

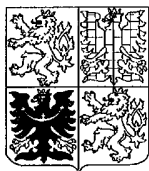
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 2391

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.12.1997**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.01.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9700016**

(33) Země priority: **ES**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.01.2000**
(Věstník č. 1/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/ES97/00316**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/30191**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 6/02

A 61 K 6/08

A 61 K 7/16

A 61 L 27/54

A 61 P 1/02

(71) Přihlašovatel:

SOCIEDAD LIMITADA PARA EL DESARROLLO
CIENTIFICO APLICADO, Barcelona, ES;

(72) Původce:

Valiente Malmagro Manuel, Sant Cugat del
Vallés, ES;

Muraviev Dimitri, Ripollet, ES;

Zvonnikova Ljudmila, Moscow, RU;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Prostředek pro remineralizaci
organominerálních tkání**

(57) Anotace:

Směs kationtových nebo aniontových iontovýměnných pryskyřic, nabitých ionty Ca^{2+} , F^- a PO_4^{3-} s přibližným molárním poměrem mezi nimi 2.1.1. Zejména výhodným materiálem je materiál, kde pryskyřice mají také náplň Zn^{2+} iontů, a to v podílu menším než 1 % hmotn., přednostně blízko 0,2 % hmotn. suché hmotnosti pryskyřice. Výhodnými pryskyřicemi jsou ty, v nichž je základem zesítěný polystyren se 2 až 14 % divinylbenzenu. Materiál je vhodný jako primární plnivo/plomba/ při léčení zubních kazů, zejména hlubokých kazů, prostřednictvím remineralizace dentinu ve složení, které je podstatně podobné původnímu a má vysokou mikropevnost. Je také vhodný jako složka zubních past, elixírů a dentálních nití.

01-1387-99-Če

PV 2391-99

Prostředek pro remineralizaci organominerálních tkání

Oblast techniky:

Předložený vynález se týká materiálu, který, pokud se uvede do kontaktu se zuby nebo jinou lidskou nebo živočišnou organominerální tkání, vede k remineralizaci uvedené tkáně (dentinu v případě zubů). Vynález je zejména vhodný pro boj se zubními kazy a jinými zubními problémy.

Dosavadní stav techniky:

Je známo, že rozvoj zubních kazů může být částečně omezen nebo inhibován zvýšením koncentrace konkrétních iontů, zejména fluoridu, fosforečnanu, vápníku, nebo, v menším rozsahu, zinečnatých iontů. To je důvod, proč jsou některé z těchto složek přidávány ve formě ve vodě rozpustných solí do pitné vody, zubních past, elixírů pro proplachování úst. Pozitivní účinky těchto solí jsou obvykle spojeny s jejich abrazivním působením nebo s jejich antimikrobiálním účinkem.

Kombinované použití uvedených solí občas zdůrazňuje problémovost s jejich nekompatibilitou, jako je srážení nerozpustných produktů (jako je fluorid vápenatý). Aby se vyřešil problém s chemickou nekompatibilitou, navrhuje US patent 3 978 206 (analog DE 1 818 044) podávání iontů prostřednictvím jejich uvolňování při použití nosičových pryskyřic. Tento patent ale uvažuje jedině použití pryskyřic nesoucích ionty: fluoridové, fosforečné nebo vápenaté, odděleně. A ačkoliv v zásadě popis tohoto patentu nevylučuje použití některých iontů v kombinaci, není řečeno nic o vhodnosti použití specifických relativních iontových podílů.

Jelikož je známo, že kazy a jiné dentální problémy

nastávají díky demineralizaci složek dentinu (dentální tkáň), jedna z možných cest léčení leží v dosažení opačného efektu, to jest částečné remineralizaci uvedených složek, což může vést k regeneraci uvedeného dentinu. Ale doposud není ve stavu techniky známa žádná vhodná metoda zajištění tohoto remineralizačního účinku.

Dále, současné léčení tak zvaných hlubokých kazů (kazy, u nichž dno dutiny dosahuje dolu, velice těsně k hornímu konci dřeně obsahující nerv), představuje vážné problémy. Jeden z nich je spojen se skutečností, že materiálem použitým pro naplnění dutiny je zejména hydroxid vápenatý, který produkuje silnou alkalickou reakci, která dokonce může zesílit bolest. Navíc kyselina mléčná, produkováná bakteriemi, pokračuje v působení a může dokonce reagovat rozpouštěním významného množství plniva nebo zbytku dentinu. Nakonec, obvyklá plniva mohou zvýšit citlivost na teplo (rozdíl mezi chladem a teplem) nebo elektrochemickou citlivost (díky např. kyselinám nebo cukrům), dolů směrem blíž k nervu, čímž způsobuje nepohodlí. V každém případě jedním z největších problémů hlubokých kazů je možnost bakteriální infekce dřeně (pulpitis), která se velmi komplikovaně léčí.

Podstata vynálezu:

Předložený vynález poskytuje vhodný roztok na tyto problémy pomocí řízeného uvolňování Ca^{2+} , F^- a PO_4^{3-} iontů na bázi iontovýměnných pryskyřic, a v molárním poměru, který je velmi blízko poměru v organominerální tkáni, která má být remineralizována. V případě zubů je přibližným poměrem poměr z fluorapatitu (Ca_2FPO_4), který je prakticky stejný jako v dentinu. Regulace uvolňování je provedena smísením pryskyřic s pomalým uvolňováním (jeden ze slabě kyselého a slabě zásaditého typu) a pryskyřic s rychlým uvolňováním (jeden ze silně kyselého a silně zásaditého typu). Uvedením do kontaktu s touto směsí pryskyřic, která je obvykle triturována ve

formě směsi granulí (směsné lože), jsou organominerální tkáň remineralizovány překvapivě rychlou a účinnou cestou, zejména pokud jsou za přítomnosti Zn^{2+} iontů.

Proto je jedním z předmětů předloženého vynálezu materiál remineralizující organominerální tkáň, který, spolu s dalšími příslušnými komponentami a dostatečným množstvím vody, fyziologického sera nebo umělých slin vedoucích k požadované struktuře nebo pastovitosti, obsahuje směs iontovýměnných pryskyřic, kationtových a aniontových, nabitých kationty a anionty odpovídajícími solím, které tvoří organominerální tkáň, která má být remineralizována; tyto ionty jsou v molárním poměru blízkém poměru odpovídajícímu uvedené tkáni.

Výhodným provedením je to, v němž organominerální tkáň, která má být regenerována, je dentin lidských nebo živočišných zubů, kde jsou odpovídajícími kationty a anionty Ca^{2+} , F^{-} a PO_4^{3-} , a přibližný molární poměr mezi nimi je 2:1:1. Zejména výhodným je materiál, kde pryskyřice také obsahují Zn^{2+} ionty v podílu menším než 1 %, přednostně blízko 0,2 %, suché hmotnosti pryskyřice. Zinek má dvojitý účinek: na jedné straně je baktericidní, čímž napomáhá v boji proti mikroorganismům, které způsobují kazy, a na druhou stranu působí jako iniciátor nebo katalyzátor vhodný pro stimulaci uvolňování iontů z jiných iontů struktury.

Mohou být použity iontovýměnné pryskyřice jakéhokoliv typu, známé ze stavu techniky, jako jsou akrylové pryskyřice, přičemž výhodnými jsou ty, jejichž základem je zesítený polystyren se 2 až 14 % divinylbenzenu.

Je rozumné, aby směs pryskyřic zahrnovala jak kationtové pryskyřice slabě kyselého charakteru (funkcionalizované skupinami karboxylových kyselin) tak pryskyřice silně kyselého charakteru (funkcionalizované skupinami sulfonové kyseliny). Obdobně je také rozumné, aby směs pryskyřic zahrnovala jak aniontové pryskyřice slabě zásaditého

charakteru (funkcionalizované protonovanými terciárními aminoskupinami), tak aniontové pryskyřice silně zásaditého charakteru (funkcionalizované kvarterními amonnými skupinami).

Nejvhodnější cestou výměny Ca^{2+} , F^- , a PO_4^{3-} iontů v pryskyřicích je zpracování pryskyřic na koloně v jejich NaCl formě, s vodnými roztoky CaCl_2 , NaF a Na_3PO_4 . Pro výměnu Zn^{2+} iontů je výhodné použít vodný roztok ZnCl .

Dalším předmětem předloženého vynálezu je poskytnout postup přípravy materiálu pro remineralizaci organominerální tkáně, který je charakterizovaný uvedenými po sobě následujícími kroky:

- i) Požadovaná množství vhodně funkcionalizované komerčně dostupné iontovýmenné pryskyřice (aniontové nebo kationtové) jsou vložena do kolon;
- ii) Pryskyřice jsou purifikovány promýváním vodou a vhodným organickým rozpouštědlem, přednostně ethanolem;
- iii) Kyselé nebo zásadité formy (H^+ nebo OH^-) pryskyřic jsou konvertovány na odpovídající Na^+ nebo Cl^- formy, konkrétně zpracováním s NaCl (vodným);
- iv) Pryskyřice získané v kroku iii) jsou zpracovány s vodnými roztoky odpovídajících solí: CaCl_2 pro vnášení Ca^{2+} iontů, Na_3PO_4 pro vnášení PO_4^{3-} iontů, ZnCl pro vnášení Zn^{2+} iontů, a NaF pro vnášení F^- iontů;
- v) Přebytečná množství elektrolytu jsou odstraněna promýváním vodou;
- vi) Pryskyřice jsou extrahovány z kolony, sušeny na podmínky vnější vlhkosti, a potom rozmělněny na prášek; a
- vii) Různé pryskyřice jsou smíseny pro získání požadovaných

relativních náplní různých iontů.

Zejména výhodnými je materiál popsany v příkladu 1 a použití metody popsané v příkladu 2. Jak je doloženo v příkladu 2, je materiál jako předmět předloženého vynálezu vhodný pro přípravu kompozice pro léčení zubů s kazy, zejména hlubokými kazy. Ve srovnání s běžným materiálem na bázi hydroxidu vápenatého, který je používán pro první povlak spodku dutiny spojené s kazem, materiál podle předloženého vynálezu má výhodu, že neprodukuje překalcifikaci, to znamená, že neposkytuje uložení minerálů v poměru Ca/P výrazně vyšším, než je hodnota pro normální chrup. Bylo zjištěno, že tato překalcifikace je spojena s pasivní mineralizací, která zahrnuje regresivní změny v dřeni, jako např. sklerozu. navíc, jak je doloženo v příkladu 3, mikrotvrdost dna dutiny po ošetření materiálem podle předloženého vynálezu je vyšší než po běžném ošetření hlubokých kazů, což představuje další výhodu.

Výhody materiálu podle předloženého vynálezu se ukazují kromě všech výše při léčení hlubokých kazů, v nichž je podstatná povaha prvního vloženého povlaku. Nevhodný první povlak znamená, že dokonce i když je dutina potažená druhým povlakem (fosfátový cement) nebo třetím povlakem (silika, kov), tepelné nebo elektrochemické změny způsobující bolest stále zasahují dolů k nervu.

Výhody materiálu podle předloženého vynálezu lze shrnout takto: poskytuje prakticky kompletní remineralizaci dentinu v období 3 až 5 týdnů; poskytuje prodloužený účinek v léčení vedoucím k vytvoření filmu z fluorfosforečnanu vápenatého na vnitřním povrchu dutiny v obdobné mikropevnosti a morfologii, jako poskytuje originální dentin; brání bolestivým reakcím na chlad/teplo a na dráždivé látky, jako jsou kyseliny nebo sladkosti; více než zdvojnásobuje rychlost obnovy funkční kapacity dřene; brání skleroze dásní eliminací nadbytečné kalcinifikace predentinového materiálu; a brání průniku

mikroflory přes dno dutiny s kazem.

Předmětný materiál podle předloženého vynálezu může být použit pro přípravu jakéhokoliv typu zubního čistícího prostředku nebo produktů pro zlepšení zdraví zubů, jako jsou pasty, elixiry, žvýkačky nebo dentální nitě. Vzhledem ke svým účinkům na kazy a remineralizační působení v oblasti zubů ve styku s dásněmi je materiál vhodný také při preventivním nebo symptomatickém léčení jiných infekcí týkajících se úst, jako zánětu dásní.

Materiály mohou být rovněž použity pro přípravu prostředků pro léčení poškozených kostí, jako je to v případě zlomených, demineralizovaných nebo starých kostí. V těchto případech budou iontové náplně v pryskyřičné směsi upraveny na složení kostí.

Příklady, které následují, dokládají předložený vynález, ale žádným způsobem jej neomezují.

Příklady provedení:

Příklad 1: Obecný postup přípravy remineralizujícího materiálu

Byla použita odvážená množství komerčních (LEWATIT^(R) značka, od Bayeru) iontovýměnných pryskyřic (aniontových nebo kationtových) farmaceutické kvality, na bázi zesíťného polystyrenu s divinylbenzenem (2 až 14%) a vhodně funkcionalizovaného.

Kationtové pryskyřice byly použity ve dvou typech: slabě kyselého charakteru (funkcionalizovaná karboxyskupinami, LEWATIT^(R) R-250) a silně kyselého charakteru (funkcionalizovaná sulfonovými kyselinami, LEWATIT^(R) S-100).

Aniontové pryskyřice byly použity ve dvou typech: slabě zásaditého charakteru (funkcionalizovaná protonovanými terciárními aminoskupinami, LEWATIT (R) MP-62) a silně zásaditého charakteru (funkcionalizovaná kvarterními aminoskupinami, LEWATIT (R) LM-600).

Pryskyřice byly vloženy do kolon, v nichž probíhalo následující zpracování:

- a) Purifikace pryskyřice: pryskyřice byla promyta třikrát, postupně deionizovanou vodou a ethanolem.
- b) Úprava pryskyřice: kyselá nebo bázeická forma (H^+ nebo OH^-) byla konvertována na odpovídající Na^+ nebo Cl^- formu, resp. zpracováním s NaCl (vod.).
- c) Transformace na požadovanou iontovou formu: pryskyřice získaná v (b) byla zpracována s 0,2M roztoky odpovídajících solí analytické čistoty: $CaCl_2$ pro zavedení Ca^{2+} iontů, Na_3PO_4 pro zavedení PO_4^{3-} iontů, $ZnCl$ pro zavedení Zn^{2+} iontů, a NaF pro zavedení F^- iontů. Na konci zpracování bylo množství iontů fixovaných v každé pryskyřici stanoveno příslušnou analýzou finálního roztoku.
- d) Konečné zpracování: to sestávalo z promývání přebytku elektrolytu deionizovanou vodou, odstranění pryskyřice z kolony, sušení na stav okolní vlhkosti, práškování materiálu a uskladnění v hermeticky utěsněných ampulích.
- e) Smísení různých pryskyřic: vhodnými kombinováními výchozích pryskyřic a solí $CaCl_2$, $ZnCl_2$, Na_3PO_4 a NaF, bylo získáno osm typů pryskyřic s náplní, v nichž množství fixovaných iontů na jednotku hmoty pryskyřice bylo známo. Poměr hmot různých iontů ve směsi byl nakonec vybrán, že je $6,7 Ca^{2+} : 7,3 PO_4^{3-} : 7,6 F^-$, což je poměr odpovídající stechiometrii fluorofosforečnanu vápenatého (Ca_2FPO_4). Hmotnost Zn byly vybrána tak, že znamená 0,2 % z celkové hmotnosti pryskyřičné směsi.

Příklad 2: Srovnávací test účinnosti na regeneraci dentinu u opic po vyvolání kazů

Bylo vybráno celkem 27 opic ve věku v rozmezí mezi 3,5 a 4 roky, vážící mezi 3,0 a 3,5 kg. K provádění testování zubů in vivo byly vybrány stoličky a třeňové zuby. Následná anestezie hlubokých dutin u opic byla poskytnuta ve vestibulárním povrchu krčků vybraných zubů. Dutiny byly ošetřeny fyziologickým roztokem a usušeny horkým vzduchem. Plombovací (plnicí) technika byla běžná, která se používá při přípravě zubních plomb. Celkový počet opic byl rozdělen na tři skupiny, kde byly dutiny ošetřeny třemi různými plnivý (plombami). Ve skupině 1 (kontrolní skupina) byla dna dutin pokryta filmem z azbestu (který funguje jako absolutně inertní materiál). Ve skupině 2 byl použit calmecin (standardní plnivo na bázi hydroxidu vápenatého). Ve skupině 3 byl použit remineralizující systém popsáný v příkladu 1. Při přípravě pasty, která byla použita ve skupině 3, byl práškový materiál, jehož příprava je popsána v příkladu 1, vložen napřed do fyziologického roztoku na 1 až 2 min. Jakmile byla spodní část dutiny pokryta výše zmíněnými filmy, všechny byly běžně zakryty: nejprve fosforečnanovým cementem a potom STILIDONTem (R) (standardní plnivo na bázi siliky).

Zuby byly extrahovány 3 nebo 6 měsíců po ošetření. Extrahované zuby byly fixovány (standardními metodami imerze ve formaldehydu), sušeny, rozřezány, vyleštěny a bylo stanoveno minerální složení (Ca a P) pásmovou mikroanalýzou elektronovou spektroskopií, použitím vybavení Stereoscan-150 spojeného systému - 860 (US). U každého zubu bylo stanoveno složení ve třech zonách: ve střední zoně zubního tělesa (centrální dentin), v zoně 0,1 - 0,2 mm od okraje dutiny (okrajový dentin), a v zoně 0,5 - 0,7 mm ode dna dutiny (spodní dentin).

Tabulka 1

Minerální složení (% hmotová) dentinu v zubech mladých opic se třemi různými materiály:

Studijní objekt	dobu (měsíce)	Prvek	Centrální Dentin	Okrajový Dentin	Spodní Dentin
Původní normál. zuby	0	Ca	38.3	37.9	38.2
		P	17.3	17.9	17.4
		Ca/P	2.2	2.1	2.2
Skupina 1	3	Ca	38.9	38.6	34.1
		P	17.6	17.6	17.3
		Ca/P	2.2	2.1	2.0
Skupina 1	6	Ca	34.6	32.5	31.5
		P	17.3	18.1	17.8
		Ca/P	2.0	1.8	1.8
Skupina 2	3	Ca	37.6	38.7	39.6
		P	18.3	17.5	16.6
		Ca/P	2.0	2.2	2.4
Skupina 2	6	Ca	39.0	39.2	42.1
		P	16.8	16.7	13.7
		Ca/P	2.3	2.3	2.3
Skupina 3	3	Ca	38.5	37.9	37.9
		P	17.8	18.2	18.3
		Ca/P	2.2	2.1	2.1
Skupina 3		Ca	37.9	37.9	37.4
		P	18.3	18.3	18.7
		Ca/P	2.1	2.1	2.0

Tabulka 1 dokládá získané analytické výsledky (procenta hmotnostní) společně s vypočítaným poměrem Ca/P. Nejvýraznější výsledky se vyskytují ve spodní zoně dentinu, zde pouze diskutované.

Výsledky se skupinou 1 ilustrují chování zubů při normálním postupu u kazů: Ca/P poměr spodního dentinu se snižoval od 2,2 (původní normální zuby) do 1,8 po 6 měsících, čímž indikuje, že došlo k dekalifikaci.

Výsledky se skupinou 2 dokládají, že, se standardním plnivem (plomba) ze standardního hydroxidu vápenatého, dochází u dentinu k překalcifikaci: Ca/P poměr se změnil z 2,2 (původní normální zuby) na 3,2 po 6 měsících. Morfologické studie finálních zubů doložily, že to, co nastává, je pasivní překalcifikace tkáně dentinu zahrnující regresivní změny v dásni (jako je skleroza), s negativními účinky.

Výsledky ve skupině 3 dokládají, že s plnivem (plombou) podle předloženého vynálezu, se složení dentinu výrazně neliší mezi začátkem a koncem léčení kazů, které indikuje, že došlo k výhodné remineralizaci zubní tkáně a znamená v praxi regeneraci dentinu.

Příklad 3: Srovnávací studie mikropevnosti u opic po ošetření kazů

Jiná skupina opic byla podrobena léčení podobnému jako v příkladu 2, aby se stanovila běžnou technikou mikropevnost spodního dentinu. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 2. Mikropevnost kontrolních vzorků (40 kg/mm^2 v původním normálním chrupu) odpovídá centrálnímu dentinu. Výsledky skupiny 3 ukazují, že při použití plnivového materiálu (plomby) z příkladu 1 je mikropevnost dna dutiny nejvyšší ze všech, a to znamená s nejvyšší rychlostí růstu na začátku léčení.

Tabulka 2

Mikropevnost dna dutiny po ošetření hlubokých kazů opic

Studijní objekt	Doba (měsíce)	Mikropevnost (kg/mm ²)
Normální zuby	--	40
Neošetřené kazy	3.5 6.0	29 23
Skupina 1	2.5	31
	3.5	5.0
	6.0	5.0
Skupina 2	2.5	52
	3.5	64
	6.0	61
Skupina 3	2.5	57
	3.5	67
	6.0	60

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Materiál pro remineralizaci organominerální tkáně
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e , spolu s dalšími
přidatnými složkami s dostatečným množstvím vody,
fyziologického sera nebo umělých slin vedoucích k požadované
struktuře nebo pastovosti, obsahuje směs kationtových nebo
aniontových iontovýměnných pryskyřic, nabitých kationty a
anionty, které odpovídají solím tvořeným organominerální
tkání, která se má remineralizovat, přičemž uvedené ionty
jsou v molárním poměru blízkém poměru odpovídající uvedené
tkáně.
2. Materiál podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e organominerální tkání, která má být regenerována, je
dentin lidských nebo živočišných zubů, a že odpovídajícími
kationty a anionty jsou Ca^{2+} , F^- a PO_4^{3-} , a přibližný molární
poměr mezi nimi je 2:1:1.
3. Materiál podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e pryskyřice mají také náplň Zn^{2+} iontů v podílu menším než
1 % suché hmotnosti pryskyřice.
4. Materiál podle některého z nároků 1 až 3
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e základem pryskyřic je
je zesíťný polystyren se 2 až 14 % divinylbenzenu.
5. Materiál podle některého z nároků 1 až 4
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e směs pryskyřic zahrnuje
kationtové pryskyřice slabě kyselého charakteru nebo
funkcionalizované skupinami karboxylových kyselin.
6. Materiál podle některého z nároků 1 až 4
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e směs pryskyřic zahrnuje
pryskyřice silně kyselého charakteru nebo funkcionalizované
skupinami sulfonové kyseliny

7. Materiál podle některého z nároků 1 až 4
v y z n a č u j í c í s e t í m, že směs pryskyřic zahrnuje
aniontové pryskyřice slabě zásaditého charakteru nebo
funkcionalizované protonovanými terciárními aminoskupinami.
8. Materiál podle některého z nároků 1 až 4
v y z n a č u j í c í s e t í m, že směs pryskyřic zahrnuje
aniontové pryskyřice silně zásaditého charakteru nebo
funkcionalizované kvarterními amonnými skupinami.
9. Materiál podle některého z nároků 2 až 8
v y z n a č u j í c í s e t í m, že Ca^{2+} , F^- , a PO_4^{3-} ionty
jsou vloženy zpracováním pryskyřic v jejich NaCl formě,
s vodnými roztoky CaCl_2 , NaF a Na_3PO_4 .
10. Materiál podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m,
že podíl Zn^{2+} iontů je přibližně 0,2 %.
11. Materiál pro remineralizaci organominerální tkáně podle
nároku 3 nebo 10 v y z n a č u j í c í s e t í m, že
 Zn^{2+} ion je vložen zpracováním pryskyřic v jejich NaCl formě
s vodným roztokem ZnCl_2 .
12. Použití materiálu podle některého z nároků 2 až 11 při
přípravě prostředku pro plnění - plombování - zubů s kazy.
13. Použití materiálu podle některého z nároků 2 až 11 při
přípravě zubního čistícího prostředku nebo prostředku pro
zlepšení zdraví zubů.
14. Použití materiálu podle nároku 1 při přípravě prostředku
pro léčení poškozených kostí.
15. Způsob přípravy materiálu pro remineralizaci organominerální
tkáně podle některého z nároků 2 až 11 v y z n a č u j í c í
s e t í m, že po sobě následující kroky:

- i) požadovaná množství vhodně funkcionalizované komerčně dostupné iontovýměnné pryskyřice (aniontové nebo kationtové) se vloží do kolon; jsou purifikovány promýváním vodou a vhodným organickým rozpouštědlem;
- ii) kyselé nebo zásadité formy (H^+ nebo OH^-) pryskyřic se konvertují na odpovídající Na^+ nebo Cl^- formy, zpracováním s NaCl (vodným);
- iii) pryskyřice získané v kroku (ii) se zpracují s vodnými roztoky odpovídajících solí: $CaCl_2$ pro zavedení Ca^{2+} iontů, Na_3PO_4 pro zavedení PO_4^{3-} iontů, $ZnCl$ pro zavedení Zn^{2+} iontů, a NaF pro zavedení F^- iontů; a přebytečná množství elektrolytu se odstraní promýváním vodou;
- iv) pryskyřice se extrahují z kolony, suší na podmínky vnější vlhkosti, a potom rozmělní na prášek; a
- v) různé pryskyřice se smísí pro získání požadovaných příslušných náplní různých iontů.