania.
- 20 **[0026]** El tamaño de las partículas minerales preferentemente se mide por granulometría, por ejemplo, con un analizador de la distribución del tamaño de partícula de dispersión de la luz (tal como LA-950, Horiba, Kioto, Japón). La forma de los cristales preferentemente es forma de aguja, pero también puede ser forma de varilla o acicular.
- 25 **[0027]** El tamaño de las partículas es 10 nm - 50 μm, preferentemente, 0,1 μm - 25 μm, más preferentemente 1-25 μm, 4-20 μm o 5-15 μm, 8,12 μm o aproximadamente 10 μm. En una realización, el tamaño es 10-1200 nm. En el contexto de la invención, esto significa que al menos el 80 %, preferentemente, al menos el 90 % de las partículas, al menos el 95 % o el 100 % de las partículas tienen el tamaño respectivo.
- 30 **[0028]** En una realización, el 30-100 % o el 50-90 % de las partículas tienen un tamaño de 200-600 nm. Este tamaño se seleccionó para los experimentos ya que se corresponde con la longitud de onda de luz UV o luz visible, que desempeña una función importante en el aspecto blanco de los dientes. En el contexto de la invención, «aproximadamente» significa +/- 10 %, preferentemente, +/- 5 %.
- 35 **[0029]** En una realización, las partículas tienen una mezcla de diferentes tamaños, que pueden proporcionar un efecto blanqueante todavía más intenso. En particular, por ejemplo, el 30-70 % de las partículas pueden tener un tamaño de 200-400 nm, el 30-70 % de las partículas tienen un tamaño de 400-600 nm, y, opcionalmente, el 30-70 % de las partículas tienen un tamaño de 10-200 nm. Alternativamente, por ejemplo, el 30-70 % de las partículas pueden tener un tamaño de aproximadamente 10-15 μm, aproximadamente el 30-70 % de las partículas tienen un tamaño de aproximadamente 4-10 μm y, opcionalmente, aproximadamente el 10-40 % de las partículas tienen un tamaño de 0,1-4 μm (todos con referencia al % en peso).
- 40 **[0030]** En una realización preferida, la proteína es un péptido de auto-ensamblaje, y el fluoróforo es un resto de aminoácido del péptido de auto-ensamblaje, preferentemente, Trp, y las partículas, que preferentemente son partículas de hidroxiapatita, tienen un tamaño de 1-25 μm, preferentemente, 4-20 μm.
- 45 **[0031]** El producto de cuidado dental está seleccionado del grupo que comprende pasta de dientes (dentífrico), pasta profiláctica, polvo para los dientes, pasta para pulir los dientes, gel para los dientes, chicle, caramelo, pastilla para chupar, enjuague bucal, tira de blanqueamiento, gel para pintar, barniz, carilla, y tubo, jeringa o cubeta dental que comprende un gel o pasta, o un gel o pasta recubierto sobre un soporte de aplicación tal como hilo dental o un cepillo de dientes (uno manual, eléctrico, sónico, una combinación de los mismos o cepillo de dientes ultrasónico). La pasta de dientes puede ser una pasta de dientes para un cepillo de dientes convencional, pero también puede ser una pasta de dientes para un cepillo de dientes ultrasónico. En una realización, el producto de cuidado dental no es un líquido, sino una pasta o gel, lo más preferentemente, es una pasta de dientes o un gel para los dientes que comprende 0,5-40 % en peso de dichas partículas minerales y 0,02-1 % en peso, preferentemente, 0,05-0,5 % en peso, de dicha matriz orgánica, preferentemente, matriz de proteína. Un gel es una red coloidal no fluida o red de polímero que se expande a través de su volumen completo por un fluido. En el caso de un hidrogel, el fluido es agua. A diferencia de un líquido, un gel tiene una tensión de fluencia finita, normalmente bastante pequeña.
- 50
- 55

[0032] El producto de cuidado dental puede comprender además uno o más componentes típicos del producto de cuidado dental respectivo. Tales componentes típicos pueden ser:

- 5 - agentes abrasivos tales como carbonatos, fosfatos, silicatos, acrilatos, alúmina,
- agentes de suspensión tales como glicerina, polietilenglicoles (PEG), sorbitol, xilitol,
- aglutinantes tales como celulosa y derivados de la misma, carragenina, parafina, xilosa,
- detergentes tales como aceite de ricino hidrogenado, laurilsulfato de sodio,
- aroma tal como caramelo, vainillina, mentol,
- 10 - agente conservante tal como etanol, benzoato de sodio,
- agentes colorantes tales como Solvent Red, Acid Blue 3,
- agentes activos tales como fluoruros, preferentemente, en forma de aminas terciarias, tales como fluoruro de amina o fluoruro orgánico tal como monofluorofosfato de sodio, nitrato de potasio y/u oxalato.

15 **[0033]** En una realización de la invención, el producto es una pasta de dientes que comprende todos o los principales componentes de Curodont™ Repair (es decir, el oligopéptido 104 (SEQ ID NO: 1) y un agente de carga) o, preferentemente, de Curodont™ Protect (ambos disponibles de Credentis AG, Suiza) y partículas minerales añadidas, en particular, fosfato de calcio, preferentemente, partículas de hidroxiapatita y/u otra forma cristalina, lo más preferentemente, hidroxiapatita. Así, los componentes pueden ser, por ejemplo, partículas de hidroxiapatita y/o

20 fosfato de calcio en otra forma cristalina, preferentemente, hidroxiapatita, y Curodont™ Protect, es decir, hidrolizado de almidón hidrogenado, agua, sílice hidratada, PEG-8; goma de celulosa, monofluorofosfato de sodio, aroma, sacarina sódica, ácido cítrico, hidróxido sódico, fosfato de dicalcio, oligopéptido-104, glicerofosfato de calcio, cloruro sódico, sulfato de sodio, limoneno, cinamal y CI 42090.

25 **[0034]** En una realización, el producto es una pasta de dientes que comprende aproximadamente el 50 % de Curodont™ Protect, aproximadamente el 25 % de las partículas de hidroxiapatita y aproximadamente el 25 % de agua.

[0035] La presente invención también se refiere al uso cosmético del producto de cuidado dental de la

30 invención para el blanqueamiento de los dientes. También se describe un procedimiento de blanqueamiento de los dientes por motivos cosméticos, que comprende administrar el producto de cuidado dental de la invención a un diente. En el contexto de la invención, a menos que se mencione explícitamente o se claro del contexto, «un» no se limita al singular, sino que también pueden significar «uno o más». Por ejemplo, referencia a «un diente» incluye la opción de que se designe más de un diente, en particular, todos los dientes de una persona. El producto de cuidado

35 dental de la invención también puede usarse para el blanqueamiento de coronas, implantes, materiales de empaste y otras prótesis orales.

[0036] En el procedimiento de la invención, la composición se administra preferentemente una, dos o tres veces al día en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o más días, en una realización, diariamente. También puede administrarse menos

40 frecuentemente, por ejemplo, una vez a la semana o una vez al mes. La frecuencia de administración es fuertemente dependiente del efecto blanqueante deseado por el usuario, además de la cantidad de abrasión mecánica a la que se someten los dientes. Esto incluye administración durante toda la vida, preferentemente empezando después de que hayan salido los dientes permanentes, en particular, después de que se haya observado la alteración del color de un diente. Administración significa que un diente, o, preferentemente, todos los

45 dientes de una persona, se ponen en contacto con el producto de cuidado dental en la forma en que normalmente se usa este tipo respectivo de producto. Por ejemplo, una pasta de dientes normalmente se usa para cepillar los dientes durante un tiempo de 1-5 minutos, en particular, aproximadamente 2-3 minutos.

[0037] Como el producto de cuidado dental de la invención no conduce a los efectos secundarios no

50 deseados de los productos de decoloración que comprenden peróxidos, pueden usarse diariamente durante todos los ciclos de cuidado dental sin peligro para los dientes o las encías. Como el producto de cuidado dental puede potenciar además la remineralización de los dientes, reducir la sensibilidad de los dientes y prevenir la caries, y puede incluso usarse para tratar lesiones incipientes, no se requiere producto de cuidado dental adicional. Adicionalmente, el producto puede usarse para inhibir la desmineralización de los dientes. En particular, el dentífrico

55 o pasta de dientes de la invención puede usarse para cada cepillado de los dientes.

[0038] Alternativamente, puede usarse además de o alternativamente con un dentífrico diferente, por ejemplo, una pasta de dientes que contiene fluoruro alternativa. Por ejemplo, una pasta de dientes que contiene fluoruro alternativa puede usarse por las mañanas, y la pasta de dientes de la invención puede usarse por la noche

después de la última comida del día. El producto de cuidado dental también puede usarse después del cuidado dental normal, por ejemplo, por la noche después de cepillar los dientes.

5 **[0039]** La presente invención también proporciona el producto de cuidado dental de la invención para su uso en el tratamiento de un diente sensible y/o para la prevención o tratamiento de caries. También se describe un procedimiento de tratamiento de un diente sensible y/o para prevenir y /o tratar caries y/o blanqueamiento de los dientes que comprende administrar una cantidad eficaz del producto de cuidado dental de la invención a un diente o a los dientes.

10 **[0040]** Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención.

Levendas:

[0041]

15

Fig. 1 (A) Imagen de microscopía electrónica de la superficie de los dientes tratada con la mezcla de matriz de P11-4 y suspensión de partículas de hidroxiapatita. La superficie de los dientes muestra partículas fuertemente unidas. (B) Imagen de microscopía electrónica de la superficie de los dientes tratada solo con la suspensión de partículas de hidroxiapatita en agua. La superficie muestra el posicionamiento irregular de las partículas sobre la superficie.

20 **Fig. 2** Evaluación fotográfica del efecto blanqueante de diferentes partículas de hidroxiapatita sobre placas de arcilla en ausencia (1-4) y presencia (1+-4+) de péptido de auto-ensamblaje (Curodont™ Protect), según el protocolo del Ejemplo 2. Las imágenes muestran las placas de arcilla después de cepillar con un cepillo de dientes.

EJEMPLOS

25

Ejemplo 1:

Materiales y procedimientos

30 **[0042]** Se generaron suspensiones de oligopéptido 104 (5 mg/ml) con o sin partículas de hidroxiapatita (tamaño promedio $d_{50} \leq 300$ nm (Horiba); 40-60 % de cristalinidad, 25 % en peso).

35 **[0043]** Las suspensiones se aplicaron directamente sobre una superficie de esmalte de un diente, y se lavaron los restos (10 s). El espécimen se almacenó en agua destilada durante 24 horas a 37 °C. El procedimiento se repitió 3 veces.

40 **[0044]** Se midió el color de los dientes con un espectrofotómetro dental (VITA Easychade). Las condiciones de iluminación se normalizaron con una caja negra como fondo para los dientes durante la medición. Se aplicó la punta perpendicular a la superficie de los dientes y se usaron los valores promedio L^*a^*b de tres repeticiones para las evaluaciones. La medición de color se hizo en el nivel inicial (t1= sin tratamiento), 24 horas después de la primera aplicación (t1), 24 horas después de la segunda aplicación (t3), 24 horas después de la tercera aplicación (t4).

45 **[0045]** Se expresaron los cambios medios de los valores de L^*a^*b entre diferentes mediciones en cada grupo como ΔE (según ISO 28399).

Resultados

50 **[0046]** Los resultados se proporcionan en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2

	Control (HA sola)	Prueba (HA + oligopéptido 104)
ΔE (t2-t1) - 1ª aplicación	2,3	4,6
ΔE (t3-t2) - 2ª aplicación	1,1	1,9
ΔE (t4-t3) - 3ª aplicación	1,5	0,6

[0047] El experimento muestra que, sorprendentemente, la combinación de una matriz de proteína según la invención con HA aumenta significativamente el efecto blanqueante observado tras la aplicación de HA sola.

Ejemplo 2:

Protocolo de prueba

5

[0048]

1. Una placa cerámica hecha de arcilla se divide en cuatro compartimentos usando pintauñas incoloro. Todas las sustancias químicas se pesan y se combinan en un tubo. El tubo se llena con agua nanopura hasta el 100 % en peso. Si se usa gelatina, la suspensión se calienta en un baño de agua a 80 °C durante 5 minutos. Después, la suspensión se mezcla por una mezcladora de vórtex. La suspensión esta lista para ser aplicada a la placa cerámica; esto se hace en dos etapas de pipeta por un volumen de 50 µl. Entre las dos etapas de pipeta se hace un descanso de 10 minutos. La placa cerámica se seca durante aproximadamente 3 horas.
- 15 2. La placa cerámica se incuba en agua nanopura durante 24 horas. Después de la incubación, se saca la placa cerámica y se deja secar.
3. La blancura de la placa cerámica se mide por el espectrofotómetro Vita Easys shade (Advance 4.0, SN: H26818, Vita Zahnfabrik GmbH, Bad Säckingen). Cada campo se mide tres veces y se usa el valor promedio.
- 20 4. El procedimiento descrito (1-3) se repite tres veces. Los cambios medios de los valores de L*a*b* entre diferentes mediciones en cada grupo se expresaron como ΔE, que se calculó usando el procedimiento según la norma ISO 28399:2011 (Productos para la decoloración externa de los dientes).
- 25 5. Después de tres aplicaciones, la placa cerámica se cepilla por un cepillo de dientes ultrasónico a una distancia de 0,5 cm durante 2 minutos. Los valores de Lab de la placa se miden otra vez, como se ha descrito anteriormente.

Materiales probados

- 30 **[0049]** Se probaron diferentes composiciones según la invención y el estado de la técnica según el protocolo de prueba descrito anteriormente. % se refiere a % en p/p. Se añade agua hasta el 100 %. Curodont Protect™ comprende 1 mg/g de oligopéptido 104.

35 **Tabla 3A: Composiciones que comprenden diferentes partículas de HA con o sin péptido de auto-ensamblaje/Curodont Protect™**

N.º	Polvo	% [p]	PS [µm]	% de agua [p]	% de Curodont Protect™ [p]	SAP [p/p]
1	β-TCP sinterizado CAMCERAM 2	0,4	20	99,6	-	
2	α-TCP sinterizado CAMCERAM 2	0,4	20	99,6	-	
3	50 % de HA+ 50 % de β-TCP	0,4	25/32	99,6	-	
4	40 % de HA + 60 % de β-TCP	0,4	25/32	99,6	-	
1+	β-TCP sinterizado CAMCERAM 2	0,4	20	92,9	6,7	6,7*10 ⁻³
2+	α-TCP sinterizado CAMCERAM 2	0,4	20	92,9	6,7	6,7*10 ⁻³
3+	50 % de HA + 50 % de β-TCP	0,4	25/32	92,9	6,7	6,7*10 ⁻³
4+	40 % de HA + 60 % de β-TCP	0,4	25/32	92,9	6,7	6,7*10 ⁻³

Tabla 3B: Efecto blanqueante de diferentes partículas de HA con o sin péptido de auto-ensamblaje/Curodont Protect™. ΔE se refiere a cambios con respecto al nivel inicial

N.º	ΔE 24 h después de la 1ª aplicación*	ΔE 24 h después de la 2ª aplicación*	ΔE 24 h después de la 3ª aplicación*	ΔE 24 h después del cepillado de los dientes*
1	1,8	4,2	3,4	3,0
2	1,0	3,4	2,0	1,7
3	1,8	4,3	3,0	3,0
4	2,1	3,7	2,5	3,5
1+	4,8	12,3	8,0	7,8
2+	5,8	11,1	8,1	7,4
3+	4,6	5,8	7,3	6,6
4+	3,6	5,2	6,2	6,8

*corregido por el nivel inicial

Tabla 4A: Composiciones que comprenden diferentes cantidades de HA

N.º	Polvo	% [p]	PS [µm]	% TWEEN [p]	de % de Curodont Protect [p]	% de glicerol [p]	% de gelatina [p]	% de PEG [p]
NF1**	HA calcinada en bruto 900 °C/3 h	0,5	<10	0,1	2	27	0,5	30
NF2**	HA calcinada en bruto 900 °C/3 h	1	<10	0,1	2	27	0,5	30
NF3**	HA calcinada en bruto 900 °C/3 h	2	<10	0,1	2	27	0,5	30

Tabla 4B: Efecto blanqueante de las composiciones que comprenden diferentes cantidades de HA

N.º	ΔE 24 h después de la 1ª aplicación*	ΔE 24 h después de la 2ª aplicación*	ΔE 24 h después de la 3ª aplicación*	ΔE 24 h después del cepillado de los dientes*
NF1	1,5	5,8	5,8	4,4
NF2	1,8	7,8	8,6	6,6
NF3	4,0	7,8	7,8	7,6

* corregido por el nivel inicial

- 5 **[0050]** El experimento demuestra que diferentes cantidades de HA, junto con el péptido de auto-ensamblaje, tienen un efecto blanqueante, que mejora con una cantidad más alta de HA.

Tabla 5A: Composiciones comparativas del estado de la técnica

31JP	composición según el Ejemplo 31 del documento JP2008/081424 8 % de lactoferrina, 2 % de hidrolizado de lactoferrina, 43 % de glicerol, 23,5 % de polietilenglicol (PEG), 15 % de ácido silícico anhídrido 5 % de hidroxiapatita 10 µm 3 % de metilcelulosa sódica 0,3 % de laurilsulfato de sodio
10JP	composición según el Ejemplo 10 del documento JPH115722 (enjuague bucal) 1 % de hidroxiapatita 1 µm 2 % de ácido ascórbico 1 % de ascorbato de sodio 0,5 % de colágeno 0,5 % de producto de descomposición de gelatina/colágeno 10 % de glicerol 1 % de etanol

Tabla 5B: Efecto blanqueante de las composiciones según el estado de la técnica

N.º	ΔE 24 h después de 1ª aplicación*	ΔE 24 h después de 2ª aplicación*	ΔE 24 h después de 3ª aplicación*	ΔE 24 h después del cepillado de los dientes*
31JP	0,7	3,0	2,3	1,2
10JP	3,3	1,0	2,2	2,5

* corregido por el nivel inicial

- 15 **[0051]** La comparación con las composiciones del estado de la técnica muestra que las composiciones de la presente invención son sorprendentemente mucho más adecuadas para el blanqueamiento de los dientes. En particular, debe observarse que después de la aplicación, la composición 31JP formó una corteza gruesa, que, por sí misma, flotó durante la incubación de 24 horas en agua. La composición 10JP viró a un color amarillo.

Ejemplo 3:

- 20 **[0052]** Se llevó a cabo un estudio cosmético no controlado monocéntrico con 40 voluntarios que deseaban dientes más claros / más blancos. El objetivo primario del estudio era la evaluación del efecto blanqueante del producto evaluado *in vivo*, usando un espectrómetro dental (VITA Easyshade). Los objetivos secundarios fueron

a) evaluación de la seguridad y tolerabilidad del producto,

- b) identificación y verificación de la frecuencia de aplicación del producto,
- c) evaluación de la durabilidad del efecto blanqueante,
- d) evaluación de un efecto adicional de aplicación repetida.

5 **[0053]** Todos los sujetos tuvieron entre 18 y 75 años. Al menos un diente tenía que alcanzar un nivel de brillo de ≥ 15 con VITA Easyshade. Los sujetos tenían incisivos y caninos sanos de la mandíbula superior, es decir, libres de caries bucales, sin erosión, sin restauraciones parciales (dichos criterios se aplicaron para al menos un diente que tenía que alcanzar el nivel de brillo de ≥ 15 con VITA Easyshade). Los sujetos tenían además que entender todos los procedimientos y ser capaces y desear seguir las instrucciones, tenían que estar de acuerdo con
 10 todas las mediciones y controles, y tenían que firmar una declaración correspondiente antes del comienzo del estudio. Se excluyeron los sujetos con sensibilidad general al azúcar, mala higiene oral, fluorosis en los dientes estudiados, o sujetos que participaron en otro estudio clínico o realizaron decoloración durante el estudio.

[0054] El producto probado consistió en 50 % de Curodont Protect™ (que comprende 1 mg de Oligopéptido
 15 104/g de Curodont Protect™, por consiguiente, el producto contuvo 0,5 mg/g de Oligopéptido 104, es decir, 0,05 % del péptido de auto-ensamblaje), 25 % de hidroxilapatita ($d_{50} \leq 300$ nm (Horiba)) y 25 % de agua).

[0055] En el día 0, en una cirugía dental, el dentista o un miembro del equipo de estudio aplicó el producto a los dientes con una cubeta dental para la mandíbula superior e inferior, respectivamente. Después de 5-10 min, el
 20 sujeto escupió el producto y se lavó sus dientes con agua. En los días 1-7, una vez al día, por la noche después del cuidado dental regular, el sujeto se cepilló los dientes frontales durante 1-2 minutos con el producto. Durante el tiempo del estudio, se le pidió a los sujetos que limpiaran sus dientes 2-3 veces al día, como es usual, usando una pasta de dientes fluorada, Candida fresh®, y un cepillo de dientes eléctrico (Sonicare®).

25 **[0056]** Se registró el brillo del al menos un diente evaluado con el espectrómetro dental antes y después del primer tratamiento (DOT), en el día 1 (antes del contacto con el producto en ese día), en el día 7 (D7) (antes del contacto con el producto en ese día) y en el día 30 (D30). Los cambios medios de los valores de L^*a^*b entre diferentes mediciones en cada grupo se expresaron como ΔE (según ISO 28399). Los resultados se muestran en la
 30 Tabla 3 a continuación.

Tabla 6: Efectos *in vivo* del blanqueamiento de los dientes según la invención. La tabla proporciona valores de ΔE en referencia a la medición antes del tratamiento, es decir, todos los valores están corregidos por el nivel inicial.

Sujeto	D0T	D1	D7	D30
1	1,52	6,64	2,68	6,71
2	1,21	2,08	4,41	4,01
3	2,08	4,88	5,49	6,24
4	2,25	5,14	5,36	3,90
5	2,16	2,32	2,92	6,36
6	2,05	1,86	5,70	5,17
7	2,30	2,66	3,17	5,17
8	1,87	5,25	7,13	5,51
9	3,11	3,21	6,57	4,84
10	1,59	2,02	4,37	4,88
11	3,48	2,95	4,24	3,44
12	1,41	1,36	5,39	1,38
13	2,40	9,91	2,91	2,54
14	1,09	2,84	2,89	2,75
15	1,46	3,04	2,81	2,54
16	2,52	2,22	2,45	2,28
17	3,23	1,96	2,08	1,81
18	3,56	2,20	4,77	3,16
19	1,45	2,52	1,85	1,63
20	1,42	2,09	1,26	1,76
21	2,33	1,13	2,88	6,75
22	2,90	6,07	2,46	5,70
23	2,60	6,74	1,83	7,18
24	3,50	3,52	4,43	3,31
25	3,18	4,00	3,83	4,79

Sujeto	D0T	D1	D7	D30
26	3,57	4,09	5,45	5,10
27	5,94	2,99	3,92	**
28	3,55	2,60	3,05	3,81
29	4,50	4,68	4,23	3,19
30	3,77	3,00	5,61	1,92
31	3,10	2,49	6,69	2,87
32	3,75	1,98	6,85	2,37
33	1,77	2,73	4,63	3,72
34	3,04	2,93	5,00	2,75
35	2,79	2,96	3,90	2,72
36	3,04	2,16	4,20	2,93
37	2,65	3,59	3,52	3,04
38	1,94	4,40	4,03	5,60
39	1,69	1,69	4,22	5,28
40	2,67	1,85	1,94	2,25
Media	2,61	3,32	4,03	3,88

**abandono, por tanto datos no disponibles

[0057] El estudio muestra claramente que el blanqueamiento significativo en el color de los dientes se obtuvo por el producto de la invención. Ya después de la primera aplicación, ocurrió blanqueamiento visual de los dientes ($\Delta E > 3$) para muchos de los pacientes. En promedio, se observó un efecto blanqueante visual después de D1.

5 Ocurrió mejora adicional después de una semana de tratamiento diario en casa. Digno de mención, el efecto blanqueante del tratamiento ocurrió para todos los pacientes, con grado variable. Incluso después de 30 días, el efecto blanqueante fue todavía detectable para la mayoría de los sujetos.

[0058] Digno de mención, la mayoría de los pacientes no tuvieron alteraciones del color homogéneas o amarilleamiento de los dientes. Los efectos de la composición de la invención sobre los dientes individuales con color más oscuro previo fueron más pronunciados que los efectos observados en los valores medios.

[0059] El grado medio de blanqueamiento de los dientes es comparable a los procedimientos de decoloración química del estado de la técnica (por ejemplo, que conducen a ΔE de

15

- ΔE inferior a 4 para la decoloración en casa,

- ΔE de aproximadamente 2,4-5,7 después de 7 días, o 2,9-5,5 después de 14 días para tiras de blanqueamiento,

- y hasta ΔE 12 para decoloraciones profesionales (solo uso en el consultorio) (Gerlach et al., 2002; Demarco et al., 2009; Delfino et al., 2009.)

20

[0060] Sin embargo, el producto de cuidado dental y procedimiento de la invención tiene ventajas significativas con respecto a la decoloración química con respecto a efectos no deseados tales como erosión de los dientes, elevada sensibilidad de los dientes, etc.

25 **Bibliografía**

[0061]

Dabanoglu et al., 2009, Am J Dent 22:23-29.

30 Dahl et al., 2003, Crit Rev Oral Biol Med 14(4):292-304.

Delfino et al., 2009, J Appl. Oral Sci 17(4):284-8.

Demarco et al., 2009. Braz Oral Res. 23 Suppl 1:64-70.

Gerlach et al., 2002. Am J Dent. 15 Spec No:7A-12A.

Jiang et al., 2008, J Dent 36(11): 907-914.

35 Jin et al., 2013, Eur J Oral Sci 121: 382-388.

Lim et al., 2009, Biomed Mater 4(2): 025017.

Mohd et al., 2007, Biomed Mater Eng 17(2): 69-75.

Niwa et al. J Mater Sci Mater Med 2001; 12: 277-281.

Raoufi, S. and D. Birkhed (2010). Int Dent J60(6): 419-423.

40 Roveri, Battistelli et al., 2009, J Nanomaterial, special issue, Artículo ID 746383

Documentos EP 1 762 215 A1, EP 2 327 428 A2

Documentos US 20050037948 A1, US 20080075675 A1, US 2008199431 A1, US 20100247589 A1,
US 20100297203 A1, US 2010/0247457 A1

Documento US 6,548,630

Documentos WO 2004/007532 A1, WO 2006/073889 A2, WO 2007/000979 A1, WO 2006/047315 A2,
5 WO 2007/137606 A1, WO 2008/113030 A2, WO 2009/026729 A1, WO 2010/041636 A1, WO 2010/103887 A1,
WO 2013/068020 A1, WO2010/019651 A1

Documentos JP2008/081424, JPH115722

Documentos JPH115722, JP2008/081424, JP 2007/0176862, JP 2001/131041, CN101385856

10 LISTADO DE SECUENCIAS

[0062]

<110> credentis ag

15

<120> Producto de cuidado dental para el blanqueamiento de los dientes

<130> CRE15292PCT

20 <140> Nueva solicitud de patente internacional

<150> EP 13 185 928.2

<151> 25 de septiembre de 2013

25 <150> EP 14 180 365.0

<151> 8 de agosto de 2014

<160> 19

30 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> péptido de auto-ensamblaje

40 <400> 1

Gln	Gln	Arg	Phe	Glu	Trp	Glu	Phe	Glu	Gln	Gln
1				5					10	

<210> 2

45 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> péptido de auto-ensamblaje

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

55 <223> Orn

<220>

<221> MOD_RES

ES 2 669 548 T3

<222> (5)..(5)
<223> Orn

<220>
5 <221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Orn

<400> 2
10

Gln Gln Xaa Phe Xaa Trp Xaa Phe Gln Gln Gln
1 5 10

<210> 3
<211> 11
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> péptido de auto-ensamblaje
20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Orn
25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Orn
30

<400> 3

Gln Gln Arg Phe Xaa Trp Xaa Phe Glu Gln Gln
1 5 10

35 <210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> péptido de auto-ensamblaje

<400> 4

45 Gln Gln Arg Phe Gln Trp Gln Phe Glu Gln Gln
1 5 10

<210> 5
<211> 11
<212> PRT
50 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> péptido de auto-ensamblaje

55 <400> 5

ES 2 669 548 T3

Gln Gln Glu Phe Glu Trp Glu Phe Glu Gln Gln
 1 5 10

- <210> 6
- <211> 10
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> péptido de auto-ensamblaje
- 10 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (3)..(3)
- <223> Orn
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (5)..(5)
- <223> Orn
- 20 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (7)..(7)
- <223> Orn
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (9)..(9)
- <223> Orn
- 30 <400> 6

Gln Gln Xaa Phe Xaa Trp Xaa Phe Xaa Gln
 1 5 10

- 35 <210> 7
- <211> 11
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 40 <220>
- <223> péptido de auto-ensamblaje
- <400> 7

Glu Gln Glu Phe Glu Trp Glu Phe Glu Gln Glu
 1 5 10

- 45 <210> 8
- <211> 11
- <212> PRT
- 50 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> péptido de auto-ensamblaje
- 55 <400> 8

ES 2 669 548 T3

Gln Gln Glu Phe Glu Trp Glu Phe Glu Gln Gln
 1 5 10

- <210> 9
- <211> 11
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> péptido de auto-ensamblaje
- 10 <400> 9

Glu Ser Glu Phe Glu Trp Glu Phe Glu Ser Glu
 1 5 10

- 15 <210> 10
- <211> 11
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
- <223> péptido de auto-ensamblaje

- <220>
- <221> MOD_RES
- 25 <222> (3)..(3)
- <223> Orn

- <220>
- <221> MOD_RES
- 30 <222> (5)..(5)
- <223> Orn

- <220>
- <221> MOD_RES
- 35 <222> (7)..(7)
- <223> Orn

- <220>
- <221> MOD_RES
- 40 <222> (9)..(9)
- <223> Orn

<400> 10

Gln Gln Xaa Phe Xaa Trp Xaa Phe Xaa Gln Gln
 1 5 10

- 45 <210> 11
- <211> 11
- <212> PRT
- 50 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> péptido de auto-ensamblaje

- 55 <220>
- <221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> Orn

<220>
5 <221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Orn

<220>
10 <221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Orn

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Orn

<220>
20 <221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Orn

<220>
25 <221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Orn

<400> 11
30

Xaa	Gln	Xaa	Phe	Xaa	Trp	Xaa	Phe	Xaa	Gln	Xaa
1				5					10	

<210> 12
<211> 11
35 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
40 <223> péptido de auto-ensamblaje

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Orn

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Orn

50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Orn

55 <220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Orn

ES 2 669 548 T3

<400> 12

Ser Ser Xaa Phe Xaa Trp Xaa Phe Xaa Ser Ser
1 5 10

5

<210> 13
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> péptido de auto-ensamblaje

<400> 13

15

Ser Ser Arg Phe Glu Trp Glu Phe Glu Ser Ser
1 5 10

<210> 14
<211> 11

20

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> péptido de auto-ensamblaje

25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Orn

30

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Orn

35

<400> 14

Ser Ser Arg Phe Xaa Trp Xaa Phe Glu Ser Ser
1 5 10

40

<210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45

<220>
<223> péptido de auto-ensamblaje

<220>
<221> MOD_RES

50

<222> (3)..(3)
<223> Orn

<220>
<221> MOD_RES

55

<222> (5)..(5)
<223> Orn

ES 2 669 548 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 5 <223> Orn

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 10 <223> Orn

 <400> 15

	Gln	Gln	Xaa	Phe	Xaa	Trp	Xaa	Phe	Xaa	Gln	Gln
	1				5					10	

 15 <210> 16
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> péptido de auto-ensamblaje

 <400> 16
 25

	Asn	Asn	Arg	Phe	Glu	Trp	Glu	Phe	Glu	Asn	Asn
	1				5					10	

 <210> 17
 <211> 11
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> péptido de auto-ensamblaje
 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Orn
 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Orn
 45 <400> 17

	Asn	Asn	Arg	Phe	Xaa	Trp	Xaa	Phe	Glu	Asn	Asn
	1				5					10	

 50 <210> 18
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> péptido de auto-ensamblaje

ES 2 669 548 T3

<400> 18

Thr Thr Arg Phe Glu Trp Glu Phe Glu Thr Thr
1 5 10

5

<210> 19

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> péptido de auto-ensamblaje

<220>

15 <221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Orn

<220>

20 <221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Orn

<400> 19

25

Thr Thr Arg Phe Xaa Trp Xaa Phe Glu Thr Thr
1 5 10

REIVINDICACIONES

1. Producto de cuidado dental que comprende 0,4-40 % en peso de partículas minerales, teniendo las partículas un tamaño de 0,01-50 µm, y 0,001-5 % en peso de una proteína capaz de formar una matriz de proteína que es un hidrogel, en el que el producto de cuidado dental comprende un fluoróforo, en el que la proteína es un péptido de auto-ensamblaje que tiene al menos 60 % de identidad de secuencia con un péptido que consiste en cualquiera de SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19.
2. Producto de cuidado dental según la reivindicación 1, en el que dichas partículas tienen un tamaño de 1-25 µm, preferentemente, de 4-20 µm.
3. Producto de cuidado dental según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho fluoróforo es un resto de aminoácido de la proteína, preferentemente Trp, en el que preferentemente el 5 % o más de los restos de la proteína son Trp.
4. Producto de cuidado dental según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la proteína forma un hidrogel.
5. Producto de cuidado dental según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha proteína es un péptido de auto-ensamblaje que tiene al menos 60 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2.
6. Producto de cuidado dental según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha proteína es un péptido de auto-ensamblaje que comprende SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2.
7. Producto de cuidado dental según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dichas partículas minerales son partículas de fosfato de calcio, partículas de carbonato cálcico, caolín, o partículas de óxido de titanio, preferentemente, partículas de fosfato de calcio.
8. Producto de cuidado dental según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dichas partículas minerales comprenden hidroxiapatita.
9. Producto de cuidado dental según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el producto de cuidado dental está seleccionado del grupo que comprende pasta de dientes, pasta profiláctica, polvo para los dientes, pasta para pulir los dientes, gel para los dientes, chicle, caramelo, pastilla para chupar, enjuague bucal, tira de blanqueamiento, hilo dental recubierto, cepillo para los dientes recubierto, gel para pintar, barniz, carilla, y tubo, jeringa o cubeta dental que comprende un gel o pasta.
10. Producto de cuidado dental según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende 0,5-40 % en peso de dichas partículas minerales y 0,02-1 % en peso, preferentemente, 0,05 % en peso, de dicha proteína de la matriz, en el que el producto de cuidado dental es una pasta de dientes o gel, que está opcionalmente recubierta sobre hilo dental o un cepillo de dientes.
11. Producto de cuidado dental según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el 30-70 % de dichas partículas minerales tienen un tamaño de 200-600 nm.
12. Producto de cuidado dental según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el producto comprende hidrolizado de almidón hidrogenado, agua, sílice hidratada, PEG-8, goma de celulosa, monofluorofosfato de sodio, aroma, sacarina sódica, ácido cítrico, hidróxido sódico, fosfato de dicalcio, péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, glicerofosfato de calcio, cloruro sódico, sulfato de sodio, limoneno, cinamal, CI 42090 y partículas de hidroxiapatita añadidas.
13. Producto de cuidado dental de cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el blanqueamiento de los dientes.
14. El producto de cuidado dental de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en el tratamiento de un diente sensible y/o para la prevención o el tratamiento de caries.
15. Producto de cuidado dental de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en un

procedimiento cosmético de blanqueamiento de los dientes, comprendiendo dicho procedimiento administrar los productos de cuidado dental de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 a un diente, en el que la composición se administra preferentemente una, dos o tres veces al día en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o más días, preferentemente, diariamente.

5

Fig. 1a

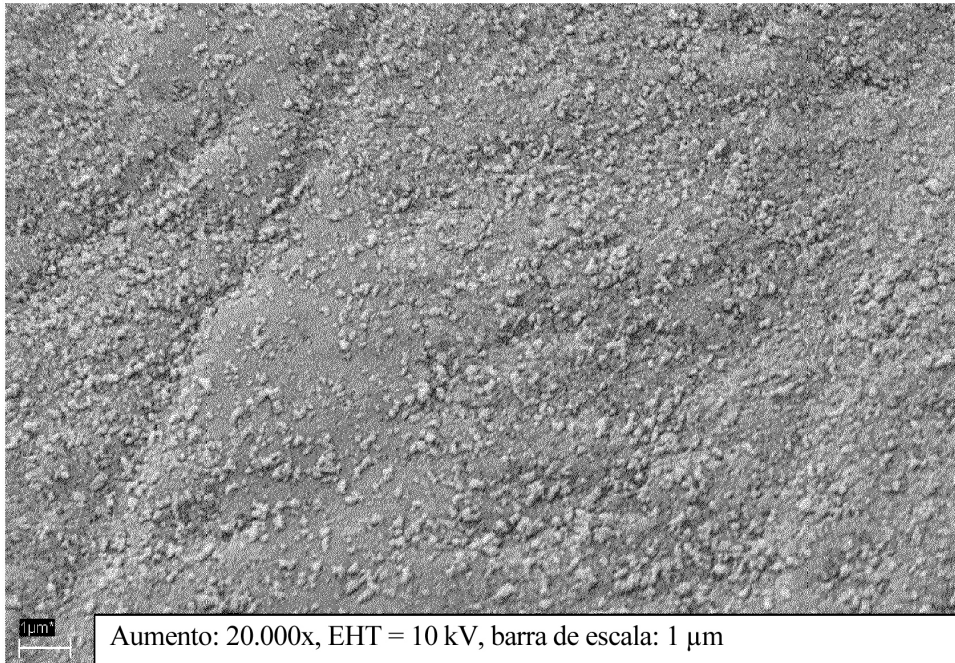


Fig. 1b

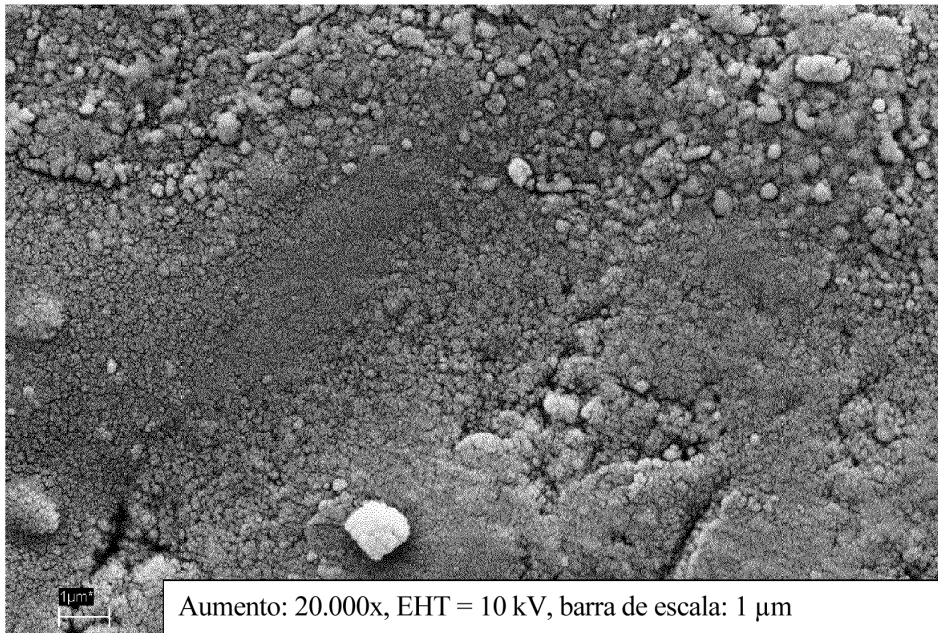


Fig. 2

