



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 288 862**

51 Int. Cl.:
A61K 6/00 (2006.01)
A61K 8/43 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00944881 .2**
86 Fecha de presentación : **23.06.2000**
87 Número de publicación de la solicitud: **1187593**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.03.2002**

54 Título: **Compuesto y método para el tratamiento de la hipersensibilidad dental.**

30 Prioridad: **23.06.1999 US 140560 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

73 Titular/es: **The Research Foundation of State
University of New York
P.O. Box 9
Albany, New York 12201-0009, US**

72 Inventor/es: **Kleinberg, Israel;
Acevedo, Ana Marie y
Chatterjee, Robi**

74 Agente: **Durán Moya, Luis Alfonso**

ES 2 288 862 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

Compuesto y método para el tratamiento de la hipersensibilidad dental.

5 Sector técnico al que pertenece la invención

La presente invención se refiere a compuestos y métodos para prevenir o tratar la hipersensibilidad dental.

Antecedentes de la invención

10

Los tres tejidos mineralizados en los dientes son el barniz, cemento y dentina. En los dientes humanos, el barniz cubre la dentina de la corona, mientras que el cemento cubre la dentina de la raíz. A su vez, la dentina comprende la pulpa del diente que proporciona a la dentina soporte bascular y neural. A diferencia del barniz y del cemento, la dentina es atravesada por numerosos túbulos. Las paredes de los túbulos están formadas por la matriz calcificada de la dentina, y el espacio del túbulo está lleno de un fluido (fluido dentinal) derivado del fluido de los tejidos de la pulpa y del suero. El mineral de la matriz está formado principalmente de sal de fosfato cálcico, hidroxiapatita, que es poco soluble para pH neutro y alcalino, y progresivamente es más soluble al hacerse más ácido el pH.

15

A causa de sus paredes rígidas, el fluido que llena las estrechas tubuladoras dentinales posibilita la transmisión de estímulos de frío, de tacto, de evaporación y osmóticos, a través de la dentina hacia la pulpa, en forma de movimiento de fluido. Este movimiento de fluido dentinal es detectado como un dolor agudo de corta duración. Este valor es provocado cuando los odontoblastos que sobresalen en los extremos pulpaes de las tubuladoras son alterados y como resultado los mecanorreceptores de las fibras del nervio de la pulpa fijados a los mismos quedan estimulados. La respuesta neural recibe habitualmente la designación de dolor dental y la dentina involucrada como dentina hipersensible.

20

La hipersensibilidad dental resulta cuando se pierde el barniz protector o el cemento que cubre la dentina. El cemento es más fácil de alterar que el barniz, porque el cemento es más delgado y es erosionado más fácilmente por los ácidos. No obstante, la alteración del cemento no puede tener lugar hasta que exista rebaje gingival y exposición de la superficie de la raíz al medio oral. Los individuos con alteraciones en el cemento y que sufren hipersensibilidad dental experimentan frecuentemente dolor cuando el área expuesta del diente establece contacto con aire frío o caliente y líquidos fríos o alimentos dulces o ácidos o por el contacto con un objeto metálico.

25

Una forma en la que tiene lugar la pérdida del cemento (y lo mismo ocurre con el esmalte) es por el proceso de una caries dental. Se producen ácidos como productos finales de la degradación bacteriana de carbohidratos fermentables, y estos ácidos disuelven la hidroxiapatita la cual, igual que la dentina y el esmalte, es el mineral de fosfato cálcico principal que comprende la mayor parte del mineral del cemento. Otra fuente es la de los alimentos ácidos que si se ingieren frecuentemente y durante periodos de tiempo prolongados, provocan desmineralización de los dientes. Entre estos alimentos se incluyen zumos de frutas y muchas bebidas, tanto alcohólicas como no alcohólicas. Otros agentes ácidos que conducen a la erosión química incluyen diferentes productos de cuidados orales personales. Entre estos se encuentran muchos de los enjuagues dentales comerciales y algunas pastas para dientes. Las pastas para dientes de tipo abrasivo y un cepillado vigoroso pueden contribuir al proceso de erosión. Otra forma en la que las tubuladuras dentinales pierden su cemento protector y recubrimiento de esmalte es por los procedimientos llevados a cabo por el dentista o higienista en el dispensario dental. Esto incluye la preparación de cavidades y coronas de dientes para empastes u otros tipos de restauración. También comprende la eliminación de cemento durante la eliminación de depósitos y planeado de la raíz por el periodontista o higienista dental.

30

35

40

45

50

55

60

65

El documento WO 97/32565 A da a conocer un compuesto oral para la reducción de caries dental comprendiendo calcio, arginina y un anión de cariostalina en una cantidad suficiente para reducir la caries dental.

El documento EP-A-0 569 666 da a conocer un compuesto que comprende un monofosfato para su utilización en la cavidad bucal. No obstante, los compuestos de arginina que se dan a conocer en dicho documento son insolubles o muy poco solubles en soluciones acuosas y el monofosfato hidrofóbico no tendría la capacidad de llenar y taponar los túbulos expuestos.

Se han hecho muchos intentos, con éxito limitado, para taponar los túbulos dentinales expuestos y reducir de esa manera o detener la capacidad de que los estímulos alcancen la pulpa y provoquen dolor. Se han probado materiales individualmente o en combinación para producir un taponamiento efectivo. El bloqueo de los túbulos por la formación de un precipitado de fosfato cálcico es un enfoque habitual. Este comprende la mezcla de una sal soluble de calcio con una sal de fosfato soluble y aplicada inmediatamente a la combinación a los túbulos abiertos. Alternativamente, se utiliza también la aplicación de una sal antes de la otra para intentar conseguir un precipitado formado dentro de los túbulos.

También se han utilizado sustancias distintas al fosfato cálcico. Por ejemplo, la patente USA N° 3.863.006 de Hodosh describe la utilización de nitrato potásico, de litio o sódico. Otro ejemplo está constituido por las partículas de oxalato cálcico de dimensiones pequeñas y grandes. La aplicación de un agente desnaturalizante de proteínas, tal como un alcohol, un tensoactivo, o una sal caotrópica, puede también taponar un túbulo dentinal expuesto, dado que existe material de proteína dentro de los tubos dentinales y la desnaturalización puede tener como resultado en algunos

casos un taponado parcial o completo de los túbulos. Otro enfoque más drástico consiste en colocar una restauración dental en el área afectada o cubrir el área con un material adhesivo. Por ejemplo, la patente N°. 5.139.768 de Friedman describe la utilización de un barniz que contiene una sal de estroncio en un polímero hidrofóbico sostenido. La adherencia sin fugas de fluido de los túbulos no es fácil de conseguir en todos los casos, porque la adherencia a una superficie húmeda es difícil de conseguir considerando que el flujo o fuga hacia afuera continuo de fluido dental de los túbulos es difícil de interrumpir, mientras se está efectuando el curado de un empaste o adhesivo.

Los intentos de tratar la sensibilidad dental por métodos distintos al taponado han comportado la despolarización de las membranas de las fibras nerviosas esenciales para la transmisión de los impulsos nerviosos. Se han utilizado ampliamente sales de potasio, especialmente nitrato potásico, para esta finalidad. Por ejemplo, las patentes USA Nos. 4.751.072 y 4.631.185 de Kim describen la utilización de bicarbonato potásico y de cloruro potásico.

Por lo tanto, sigue existiendo una aguda necesidad en este sector de composiciones y métodos para bloquear los túbulos dentinales expuestos para tratar la hipersensibilidad dental.

Existe una necesidad adicional en esta técnica en identificar compuestos y métodos que pueden conseguir bloqueo intrínseco de túbulos dentinales, por ejemplo, aprovechando la presencia de iones de calcio y fosfato en fluido dental, que potencian su capacidad en precipitar en forma de sal de fosfato cálcico y conseguir el bloqueo de los túbulos.

La presente invención proporciona de manera ventajosa estos compuestos y métodos.

Características de la invención

La presente invención da a conocer de manera ventajosa un compuesto oral que consiste esencialmente en una sal alcalina de guanidinio o una base libre y una sal cálcica y un portador oralmente aceptable, de manera que el pH de la composición está comprendido entre 7,5 y 9,5, la sal alcalina de guanidinio o base libre es altamente soluble en agua, y la sal de calcio es poco soluble en agua. En otra realización adicional, el compuesto oral carece sustancialmente de fitatos. Preferentemente, el guanidinio es arginina y la sal de calcio es carbonato cálcico.

La invención da a conocer además un compuesto en polvo que comprende, o que más particularmente consiste esencialmente en una sal de arginina (o una sal de guanidinio equivalente) y carbonato cálcico (o una sal de calcio equivalente poco soluble). Este compuesto en polvo, cuando se encuentra en contacto con una solución o emulsión de fosfato cálcico, o una masa fluida (por ejemplo, fluido dental, saliva, o fluido pulpal), células corporales, o tejidos corporales (por ejemplo, pulpa dental), da lugar a un pH comprendido entre 7,5 y 9,5. Preferentemente, el compuesto en polvo carece de fitatos.

En otro aspecto, la presente invención da a conocer un relleno de calcificación de pulpa que comprende o, más particularmente, que consiste esencialmente en una sal de arginina (o una sal equivalente de guanidinio) y carbonato cálcico (o una sal cálcica equivalente poco soluble) y un soporte de empaste, en el que el pH del compuesto está comprendido entre 7,5 y 9,5.

La presente invención da a conocer, además, métodos para el tratamiento o prevención de la sensibilidad dental, de taponado de túbulos, tratamiento de lesiones por caries, calcificación de pulpa dental expuesta, y calcificación de la base o de la totalidad de un cráter o fisura en un diente. Los métodos comprenden la administración de un compuesto que comprende una sal de arginina, o más particularmente que consiste especialmente en una sal de arginina (o guanidinio equivalente) y carbonato cálcico (o una sal cálcica equivalente poco soluble), en la que el pH del compuesto está comprendido entre 7,5 y 9,5, al área afectada.

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención dar a conocer un compuesto adecuado para calcificar las lesiones dentales.

La invención tiene como objetivo adicional un compuesto para reducir la sensibilidad dental.

Otro objetivo de la presente invención consiste en dar a conocer métodos para la calcificación de lesiones dentales, incluyendo túbulos dentinales, pulpa dental expuesta, lesiones por caries, y cavidades o fisuras.

Estos y otros objetivos de la invención han sido conseguidos, tal como se indica en los adjuntos Dibujos, Descripción Detallada de la Invención, y Ejemplos.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la titulación de fluido dental artificial con una solución de bicarbonato de arginina (ArgHCO_3).

La figura 2 muestra la titulación de fluido dental artificial con el sobrenadante de una suspensión en polvo de carbonato de arginina/carbonato cálcico.

La figura 3 muestra la titulación de fluido dental artificial con el sobrenadante de una suspensión de carbonato cálcico (CaCO_3).

La figura 4 muestra la titulación de fluido dentinal artificial con una solución de hidróxido sódico (NaOH).

5 Las figuras 5A y 5B muestran micrografías electrónicas de escaneado mostrando (A) túbulos dentales después de exposición a suspensión de un polvo de bicarbonato de arginina/ carbonato cálcico, y (B) un control antes de la exposición.

Las figuras 6A y 6B muestran micrografías electrónicas de escaneado mostrando (A) túbulos dentales después de exposición a una suspensión de polvo de carbonato cálcico, y (B) un control antes de la exposición.

10 Las figuras 7A y 7B muestran micrografías electrónicas de escaneado mostrando (A) túbulos dentales después de exposición a bicarbonato de arginina, y (B) un control antes de la exposición.

Descripción detallada de la invención

15 La presente invención ha identificado un compuesto oral a diferencia de los compuestos orales anteriormente conocidos, capaz de reducir o prevenir la hipersensibilidad dentinal. Se ha descubierto por medio de la presente invención que un compuesto oral que consiste esencialmente en bicarbonato de arginina (o equivalentes del mismo) y carbonato cálcico (o equivalentes del mismo) favorece la formación de tapones de los túbulos dentales ayudado por la combinación de calcio y fosfato en el fluido.

20 También se ha descubierto por la presente invención que una composición oral que contiene bicarbonato de arginina y carbonato cálcico favorece la formación de precipitación salivar, un complejo de carbohidrato-proteína-fosfato cálcico presente básicamente en las placas dentales, que se forma a partir de la saliva cuando las proteínas de la saliva se combinan con calcio y fosfato para reducir o prevenir la hipersensibilidad dentinal.

25 El bicarbonato de arginina y el carbonato cálcico son los componentes preferentes de las composiciones de la invención. No obstante, otros compuestos con características equivalentes o muy relacionadas pueden sustituir el bicarbonato de arginina. Otros compuestos de arginina que pueden ser utilizados incluyen, sin constituir limitación, hidróxido de arginina, carbonato de arginina, fosfato de arginina y fosfato orgánico de arginina. Si bien se puede utilizar fitato de arginina, preferentemente se evita excepto para pH elevado. El bicarbonato de arginina es una sal alcalina de carbonato de guanidinio; y otras sales de este tipo pueden ser utilizadas en sustitución de la misma. Entre otros ejemplos se incluyen los análogos de aminoguanidina y aminoguanidinio.

35 También los compuestos de calcio con solubilidades equivalentes o muy relacionadas pueden ser sustitutos del carbonato cálcico o parte del mismo. Estos incluyen fosfato monocálcico, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, fluoruro cálcico, monofluorofosfato cálcico, pirofosfato cálcico sódico, laurato cálcico y palmitato cálcico.

40 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un método de reducción o prevención de hipersensibilidad dental al facilitar a la cavidad oral un compuesto oral que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de bicarbonato de arginina y carbonato cálcico distribuidos en un vehículo oral. La cantidad de bicarbonato de arginina y de carbonato cálcico suficiente para reducir o prevenir la hipersensibilidad dentinal es una cantidad suficiente para favorecer el taponamiento dentinal. Se ha descubierto que el bicarbonato de arginina y el carbonato cálcico favorecen la formación de partículas y facilitan las mismas a la cantidad oral para el taponamiento de los túbulos dentales de los dientes. Por taponado de los túbulos dentales, los compuestos orales utilizados en el método de esta invención son capaces de reducir la hipersensibilidad dentinal. Una mezcla de bicarbonato de arginina, que es altamente soluble, con carbonato cálcico poco soluble (o fosfato cálcico) proporciona un compuesto que facilita un pH de 8,0 a 9,0 que es ideal para el taponamiento de los túbulos. El carbonato cálcico es una sal cálcica muy poco soluble que se define en esta descripción como una sal que tiene una solubilidad de 0,1 a 100 mg en 100 ml de agua a temperatura ambiente a un valor de pH próximo o superior a 5, y especialmente por encima de pH neutro.

50 El bicarbonato de arginina y el carbonato cálcico son muy apropiados para favorecer el taponamiento dentinal por una serie de razones. En primer lugar, son neutralizadores eficaces de ácido, especialmente puesto que pueden liberar dióxido de carbono y pueden producir hidróxido de arginina (base libre de arginina) e hidróxido cálcico, respectivamente, cuando establecen contacto con el ácido; por esta razón y por ser sales alcalinas se tiene el resultado de una elevación rápida y sustancial del pH que es especialmente favorable para la formación de depósitos.

55 Una segunda razón es que el carbonato cálcico es muy poco soluble por encima de un valor neutro pero es progresivamente más soluble al hacerse ácido el pH. Esta conducta es similar a la del fosfato cálcico en los tejidos minerales de los dientes, posibilitando por lo tanto que el carbonato cálcico proporcione una reserva renovable de calcio para reducir o prevenir la erosión del cemento y de la dentina.

60 Una tercera razón es que el bicarbonato de arginina tiene sorprendentemente características adhesivas particularmente útiles para un pH comprendido entre 7,5 y 9,5, preferentemente entre 8 y 9 ó 9,5. Junto con la escasa solubilidad del carbonato cálcico o una sal cálcica similar, la combinación de bicarbonato de arginina favorece el taponamiento de los túbulos dentales abiertos al unir partículas de carbonato cálcico y su fijación a las paredes de los túbulos y a la superficie de los dientes. La demostración de la eficacia del taponamiento en un modelo real de taponamiento de dentina muestra que la combinación de bicarbonato de arginina/carbonato cálcico es significativamente superior. Este medio de taponamiento de los túbulos es distinto del conocido en la técnica anterior, en el que se intenta la forma-

ción de tapones en los túbulos produciendo precipitados de fosfato cálcico a partir de soluciones ácidas de soluciones moderadamente hasta altamente solubles de sal cálcica y de fosfatos o similares.

5 La sensibilidad dentinal resultado de los ácidos generados por bacterias es realmente una etapa previa del desarrollo de una lesión de caries dental. Las bacterias que se encuentran en los extremos distales de los túbulos expuestos al ambiente oral son las mismas que las que se encuentran en la placa dental.

10 Como consecuencia, el catión bicarbonato preferente es arginina puesto que favorece el metabolismo de formación de la base y el crecimiento de bacterias arginolíticas en vez de no arginolíticas. Las primeras son más alcalogénicas y menos cariogénicas que las bacterias no arginolíticas. Este factor adicional asegura el sostenimiento de un pH elevado y una reserva de capacidad de generación alcalina dentro de los tubos dentinales y en asociación con los mismos.

15 El compuesto preferente de bicarbonato de arginina combinado con carbonato cálcico tiene una serie de efectos. Neutraliza cualquier ácido en los túbulos; asegura un pH por encima del estado neutro que llega hasta 9,0, y en una realización específica superior a este valor; proporciona los necesarios iones calcio; proporciona una sal poco soluble que tiene un reducido tamaño de partículas para facilitar el relleno y taponamiento de los túbulos dentinales; y proporciona arginina para favorecer el crecimiento de la producción alcalina por bacterias alcalogénicas para el mantenimiento de un pH alcalino. Además y de modo más importante, el bicarbonato de arginina en la gama preferente de pH de utilización se ha observado de manera inesperada que tiene características adhesivas que favorecen el taponamiento de los túbulos, importante característica teniendo en cuenta el hecho de que el flujo *in vivo* de fluido dentinal desde los tubos dentinales a presión hace difícil cualquier taponamiento.

Composiciones

25 La presente invención proporciona un compuesto oral que contiene cantidades terapéuticas de bicarbonato de arginina y de carbonato cálcico distribuidas en un vehículo oral aceptable. Los compuestos orales de la presente invención en peso pueden contener, por ejemplo, bicarbonato de arginina en una concentración comprendida entre 1 y 25% y carbonato cálcico en una concentración comprendida entre 5 y 50%. En una realización, el compuesto oral contiene además una cantidad terapéuticamente efectiva de fluoruro, por ejemplo, de 10 a 1.500 ppm. Cualesquiera ingredientes convencionales para el vehículo oral específico pueden ser añadidos además a los compuestos orales de la presente invención.

30 El pH de los compuestos orales de la presente invención está comprendido de manera general entre 7,5 y 9,5, preferentemente de 8,0 a 9,0, de manera que el bicarbonato de arginina muestra características adhesivas. El pH de los compuestos orales descritos puede ser disminuido con bicarbonato de arginina o ácido, tal como ácido clorhídrico, o se puede aumentar con hidróxido de arginina (base libre de arginina) o bases tales como hidróxido sódico o agentes tampón tales como bicarbonato sódico. Además del bicarbonato de arginina y del carbonato cálcico, los compuestos orales de la presente invención pueden contener cualquier ingrediente convencional para el vehículo oral específico que se describe en esta descripción.

40 La cantidad de carbonato cálcico y de bicarbonato de arginina suficientes para reducir o prevenir la hipersensibilidad dentinal varía con el tipo de vehículo oral utilizado para suministrar el agente terapéutico. De modo general, los vehículos orales descritos en la presente invención contienen entre 5 gramos y 50 gramos de carbonato cálcico y entre 1 gramo y 25 gramos de bicarbonato de arginina por 100 gramos de compuesto oral. En otra realización de la presente invención, los compuestos orales utilizados en el método de la presente invención contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de fluoruro. La concentración de fluoruro está comprendida en general entre 10 y 1.500 ppm. El fluoruro cálcico es una forma preferente de fluoruro porque puede ser incorporado en un tapón de un túbulo junto con carbonato cálcico principalmente como partículas, de manera que los iones de fluoruro junto con los iones de calcio pueden ser liberados lentamente a lo largo de prolongados periodos de tiempo. A pesar de su baja solubilidad el fluoruro cálcico proporciona una fuente de iones de calcio y fluoruro y la capacidad de desarrollar un tapón para túbulos menos solubles en ácido que si no existiera.

55 Entre los vehículos orales aceptables se incluye cualquier sistema de suministro oral convencional, tal como productos para cuidados dentales, productos alimenticios y chicles. Se incluyen dentro de los ejemplos para productos de cuidados dentales, por ejemplo, los dentífricos, soluciones tópicas o pastas, enjuagues dentales en forma de líquidos o pulverizaciones o emulsiones, materiales en polvo, geles o tabletas y soluciones dentales. Se incluyen entre los ejemplos de productos alimenticios que pueden contener los compuestos orales que se describen, por ejemplo, pastillas y caramelos.

60 Además de bicarbonato de arginina y carbonato cálcico, los compuestos orales descritos de acuerdo con la presente invención pueden contener cualquier ingrediente convencional para el vehículo oral específico. Por ejemplo, enjuagues líquidos pueden contener disolventes tales como agua destilada o desi y etanol; un agente edulcorante tal como sacarina, aspartame, sorbitol, manitol, y xilitol; y un agente de sabor tal como aceite de menta y aceite esencial de menta (ver Patentes U.S.A. Nos. 4.226.851 y 4.606.912). Los dentífricos pueden contener, por ejemplo, un abrasivo convencional tal como resinas, sílice, y metafosfatos insolubles de un metal alcalino en una cantidad estándar de 20% a 60% en peso; un agente de unión tal como hidroxietilcelulosa, goma xantina, y carboximetilcelulosa sódica en una cantidad estándar comprendida entre 0,5% y 5,0% en peso; un agente esponjante tal como lauril sulfato sódico, sulfonato sódico de monoglicérido de coco, y N-metil-N-palmitoil taurina sódica en una cantidad estándar comprendida

entre 0,5% y 3,0% en peso; un agente de sabor; un agente edulcorante; un agente antiséptico y otros ingredientes requeridos para el compuesto específico tal como se reconocerá por los técnicos en la materia (ver Patentes U.S.A. Nos. 4.177.258 y 4.721.614). Las tabletas y materiales en polvo pueden contener, por ejemplo, un vehículo tal como lactosa y manitol, un agente de unión tal como almidón de maíz y carboximetilcelulosa, y un desintegrador.

Un dentífrico o pasta para aplicación localizada a un lugar sensible de los dientes, tal como fracturas del cemento de una superficie de raíz expuesta oralmente, puede ser un producto más simple en su composición y aplicado con un aplicador suave. Este dentífrico o pasta puede contener o no un abrasivo convencional, agente esponjante y agentes de sabor. Lugares localizados tales como la dentina después de una preparación dental para restauración dental comportarían también composiciones más simples e incluirían cargas utilizadas en los productos de recubrimiento de la pulpa dental, productos de llenado y cementos para cavidades, y cualesquiera otros ingredientes requeridos para el compuesto por los técnicos en la materia (Craig y otros, 1989, Restorative Dental Materials, Mosby, St. Louis, pp. 189-225). Por ejemplo, óxido de zinc y eugenol a niveles de 20 y 25%, respectivamente serían apropiados para compuestos de cemento dental.

Los compuestos orales descritos pueden ser producidos añadiendo bicarbonato de arginina que tiene una concentración en peso comprendida entre 1 y 25% y carbonato cálcico que tiene una concentración en peso comprendida entre 5 y 50% a un vehículo oral aceptable utilizando técnicas convencionales. El pH del compuesto puede estar comprendido entre 7,5 y 9,5, preferentemente entre 8,0 y 9,0. La cantidad de bicarbonato de arginina y de carbonato cálcico para retrasar o impedir la hipersensibilidad dentinal es una cantidad suficiente para taponar los túbulos dentinales expuestos en los dientes en la cavidad oral al favorecer la formación de taponos dentinales. Por ejemplo, un dentífrico o pasta puede contener bicarbonato de arginina y carbonato cálcico en una concentración comprendida aproximadamente entre 1-25% y 5-50%, respectivamente. Un enjuague o emulsión dentales pueden contener también bicarbonato de arginina y carbonato cálcico en una concentración comprendida entre 1-25% y 5-50%, respectivamente.

La presente invención da a conocer además un artículo que comprende un material de envasado y los compuestos orales descritos contenidos en el interior de dicho material de envasado, de manera que dicho compuesto oral es eficaz en el retraso o prevención de la hipersensibilidad dentinal y de manera que dicho material de envasado contiene una etiqueta que indica que dicho compuesto oral es eficaz en el retraso o prevención de la hipersensibilidad dentinal. El material de envasado utilizado para contener los compuestos orales puede comprender cristal, plástico, metal o cualquier otro material inerte adecuado. Por ejemplo, un dentífrico que contiene el compuesto oral de la presente invención puede estar dispuesto en un tubo aplastable, típicamente de aluminio. Plomo recubierto o plástico o una bomba de aplastamiento o un dispensador a presión para dosificar el contenido o bien en una bolsita fracturable.

El compuesto oral de la presente invención puede ser utilizado también en una pasta profiláctica para el pulido de dientes o para el tratamiento de dientes sensibles o para prevenir el desarrollo de dientes sensibles después de la eliminación de placas, planeado de raíz o eliminación de manchas por un dentista o higienista, en un pequeño contenedor dental tal como un tubo de dimensiones tales que permite un fácil acceso de los acoplamientos rotativos realizados en los dispensarios dentales en dispositivos dentales manuales.

Métodos

La presente invención está dirigida a un método para favorecer la formación de taponamientos en los túbulos dentinales al suministrar a la cavidad oral un compuesto oral que contiene bicarbonato de arginina y carbonato cálcico. La presente invención está dirigida además a un método para favorece la formación de precipitación salival en la cavidad oral al suministrar a dicha cavidad oral un compuesto oral que contiene bicarbonato de arginina y carbonato cálcico. Además de bicarbonato de arginina y carbonato cálcico, el compuesto oral utilizado en este método puede contener cualquier ingrediente convencional para el vehículo oral específico tal como se ha indicado anteriormente. En otra realización de la presente invención los compuestos orales utilizados en este método contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de fluoruro, en general entre 10 y 1500 ppm. En una realización los compuestos orales contienen bicarbonato de arginina en una cantidad comprendida entre 1 y 25% y carbonato cálcico en una cantidad comprendida entre 5 y 50%.

Utilizaciones de los compuestos de la invención

En las aplicaciones correspondientes es deseable el taponado de túbulos con bicarbonato de arginina/carbonato cálcico para detener el flujo de fluido dentinal a efectos de posibilitar la colocación apropiada de un recubrimiento de cavidad sin fugas, un relleno dental o corona dental. La humedad producida por fugas de fluido dentinal tendrá como resultado frecuentemente un sellado defectuoso de estos dispositivos o suplementos. Esta es la razón por la que frecuentemente persiste la sensibilidad y lo hace hasta que tiene lugar un taponado natural de los túbulos o tiene lugar una patología dental y fracaso. Los compuestos en polvo de bicarbonato de arginina/carbonato cálcico dispuestos en emulsiones o pastas, son apropiados para la formación de taponamientos de túbulos y para su utilización como material de recubrimiento de cavidades. Dado que el fluido dentinal se deriva del fluido de la pulpa, el compuesto de bicarbonato de arginina/carbonato cálcico puede proporcionar a la pulpa expuesta un recubrimiento al mismo tiempo que se taponan los túbulos abiertos adyacentes.

Una aplicación correspondiente es la calcificación o mineralización de cráteres y fisuras que son lugares en los que los estímulos orales tienen acceso a los túbulos dentinales situados por debajo, dado que el esmalte en las bases

o lados está agrietado como resultado de deficiencias en la formación de los dientes o a causa de caries dental. En este caso se puede limpiar el material orgánico del cráter o fisura mediante dispositivos mecánicos y añadir compuesto de bicarbonato de arginina/carbonato cálcico antes de colocar un sellante dental u otro tipo de empaste por encima.

5

Las cavidades suficientemente profundas que alcanzan la dentina muestran sensibilidad porque frecuentemente comportan túbulos dentinales abiertos. La inserción de compuestos en polvo o pasta en las lesiones de caries taponan estos túbulos y al mismo tiempo calcifica, endurece y sella material de la caries difícil de retirar, lo que constituye una aplicación relacionada con esta invención. La calcificación de pulpas dentales expuestas puede ser conseguida igualmente. Igual que el fluido dentinal, el fluido de la pulpa (que es la fuente de fluido dentinal) contiene calcio y fosfato, de manera que puede conducir a la calcificación y sellado de la pulpa con respecto al entorno oral. Nuevamente, dado el pH alcalino y el calcio proporcionados será suficiente una emulsión o pasta que contenga bicarbonato de arginina/carbonato cálcico a la pulpa expuesta. Este producto puede ser dispuesto también en una cámara de pulpa de la que ha sido retirado el tejido de la pulpa.

15

A efectos de ilustrar adicionalmente la presente invención se llevaron a cabo los experimentos que se describen en los ejemplos siguientes. Se debe comprender que la invención no está limitada a los ejemplos específicos o a los detalles que se describen.

20 Ejemplo 1

Condiciones para la formación intrínseca de taponamiento

Ninguno de los métodos de la técnica anterior que se han descrito han utilizado compuestos que estimulen el bloqueo intrínseco de los túbulos dentinales. En este caso, la formación de un depósito utiliza el contenido de los túbulos. Al ser un fluido de tejidos, el fluido dentinal contiene iones de calcio y fosfato, lo que permite conseguir la calcificación.

25

A efectos de determinar las condiciones que favorecen la formación intrínseca del taponamiento, los inventores llevaron a cabo los siguientes experimentos. Se preparó una solución formada por los iones presentes en el fluido dentinal (que actuó como fluido dentinal artificial) y se añadieron progresivamente (con titulación) varias soluciones para determinar las condiciones y sustancias que conducen a la formación de agregados (es decir, taponamientos dentinales). La agregación fue determinada por medio de la medición de la absorbancia con un espectrofotómetro. De ello quedó evidente que para un pH de 8,5 y superior tenía lugar la agregación de los constituyentes del fluido dentinal con bicarbonato de arginina (figura 1) y fue favorecido por la adición de carbonato cálcico (figura 2). El carbonato cálcico por sí mismo no era suficiente para producir la formación de depósitos (figura 3) ni se podía inducir el depósito al aumentar el pH igual que con la adición de hidróxido sódico (figura 4) o bicarbonato sódico. Se consiguió el precipitado deseable al aumentar simultáneamente el pH con bicarbonato de arginina altamente soluble y proporcionando calcio a partir de carbonato cálcico muy poco soluble (para suplementar el calcio del fluido de los túbulos dentinales), actuando también dicho carbonato cálcico como material de relleno tal como se ha descrito anteriormente para aumentar la capacidad de conseguir el taponamiento de los túbulos. Las partículas del carbonato cálcico con dimensiones de 2 a 5 μm eran suficientemente pequeñas para entrar fácilmente en los túbulos dentinales y reducir la cantidad de precipitado necesario para producir un taponamiento más resistente y completo.

30

35

40

Un compuesto de bicarbonato de arginina, que es altamente soluble, con carbonato cálcico escasamente soluble proporciona un pH entre 8,5 y 9,0 que es muy favorable para el taponamiento de túbulos.

45

Ejemplo 2

50 *Modelo In Vivo de Taponamiento de Túbulos*

Un dispositivo desarrollado por Greenhill y Pashley (J. Dental Research, 60:686-698,1981) que posibilita la simulación de un taponamiento de túbulo dentinal *in vivo* fue utilizado para evaluar la efectividad de la invención. Se cortaron con una sierra Buhler Isomet discos de dentina con una variación de espesor de 0,6 a 0,8 mm a partir de dientes molares extraídos, libres de caries. A continuación fueron sometidos a ataque con ácido cítrico al 6% durante dos minutos para eliminar la capa de suciedad y se mantuvieron en etanol al 70% hasta su utilización. Se montó un disco en la cámara del aparato con el lado oclusal dirigido hacia arriba. El lado oclusal es determinado haciendo pasar luz a través de una rejilla de plástico por debajo de la sección y observando dicha sección con un microscopio de disección. Los túbulos aparecen separados con el lado oclusal hacia arriba a causa de la menor densidad tubular de la dentina oclusalmente (Walton y otros, J. Dental Research 55:639-642, 1976). Se determinó la conductancia hidráulica de fluido a través de los discos, tal como se describe por Greenhill y Pashley, ver cita anterior.

55

60

Se utilizó para la perfusión del disco un fluido conteniendo niveles de iones presentes en suero (manual Merck 1972). Sus concentraciones en mM fueron las siguientes: Na- 140,5, K- 4,31, Ca- 2,5, Mg- 1,0, P- 1,3. El pH de esa solución es elevado a 7,0 con hidróxido sódico. Esta solución fue filtrada a través de un filtro de 0,22 mm (Millipore corp., Marlborough, MA 01752) antes de la utilización para eliminar cualesquiera bacterias presentes. Esta solución es designada fluido dentinal iónico artificial (AIDF). Se creó presión hidrostática por un recipiente de fluido conduciendo con intermedio de un tubo capilar de vidrio al lado de la pulpa de la cámara a un nivel de 30 cm por encima de la

65

ES 2 288 862 T3

superficie del disco dispuesto horizontalmente. La distancia en la que se desplazó una burbuja de aire dispuesta en el AIDF en el tubo capilar entre esta presión estática y el lado de la pulpa del disco en un periodo de tiempo determinado se convirtió en valores de conductancia hidráulica en $\text{ml cm}^{-1} \text{min}^{-1} \text{cm H}_2\text{O}^{-1}$.

5 Se expusieron secciones a una mezcla de bicarbonato de arginina/carbonato cálcico y se realizaron varios controles del modo que se indica a continuación. En primer lugar se aplicaron 400 μl de AIDF a la cara oclusal dirigida hacia arriba de la sección y se dejó fluir AIDF a través del disco desde el lado de la pulpa durante un periodo de 5 minutos. La distancia que se desplazó la burbuja de aire en el tubo capilar sobre el lado de la pulpa de la cámara se midió de modo que los valores de desplazamiento del fluido a través del disco se pudieron calcular y convertir en valores
10 de conductancia hidráulica. Este proceso se repitió otras dos veces o hasta lograr un flujo uniforme en tres pasadas consecutivas. A continuación el AIDF fue sustituido por una emulsión de 400 μl de bicarbonato de arginina/carbonato cálcico a 1:4 y se cepilló sobre la superficie de la dentina durante dos minutos. A continuación la mezcla fue eliminada con una pipeta, lavada tres veces con 400 μl de agua desionizada y sustituida con AIDF. El AIDF se dejó pasar a través del corte de dentina y se realizaron lecturas de conductancia hidráulica en momentos determinados hasta los 90
15 minutos.

Se seleccionaron nuevas secciones de dentina y se repitió el experimento utilizando alternativamente (1) bicarbonato sódico y carbonato cálcico en la misma proporción que en la mezcla de bicarbonato de arginina/carbonato cálcico, (2) bicarbonato de arginina solo, (3) bicarbonato sódico, (4) carbonato cálcico solo o (5) agua destilada.
20

La Tabla 1 muestra los resultados. La conductancia hidráulica disminuyó al máximo con la mezcla de bicarbonato de arginina/carbonato cálcico. El carbonato cálcico, bicarbonato de arginina, agua destilada y la combinación de bicarbonato sódico y carbonato cálcico tenían efectos mucho más reducidos, en algunos casos un resultado negativo (es decir, un incremento de conductancia). El examen de los discos por microscopio electrónico de escaneado reveló
25 bloqueo sustancial de los orificios de los túbulos dentinales con la mezcla de bicarbonato de arginina/carbonato cálcico pero poco o ningún bloqueo con las otras sustancias de prueba mostradas en la tabla. El bloqueo de los túbulos dentinales se considera de gran importancia para la reducción de la hipersensibilidad dentinal.

30
TABLA 1
Reducción porcentual de la Conductancia Hidráulica

Compuestos de prueba	Minutos después de la exposición						
	0	15	30	45	60	75	90
bicarbonato de arginina + carbonato cálcico	0	13,7	23,3	28,1	30,8	34,9	35,6
bicarbonato sódico + carbonato cálcico	0	-36,1	-27,8	-31,3	-34,0	-31,3	-28,5
bicarbonato de arginina	0	11,7	15,6	14,4	14,5	16,1	16,1
bicarbonato sódico	0	-10,6	-1,0	7,2	11,5	15,9	19,7
carbonato cálcico	0	-18,5	-12,3	-5,5	-4,1	5,5	5,5
agua	0	2,0	1,0	5,6	8,1	8,1	8,1

35 Ejemplo 3 55 *Propiedades Adhesivas del Compuesto de Taponamiento*

El bicarbonato de arginina tiene propiedades adhesivas deseables para el taponamiento de túbulos dentinales. El bicarbonato de arginina es preparado a partir de arginina (base libre) por titulación de la arginina con dióxido de carbono gaseoso del modo que se indica a continuación. 7,5 g de arginina son disueltos en 50 ml de agua desionizada con un pH aproximado de 10,6. El dióxido de carbono es facilitado a presión de 13,8 kPa (2 lbs/pulg²) a partir de un cilindro de gas de tipo comercial hasta alcanzar un pH 7,2 en la solución. Este es el pH al que el dióxido de carbono ha convertido la totalidad o la mayor parte de la arginina en bicarbonato de arginina. Para el taponamiento intrínseco y formación de precipitación salival es preferente un pH entre 8 y 9. Esto se consigue por titulación de la arginina con dióxido de carbono al pH deseado entre 8 y 9 o mezclando el bicarbonato de arginina con más base libre de arginina
65 alcalina a un pH deseado entre 8 y 9. Las propiedades adhesivas del bicarbonato de arginina se conservan, así como la capacidad de producir taponamiento intrínseco y ayuda de formación de precipitación salival.

ES 2 288 862 T3

Las micrografías electrónicas de escaneado muestran la capacidad del bicarbonato de arginina con adición de carbonato cálcico para taponar túbulos dentinales abiertos (figura 5A) en comparación con el carbonato cálcico solo (figura 6A) y bicarbonato de arginina solo (figura 7A). Las muestras de control (figuras 5B, 6B, 7B) fueron fotografiadas antes de exposición al bicarbonato de arginina con adición de carbonato cálcico o cualquiera de dichos compuestos solo. Por lo tanto, si bien el carbonato cálcico es una sal cálcica poco soluble, su pequeño tamaño de partículas y su interacción con el bicarbonato de arginina hacen la combinación adecuada para el taponamiento de túbulos dentinales abiertos.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 288 862 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Compuesto oral que consiste esencialmente en una sal alcalina de guanidinio o una base libre y una sal cálcica y un portador oralmente aceptable, en el que el pH de la composición está comprendido entre 7,5 y 9,5, la base libre o sal alcalina de guanidinio es altamente soluble en agua, y la sal cálcica es poco soluble en agua.
2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el guanidinio es arginina.
- 10 3. Compuesto, según la reivindicación 2, en el que la sal de arginina es seleccionada entre el grupo que consiste en bicarbonato de arginina, hidróxido de arginina, carbonato de arginina, fosfato de arginina y fosfato orgánico de arginina.
- 15 4. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que la solubilidad de la sal cálcica está comprendida entre 0,1 y 100 mg en 100 ml de agua a temperatura ambiente y a un pH superior a 5.
- 20 5. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que la sal cálcica es seleccionada del grupo que consiste en carbonato cálcico, fosfato monocálcico, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, fluoruro cálcico, monofluorofosfato cálcico, pirofosfato cálcico sódico, laurato cálcico, palmitato cálcico, y combinaciones de los mismos.
6. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que comprende además un agente desnaturalizante de las proteínas.
7. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el compuesto oral es seleccionado entre el grupo que consiste en un producto para cuidados dentales, un producto alimenticio y un chicle.
- 25 8. Compuesto, según la reivindicación 1, que es una emulsión acuosa o pasta.
9. Compuesto, según la reivindicación 8, en el que la emulsión acuosa es isotónica.
- 30 10. Compuesto en polvo, que comprende esencialmente una sal de arginina y carbonato cálcico, en el que el pH del compuesto está comprendido entre 7,5 y 9,5 cuando se encuentra en contacto con una solución o emulsión de fosfato cálcico, fluido corporal, células corporales, o tejidos corporales.
- 35 11. Compuesto, según la reivindicación 10, en el que el fluido corporal es fluido dentinal, saliva, o fluido de la pulpa.
12. Compuesto, según la reivindicación 10, en el que el tejido corporal es pulpa dental.
- 40 13. Compuesto para el relleno de calcificación de la pulpa, que comprende el compuesto de la reivindicación 1, en el que el pH del compuesto está comprendido entre 7,5 y 9,5.
14. Compuesto, según la reivindicación 13, en el que el portador es seleccionado entre el grupo que consiste en solución salina, óxido de zinc-eugenol, y carboximetilcelulosa-alcohol etílico.
- 45 15. Compuesto, según la reivindicación 1, 8, 10 ó 13, en el que el pH está comprendido aproximadamente entre 8,0 y 9,0.
- 50 16. Utilización de un compuesto que comprende una sal alcalina de guanidinio o una base libre y una sal cálcica y un portador oralmente aceptable, en la que el pH del compuesto está comprendido entre 7,5 y 9,5 y la sal cálcica es poco soluble en agua en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la sensibilidad dentinal en un diente.
- 55 17. Utilización de un compuesto que comprende una sal alcalina de guanidinio o una base libre y una sal cálcica y un portador oralmente aceptable, en la que el pH del compuesto está comprendido entre 7,5 y 9,5 y la sal cálcica es poco soluble en agua en la fabricación de un medicamento para el taponamiento de túbulos.
18. Utilización, según la reivindicación 17, en la que los túbulos han sido expuestos después del desincrustado dental y planeado de la raíz de los dientes durante la higiene dental o tratamiento periodontal.
- 60 19. Utilización, según la reivindicación 17, en la que los túbulos son taponados para posibilitar la colocación apropiada de una restauración dental.
20. Utilización, según la reivindicación 19, en la que la restauración dental es seleccionada entre el grupo que consiste en un recubrimiento de cavidades carente de fugas, un relleno dental, y una corona.
- 65 21. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una lesión de caries.

ES 2 288 862 T3

22. Utilización de un compuesto que comprende una sal alcalina de guanidinio o una base libre y una sal cálcica y un portador oralmente aceptable, en la que el pH del compuesto está comprendido entre 7,5 y 9,5 y la sal cálcica es poco soluble en agua, para la fabricación de un medicamento para la calcificación de pulpa dental expuesta.

5 23. Utilización, según la reivindicación 22, en la que la pulpa dental expuesta es una cámara de la pulpa de la que ha sido retirado tejido de pulpa.

24. Utilización de un compuesto que comprende una sal alcalina de guanidinio o base libre y una sal cálcica y un portador oralmente aceptable, en la que el pH del compuesto está comprendido entre 7,5 y 9,5 y la sal cálcica es poco soluble en agua en la fabricación de un medicamento para la calcificación de la base o de la totalidad de un cráter o fisura en un diente.

25. Utilización, según las reivindicaciones 16, 17, 21, 22 ó 24, en la que el compuesto adopta una forma seleccionada entre el grupo que consiste en material en polvo, emulsión, pasta o cemento.

15 26. Utilización, según las reivindicaciones 16, 17, 22 ó 24, en la que el guanidinio es arginina.

27. Composición, según la reivindicación 26, en la que la sal de arginina es seleccionada entre el grupo que consiste en bicarbonato de arginina, hidróxido de arginina, carbonato de arginina, fosfato de arginina, y fosfato orgánico de arginina.

28. Utilización, según las reivindicaciones 16, 17, 22 ó 24, en la que la solubilidad de la sal cálcica está comprendida entre 0,1 y 100 mg en 100 ml de agua a temperatura ambiente y pH superior a 5.

25 29. Utilización, según las reivindicaciones 16, 17, 22 ó 24, en la que la sal cálcica es seleccionada entre el grupo que consiste en carbonato cálcico, fosfato monocálcico, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, fluoruro cálcico, monofluorofosfato cálcico, pirofosfato cálcico sódico, laurato cálcico, palmitato cálcico, y combinaciones de los mismos.

30 30. Utilización, según las reivindicaciones 16, 17, 22 ó 24, en la que el compuesto comprende además un agente desnaturizante de proteínas.

31. Utilización, según las reivindicaciones 16, 17, 22 ó 24, en la que el compuesto oral es seleccionado entre el grupo que consiste en un producto para cuidados dentales, un producto alimenticio, y un chicle.

35 32. Utilización, según la reivindicación 31, en la que el producto para cuidados dentales es seda dental.

33. Utilización, según la reivindicación 31, en la que el producto para cuidados dentales es seleccionado entre el grupo que consiste en pasta, enjuague, polvo, gel, o tabletas.

40 34. Utilización, según las reivindicaciones 16, 17, 22 ó 24, en la que el pH del compuesto está comprendido entre 7,5 y 9,5 en una emulsión acuosa o pasta.

35. Utilización, según la reivindicación 34, en la que la emulsión acuosa es isotónica.

45 36. Utilización, según las reivindicaciones 16, 17, 22 ó 24, en la que el pH del compuesto está comprendido aproximadamente entre 8,0 y 9,0.

50 37. Utilización, según las reivindicaciones 16, 17, 22 ó 24, en la que el compuesto es un compuesto en polvo, en el que la sal alcalina de guanidinio es una sal de arginina y la sal cálcica es carbonato cálcico, y en la que el pH del compuesto está comprendido entre 7,5 y 9,5 cuando se encuentra en contacto con una solución de fosfato cálcico o emulsión, fluido corporal, células corporales, o tejido corporal.

38. Utilización, según la reivindicación 37, en la que la fluido corporal es fluido dentinal, saliva, o fluido de pulpa.

55 39. Utilización, según la reivindicación 38, en la que el tejido corporal es pulpa dental.

40. Utilización, según las reivindicaciones 16, 17, 22 ó 24, en la que el compuesto comprende además un portador de relleno.

60 41. Utilización, según la reivindicación 38, en la que el portador es seleccionado entre el grupo que consiste en solución salina, óxido de zinc-eugenol, y carboximetilcelulosa-alcohol etílico.

65

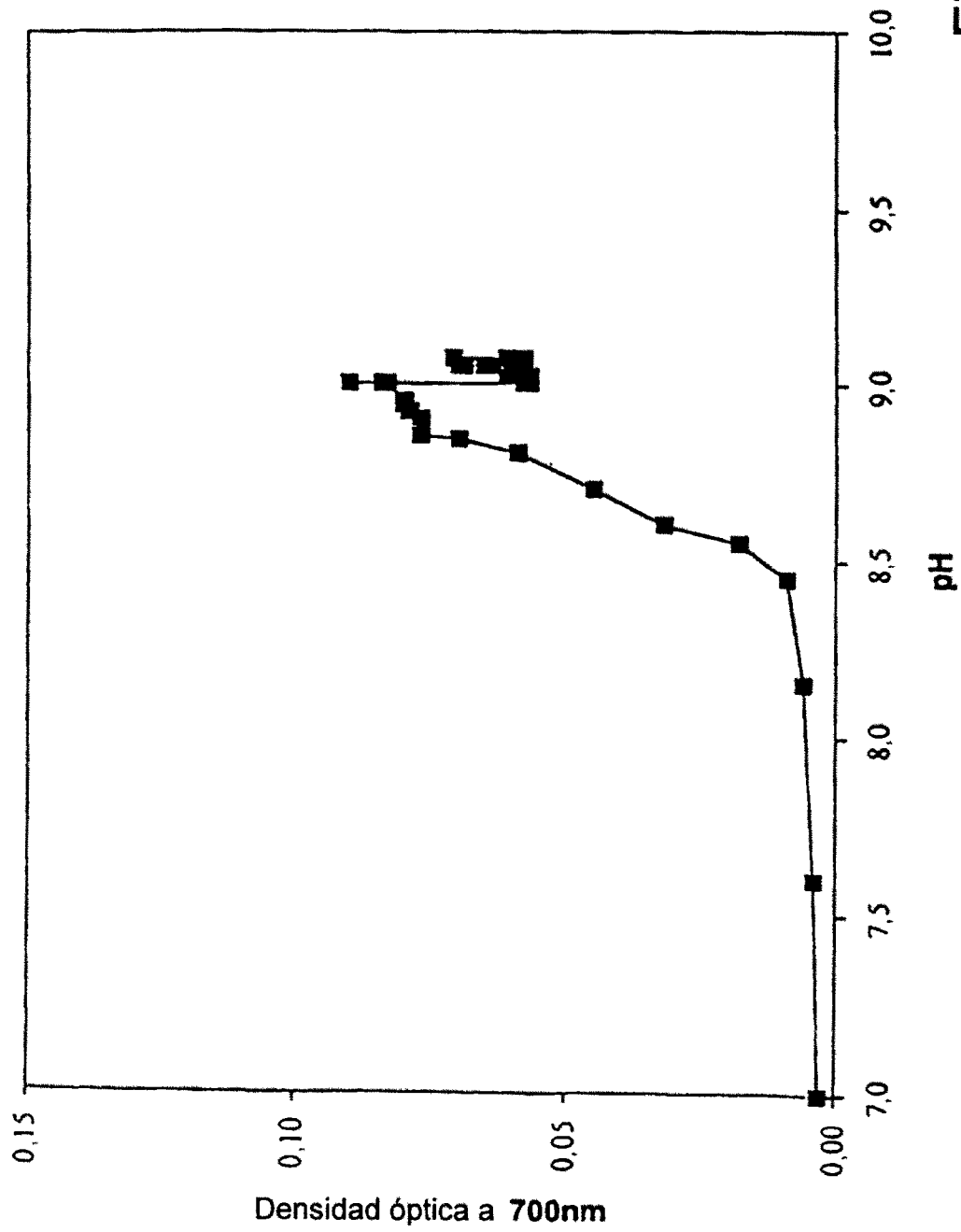


Figura 1

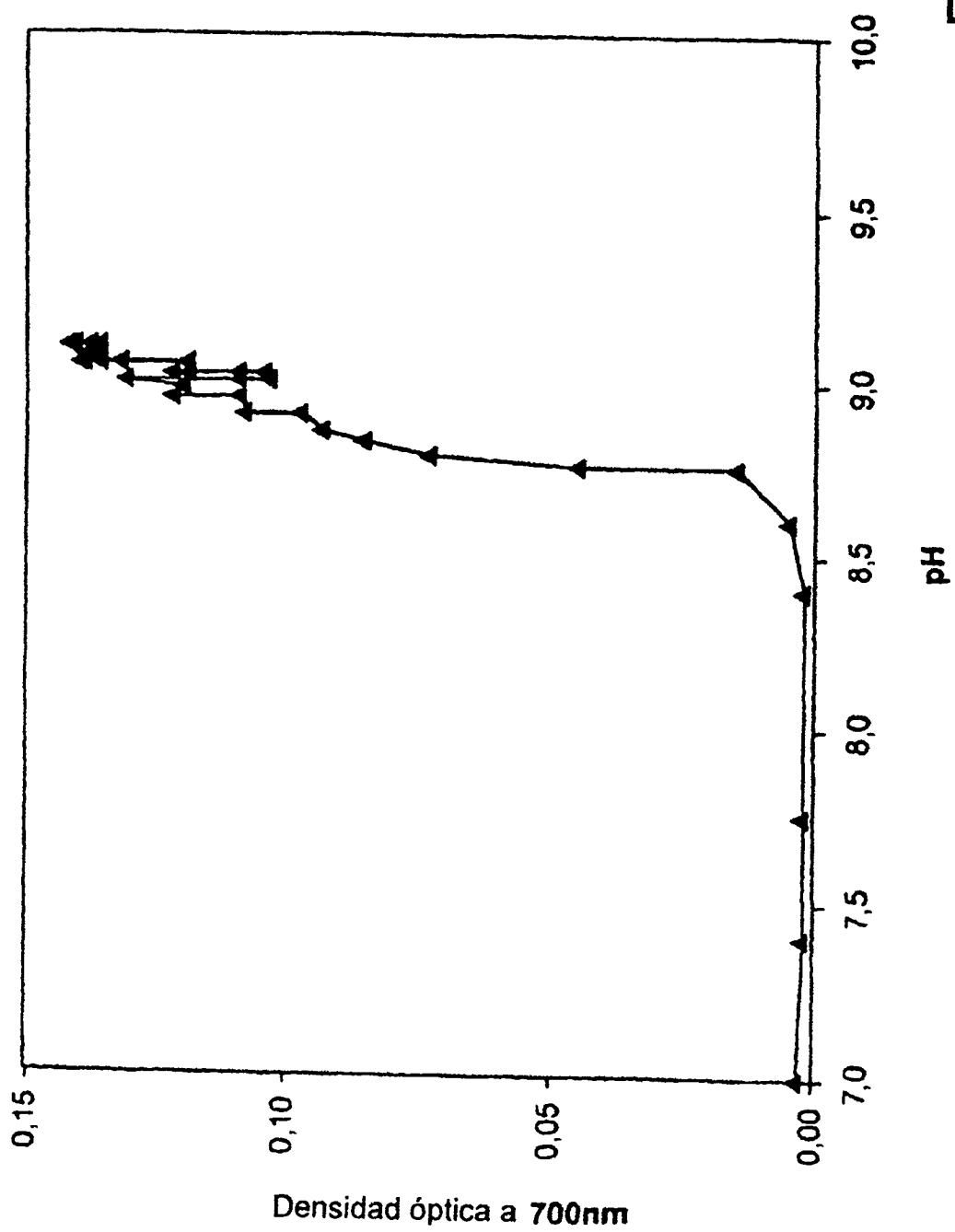


Figura 2

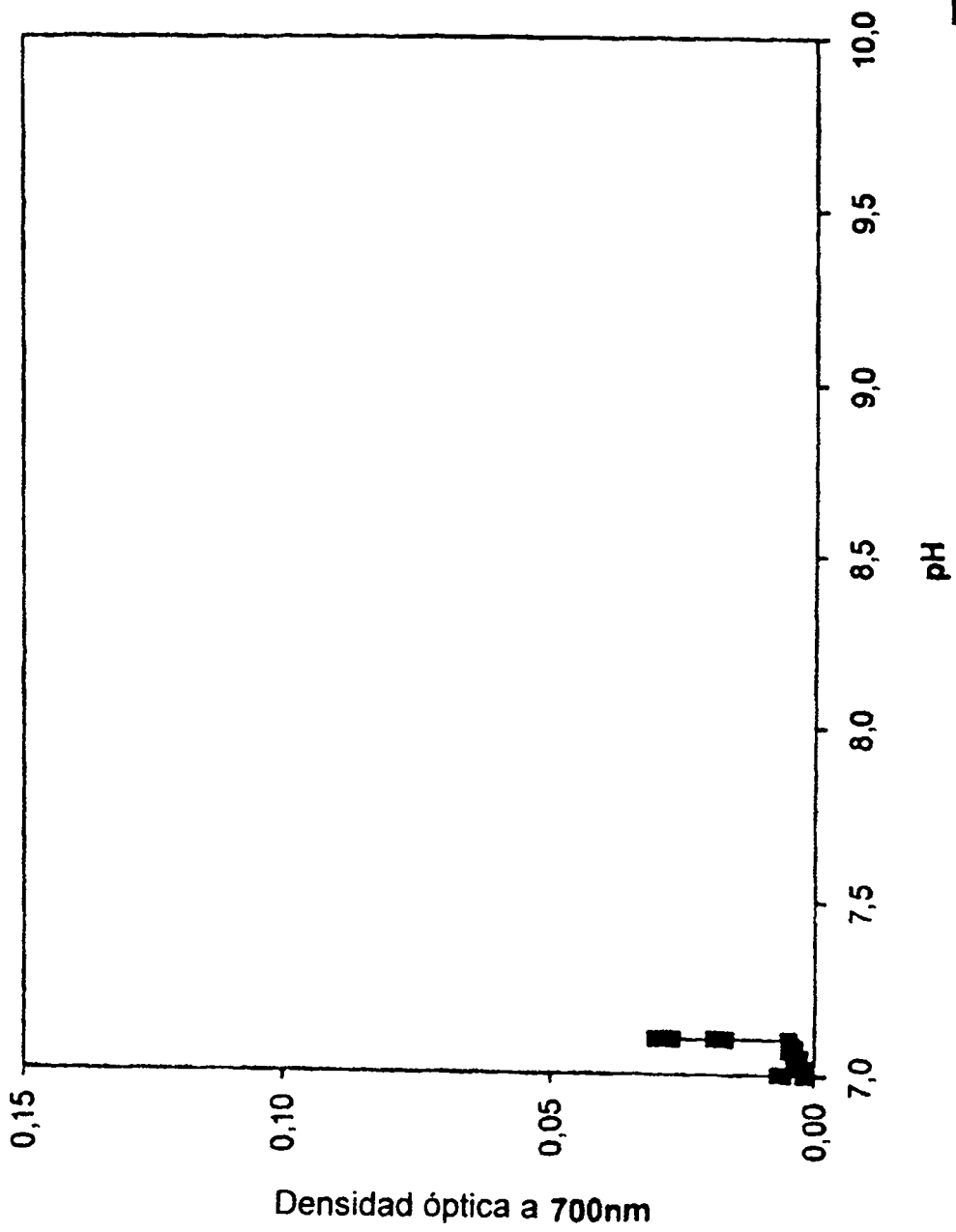


Figura 3

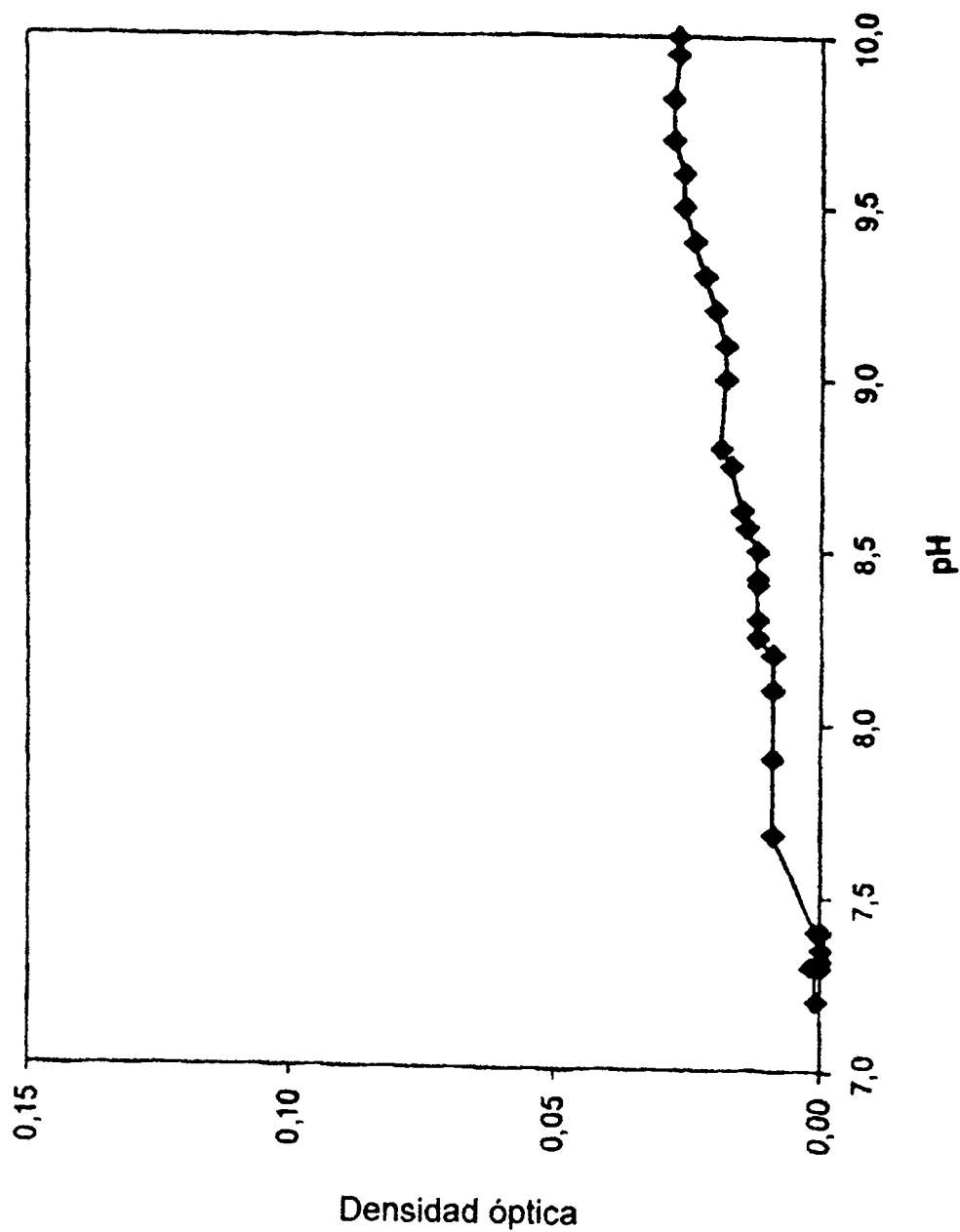


Figura 4

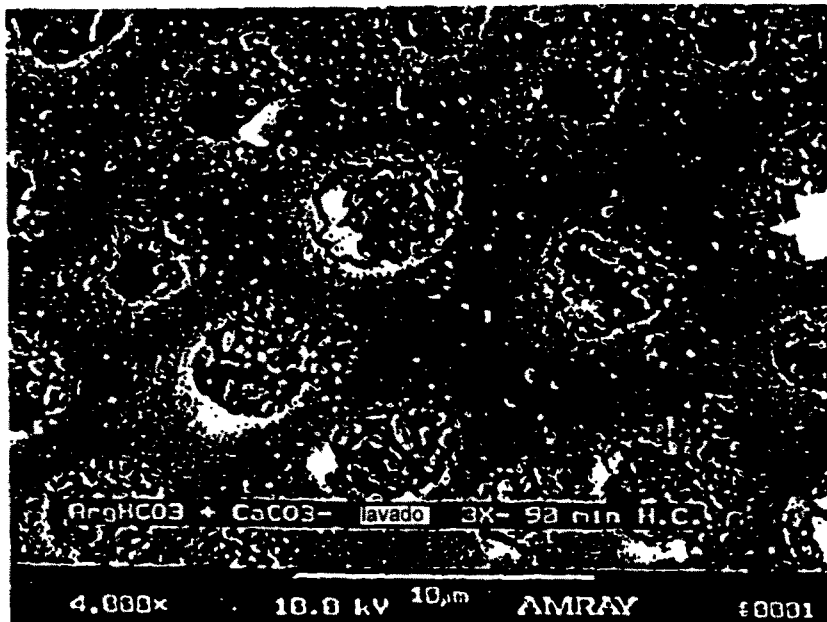


Figura 5A

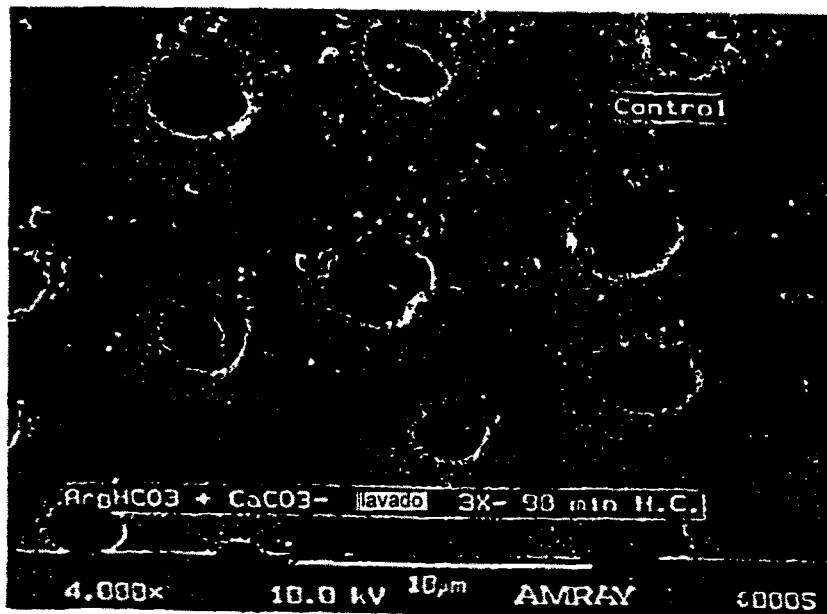


Figura 5B

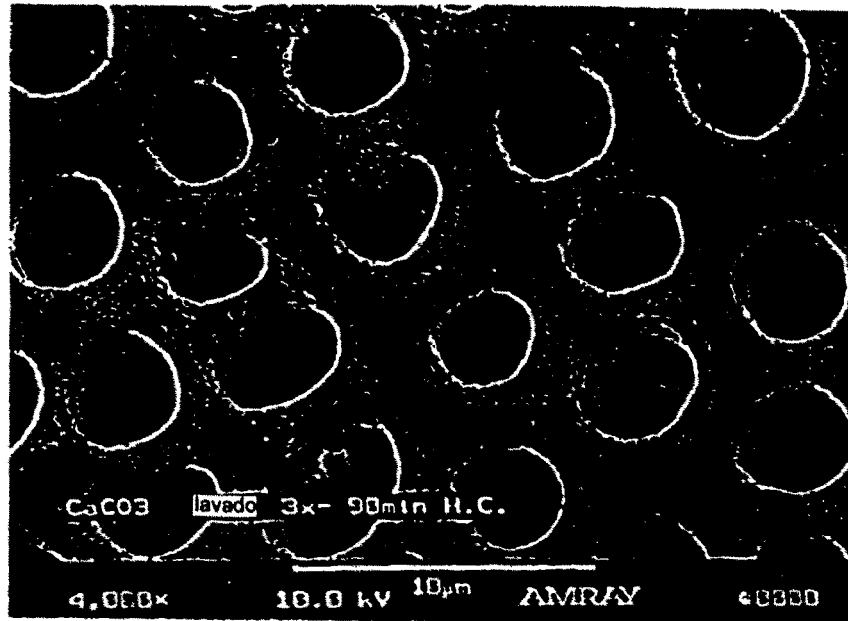


Figura 6A

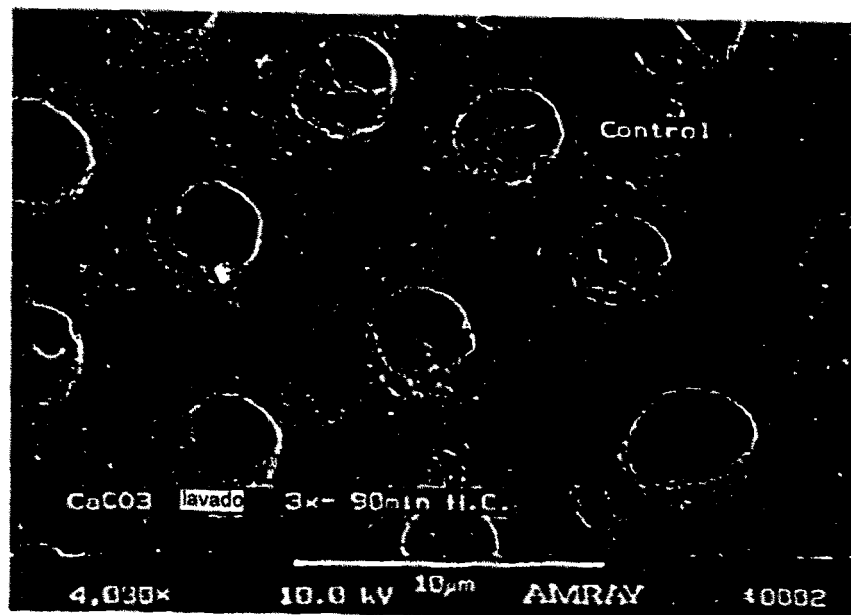


Figura 6B

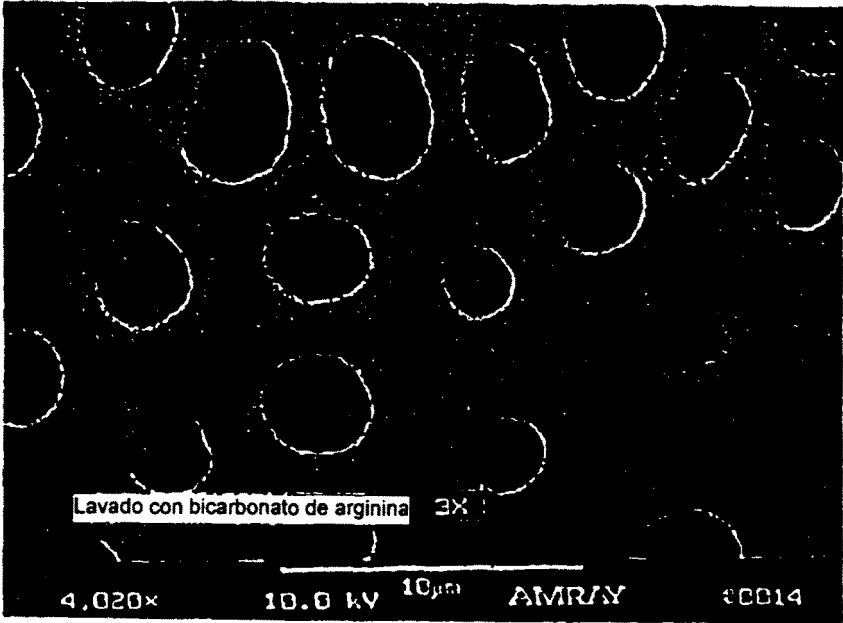


Figura 7A

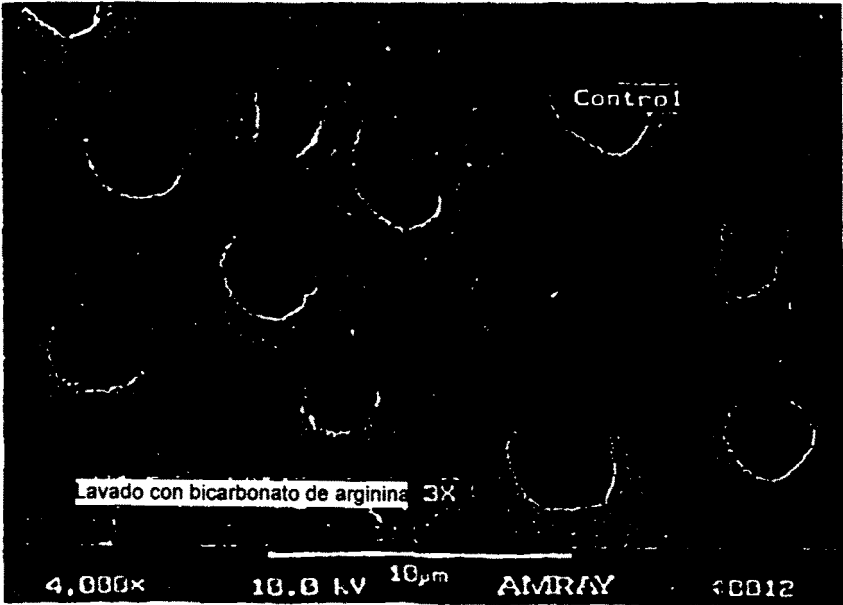


Figura 7B