

**PÉPTIDOS DE AUTOENSAMBLAJE EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE
LESIONES CARIOSAS CAVITADAS**

La invención está en el campo del tratamiento de
5 caries, en particular el tratamiento de deterioro o pudrición
dental mínimamente invasivo o no invasivo. Esta se relaciona a
una composición y un kit que comprende un péptido de
autoensamblaje, tal como el péptido de autoensamblaje P11-4 o
P11-8, y un agente dental, específicamente un sellador dental,
10 por ejemplo un sellador en base a cemento tal como un sellador
en base a cemento de ionómero de vidrio, o un sellador en base
a resina, un barniz fluorado o un agente de unión u otro
material restaurativo dental. La invención además se relaciona
a una composición y kit que comprende un péptido de
15 autoensamblaje y un agente dental para el uso en el tratamiento
de una lesión cariosa o cariada, de preferencia una lesión
cariosa cavitada. Las lesiones de caries pueden ser caries
primaria o secundaria. La caries primaria no está asociada con
una restauración previa. En contraste, la caries secundaria se
20 define como una lesión asociada con restauraciones o selladores
dentales. En el contexto de la invención, el péptido de
autoensamblaje previene la caries secundaria después de la
falla del agente dental utilizado en el tratamiento de caries
cavitada, especialmente en el caso de una interfaz de falla
25 entre la restauración con el agente dental y el diente. La

composición y kit de la presente invención también se pueden utilizar para recubrimiento de la pulpa.

El deterioro o pudrición del diente, también conocido como caries dental, es una de las infecciones bacterianas más
5 ubicuas en el mundo. Esta es una descomposición del material del diente debido a metabolitos bacterianos, principalmente ácidos hechos por bacterias cuando descomponen restos de comida o azúcar en la superficie o en la biopelícula de los dientes. Esto conduce a un desequilibrio entre los procesos de
10 desmineralización y remineralización. Las estructuras de diente duras, es decir, esmalte, dentina y cemento se dañan por la desmineralización en curso, que da por resultado lesiones cariosas y eventualmente en la aparición de cavidades de caries. El signo más temprano de una nueva lesión cariosa es la
15 aparición de una mancha blanca gredosa en la superficie del diente, una llamada lesión de mancha blanca (también designada una lesión cariosa incipiente), es decir una lesión subsuperficial. A medida que progresa la desmineralización, la superficie mineralizada de la lesión (parcialmente) colapsa y
20 se rompe y aparece una microcavidad o una cavidad, un agujero en el diente. Esto es referido como una lesión cariosa (parcialmente) cavitada o lesión cariosa cavitada.

Se han descrito procedimientos preventivos de caries que incluyen la terapia de fluoruro tópica y la aplicación de
25 selladores dentales, también conocidos como selladores de

picaduras y fisuras. La aplicación de sellador involucra la introducción de selladores en picaduras y/o fisuras de dientes propensos a caries. Los tipos predominantes de materiales selladores en el mercado actualmente son selladores en base a resina y selladores en base a cemento de ionómero de vidrio (Naaman y colaboradores, 2017, Dent J., 5, 34). La propiedad de la liberación de fluoruro se considera una de las ventajas de los cementos de ionómero de vidrio (Sidhu and Nicholson, 2016, J Funct Biomater., 7, 16), que de esta manera combinan el efecto de remineralización del fluoruro y el efecto protector de los selladores en picaduras y fisuras.

Hasta la fecha, el tratamiento de la caries usualmente depende de si la lesión cariosa es cavitada o no cavitada. Los procedimientos no invasivos se han sugerido para lesiones cariosas no cavitadas, es decir lesiones subsuperficiales. Por ejemplo, la remineralización se intenta mediante la aplicación de fluoruro tópico.

Además, los derivados de matriz de esmalte o péptidos de autoensamblaje se ha demostrado que son efectivos en la remineralización de lesiones cariosas subsuperficiales (Ruan y colaboradores, 2013. Acta Biomater. 9(7):7289-97; Ruan y colaboradores, 2014. J Vis Exp. 10(89), doi 10.379151606; Schmidlin y colaboradores, 2016, J Appl Oral Sci. 24(1), 31-36; Alkilzy y colaboradores, 2018, Adv Dent Res. 29(1), 42-47; Brunton y colaboradores, 2013, Br Dent J, 215:E6; Kind y

colaboradores, 2017, J Dent Res., 96(7), 790-797; Kirkham y colaboradores, 2007, J Dent Res., 86, 426-430). En el documento WO 2014/027012 A1, se describe un método para el suministro dirigido de un péptido de autoensamblaje a una lesión de diente subsuperficial con el objetivo de remineralizar lesiones cariosas. Alkilzy y colaboradores (2018, anterior) encontró un efecto adicional de la aplicación de P11-4, un péptido de autoensamblaje, a lesiones cariosas tempranas, en combinación con fluoruro, comparado con la aplicación de fluoruro solo.

10 Los procedimientos de biomineralización en base a amelogenina para reparación del diente se han descrito en el contexto de hipersensibilidad dentinal, blanqueamiento o blanqueo de dientes, y el tratamiento de caries en los documentos WO 2017/123986 A1, US 2014/0186273 A1 y US 15 2017/0007737 A1.

En el documento WO 2017/168183 A1, se describe una estructura de apatita mineralizada biomimética en base a péptidos similares a elastina para el uso como material restaurativo dental, en particular para la reconstrucción de esmalte, y para el uso en el tratamiento de enfermedades dentales tal como caries dental.

Además, las estrategias en base a caseína se han desarrollado para la remineralización del esmalte y la prevención y/o tratamiento de caries o erosión del diente (por ejemplo los documentos WO 00/06108 A1 y WO 2010/042754 A2). Los 25

complejos de fosfato de calcio amorfo de fosfopéptido de caseína (CPP-ACP) y complejos de fosfato de fluoruro de calcio amorfo estabilizados con CPP se han descrito en combinación con el cemento de ionómero de vidrio como materiales restaurativos dentales remineralizantes, por ejemplo, en el documento WO 02/094204 A1. Algunos estudios también han mostrado que la progresión de la caries se retarda o se detiene bajo selladores cuando se aplican a lesiones cariosas no cavitadas (Griffin S.O. y colaboradores, 2008, J Dent Res., 87(2), 169-174).

Una vez que la lesión cariosa ha cavitado y aparece un agujero en el diente, el tratamiento común aplicado hasta la fecha es invasivo, puesto que la remineralización en esa etapa es mucho más difícil que para lesiones cariosas no cavitadas. El material deteriorado o cariado usualmente se remueve al utilizar, por ejemplo, una pieza de mano dental ("broca"). Alternativamente, un láser, una cuchara dental o un sistema quimio-mecánico se puede utilizar para remover la caries dental.

Después de la remoción (es decir excavación) del esmalte carioso o cariado, la estructura de diente perdida requiere una restauración dental utilizando materiales restaurativos tales como selladores, amalgama, materiales compuestos dentales, porcelana u oro. Este tratamiento invasivo convencional de la caries cavitada está asociado con varias desventajas.

Primero antes que todo, la estructura del diente natural se daña severamente, puesto que el material de diente sano también se remueve durante el proceso de remover el material dental deteriorado. El proceso para remover el material de caries está típicamente asociado con dolor y la ansiedad, que usualmente tiene que ser aliviado por la aplicación de anestésicos locales. Adicionalmente, por la remoción del esmalte carioso, se afecta la estructura del diente adyacente.

Además, las restauraciones, en particular con selladores o materiales compuestos, frecuentemente fallan, y el llenado eventualmente se tiene que volver hacer, dando por resultado pérdida adicional de estructura del diente. La falla puede ser causada por la existencia o formación de espacios entre el diente y la restauración y/o la falla del sellador parcialmente o completamente. Tal falla está frecuentemente asociada con caries secundaria (también llamada caries recurrente o CARS (caries adyacente a restauraciones y selladores)). El sitio de un relleno sirve como sitio vulnerable para el deterioro adicional (Burke and Lucarotti 2018. The ultimate guide to restoration longevity in England and Wales. Part 3: Glass ionomer restorations - time to next intervention and to extraction of the restored tooth. Br Dent J. 224(10):789-800; Nedeljkovic y colaboradores, 2015. Dental Materials 31(11):e247-e277).

De esta manera, hay una necesidad por el tratamiento mejorado de caries cavitada que supere por lo menos algunas de las desventajas de los métodos de la técnica previa, en particular, la prevención del desarrollo de caries secundaria.

5 Este problema es resuelto por la presente invención, en particular, el contenido de las reivindicaciones. Los inventores de la presente invención sorprendentemente encontraron que los péptidos de autoensamblaje se pueden utilizar efectivamente en combinación con agentes dentales

10 convencionales, específicamente un sellador dental, por ejemplo un cemento de ionómero de vidrio, un barniz fluorado o un agente de unión, para el tratamiento ventajoso de lesiones cariosas cavitadas.

La presente invención de esta manera se relaciona a

15 una composición que comprende (a) un péptido de autoensamblaje, y (b) un agente dental seleccionado del grupo que consiste de un material restaurativo dental tal como un sellador dental, un barniz fluorado y un agente de unión, en donde de preferencia el agente dental es un sellador dental, por ejemplo, un

20 sellador en base a cemento, mucho más de preferencia, un sellador en base a ionómero de vidrio. La composición puede ser una composición farmacéutica.

De preferencia, en la composición de la invención, el péptido de autoensamblaje y el agente dental están en forma

25 homogéneamente mezclados. "Homogéneamente mezclado" significa

que la composición es una mezcla consistente de sus componentes. De esta manera, la composición de acuerdo con la presente invención de preferencia tiene esencialmente las mismas proporciones de sus componentes por toda de cualquier muestra dada.

Además, la presente invención proporciona un kit que comprende (a) un péptido de autoensamblaje y (b) un agente dental en donde el agente dental es un sellador en base a ionómero de vidrio. El kit puede ser un kit farmacéutico.

El kit comprende los componentes de la composición de acuerdo con la presente invención en forma separada, por ejemplo, en viales, matraces, jeringas, aplicadores u otros recipientes separados. En el kit de acuerdo con la presente invención, el péptido de autoensamblaje puede estar comprendido en una composición que además puede comprender un solvente tal como agua y/o un amortiguador. Los solventes orgánicos no polares o polares alternativamente pueden ser utilizados. En el contexto de la invención, a menos que se establezca de otra manera, "uno" se interpreta que significa "uno o más". El kit también puede comprender componentes adicionales, por ejemplo, más de uno de los agentes dentales definidos en la presente. Por ejemplo, el kit puede comprender, además del péptido de autoensamblaje, un material compuesto y un agente de unión adecuado para la unión del material compuesto. Los componentes opcionales además son, por ejemplo, un agente de grabado y/o un

amortiguador capaz de proporcionar calcio, fluoruro y/o fosfato.

El kit de acuerdo con la presente invención puede comprender (a) una composición que comprende un péptido de autoensamblaje, y (b) por lo menos un agente dental como se define en la presente, en donde la composición y el agente dental están en forma separada. Alternativamente, el péptido de autoensamblaje y el solvente tal como agua pueden estar en forma separada, por ejemplo, en compartimientos separados de un dispositivo de aplicación (por ejemplo, como es comercialmente disponible para Curodont® Repair, credentis AG, Windisch, CH). El péptido de autoensamblaje puede estar en forma amortiguada, deshidratada, como es descrito en el documento WO 2014/027012.

Una composición o kit que comprende un péptido de autoensamblaje significa que la composición puede contener un solo tipo de péptidos de autoensamblaje o dos o más, tal como tres, cuatro o cinco, etc., diferentes tipos de péptidos de autoensamblaje. Por ejemplo, como es descrito en detalle enseguida, la composición puede contener dos péptidos complementarios que se auto-ensamblan en combinación.

El término "que comprende" como se utiliza en la presente abarca el significado "que consiste de".

La presente invención además proporciona una composición o un kit que comprende (a) un péptido de autoensamblaje y (b) un agente dental como se define en la

presente, para el uso en el tratamiento de una lesión cariosa. La lesión cariosa de preferencia es una lesión cariosa cavitada, más de preferencia una lesión cariosa activa, tal como una lesión cariosa cavitada activa, en donde la
5 composición o kit de preferencia es una composición o kit de acuerdo con la presente invención, tal como un kit que comprende un péptido de autoensamblaje y un sellador dental.

La invención también proporciona una composición o kit que comprende (a) un péptido de autoensamblaje y (b) un
10 agente dental seleccionado del grupo que consiste de un sellador dental, un barniz fluorado y un agente de unión dental para el uso en la prevención de caries secundaria después de la falla del agente dental en el tratamiento de una lesión cariosa cavitada. De preferencia, el agente dental es un sellador
15 dental, de preferencia, un sellador en base a cemento de ionómero de vidrio.

En el contexto de la presente invención, el término "lesión cariosa" (o "lesión de caries") se refiere a la destrucción localizada de tejidos duros dentales por
20 subproductos ácidos de la fermentación bacteriana de carbohidratos dietéticos. La caries se puede definir como una enfermedad microbiana de los tejidos calcificados de dientes caracterizada por la desmineralización de la porción inorgánica y la destrucción de sustancias orgánicas del diente. El término
25 incluye por ejemplo, caries de esmalte, caries de cemento y

caries de dentina. En el contexto de la invención, las lesiones tratadas son típicamente lesiones de esmalte cariosas. Las lesiones cariosas se pueden subdividir en lesiones cariosas no cavitadas o subsuperficiales y lesiones cariosas cavitadas. Las
5 lesiones cariosas tratadas en la invención pueden ser lesiones cariosas primarias o secundarias.

Una "lesión cariosa cavitada" se refiere a una lesión cariosa que dio por resultado la superficie del diente que no es intacta, es decir, en por lo menos una descomposición
10 parcial de la superficie de la estructura del diente en el área de la lesión cariosa, por ejemplo, un agujero, está presente, por ejemplo, una descomposición de esmalte localizada.

Hay índices utilizados en odontología para registrar la severidad y actividad de lesiones cariosas. En el contexto
15 de la presente invención, el sistema de registro clínico ICDAS (Sistema de Detección y Estimación de Caries International) se utiliza de preferencia, de preferencia el sistema ICDAS-II. La información en el registro y los criterios de actividad de lesiones cariosas de acuerdo con ICDAS-II se pueden encontrar,
20 por ejemplo, en Dikmen (2015, J Istanbul Univ Fac Dent 49(3): 63-72) o bajo www.icdas.org. Como una revisión general, las etapas de ICDAS-II describen el estado dental como sigue: etapa 0 de ICDAS-II: sano; etapa 1 de ICDAS-II: primer cambio visual en el esmalte; etapa 2 de ICDAS-II: cambio visual distinto en el esmalte;
25 el esmalte; etapa 3 de ICDAS-II: descomposición del esmalte

localizada (sin signos visuales clínicos de involucramiento dentinal); etapa 4 de ICDAS-II: sombra oscura implícita de la dentina; etapa 5 de ICDAS-II: cavidad distinta con dentina visible; etapa 6 de ICDAS-II: cavidad distinta extensiva con dentina visible. El sistema ICDAS también se utiliza para la estimación de actividad de lesión (LAA), que típicamente se basa en el conocimiento combinado de la aparición clínica de la lesión, sí o no la lesión está en un área de estancamiento de placa, y la sensación táctil cuando una sonda WHO de extremo de bola se lleva suavemente a través de la superficie del diente. Información adicional en LAA, por ejemplo, se puede encontrar en Ekstrand y colaboradores (2007, Oper Dent. 32(3):225-235) o Nyvad y colaboradores, 2018. Caries Res. 52(5):397-405).

En una modalidad preferida, la composición o el kit para uso de acuerdo con la presente invención es para el uso en el tratamiento de una lesión cariosa de etapa 3-6 de ICDAS-II, tal como etapa 3 de ICDAS-II, etapa 4 de ICDAS-II 4, etapa 5 de ICDAS-II o etapa 6 de ICDAS-II, de preferencia etapas 3-5, aún más de preferencia las etapas 3-4 de ICDAS-II. De preferencia, la lesión cariosa es una lesión cariosa activa.

La detección y estimación de una lesión cariosa o cariada se puede realizar por métodos de detección y estimación de caries convencionales. Por ejemplo, el examen visual, por ejemplo, ayudado por una sonda tal como una sonda de extremo de bola, o métodos radiográficos o una combinación de los mismos

se utilizan ampliamente. En el contexto de la presente invención, una "lesión cariosa cavitada" puede ser una lesión cariosa que es detectable por una sonda de extremo de bola, tal como una sonda que es de extremo de bola con una esfera que exhibe de diámetro de 0.5 mm (por ejemplo una sonda WHO). La información en la diagnosis y estimación de lesiones cariosas dentales se pueden encontrar, por ejemplo, en Braga y colaboradores (2010, Dent Clin N Am 54: 479-493).

De esta manera, por ejemplo, la presente invención proporciona una composición que comprende (a) un péptido de autoensamblaje y (b) un agente dental como se define en la presente para el uso en el tratamiento de una lesión cariosa, por ejemplo, de etapa 1, 2, 3, 4 o 5 de ICDAS-II, de preferencia una lesión cariosa cavitada, más de preferencia una lesión cariosa de etapa 3, 4 o 5 de ICDAS-II, aún más de preferencia una lesión cariosa de etapa 3 o 4 de ICDAS-II. Además, la presente invención proporciona, por ejemplo, un kit que comprende (a) un péptido de autoensamblaje y (b) un sellador dental en base a cemento de ionómero de vidrio para el uso en el tratamiento de una lesión cariosa cavitada, es decir, una lesión cariosa de etapa 3, 4, 5 o 6 de ICDAS-II, más de preferencia una lesión cariosa de etapa 3, 4 o 5 de ICDAS-II, aún más de preferencia una lesión cariosa de etapa 3 o 4 de ICDAS-II, en donde, de preferencia, la lesión cariosa o cariada es activa.

La prevención de la caries secundaria después de la falla o fracaso del agente dental en el tratamiento de una lesión cariosa cavitada significa reducir la incidencia de caries secundaria. La caries secundaria típicamente se forma
5 bajo o en los márgenes de las restauraciones. La falla del agente dental puede ser la existencia o formación de espacios entre el agente dental utilizado para restauración de la lesión cariosa cavitada (falla parcial). También puede ser el agente dental o el desgaste o falla de la restauración ya sea
10 parcialmente o completamente (falla completa). En una modalidad, el tratamiento como es descrito en la presente no únicamente reduce la incidencia de caries secundaria después de la falla del agente dental, sino que también incrementa el tiempo hasta la falla parcial o completa del agente dental,
15 debido a, la caries secundaria por ejemplo, en los márgenes de una restauración también puede causar tal falla. Sin embargo esto no es necesario, y es suficiente que se prevenga la caries secundaria después de la falla parcial o completa de un agente dental.

20 Las restauraciones clásicamente hechas con los agentes dentales definidos en la presente típicamente fallan después de tiempos relativamente cortos, que es, en el estado de la técnica, frecuentemente asociado con caries secundaria. Por ejemplo, un barniz fluorado típicamente es retenido por
25 hasta 3 días bajo condiciones presentes en la cavidad oral, que

incluye el desgaste por masticación. En áreas protegidas, el barniz también se puede mantener por más tiempo.

Los selladores, por ejemplo, selladores de cemento en base de ionómero de vidrio de manera típica lentamente fallan en el curso de 2-10 años. Los agentes de unión típicamente se utilizan para unir una restauración tal como un material compuesto o corona a una superficie del diente. La falla del agente de unión y la restauración están típicamente enlazados. El período de tiempo hasta la falla del agente dental también depende de varios factores además del material, específicamente, el paciente (por ejemplo, una historia de tratamiento dental extensivo está asociado con altas tasas de falla), higiene, la habilidad técnica del profesional dental, la ubicación, etc.

En el contexto de la invención, los inventores encontraron que la combinación del agente dental con un péptido de autoensamblaje previene la caries secundaria, debido a que en la falla del agente dental, por ejemplo, la formación de un espacio entre una restauración con el agente dental o el desgaste/falla del agente dental o una restauración unida al diente con un agente dental, una matriz formada por el péptido de autoensamblaje, que permite la remineralización, protege al diente del desarrollo de caries secundaria. La remineralización de una matriz formada por el péptido de autoensamblaje ya se puede inducir cuando el diente (es decir, la cavidad) se pone

en contacto con el péptido de autoensamblaje, y, dependiendo de la disponibilidad de iones (por ejemplo, derivados del material dental y/o saliva), en la cubierta del material dental. En cualquier caso, en la falla del material dental, por ejemplo, cuando se forma un espacio entre el material y el diente, la matriz formada por los péptidos de autoensamblaje se puede remineralizar y protege al diente de la caries secundaria. El péptido de autoensamblaje también se puede ensamblar alrededor de los márgenes de una restauración con el material dental, y proteger estos sitios, que también son altamente vulnerables al desarrollo de caries secundaria.

Si se mezclan el péptido de autoensamblaje y el agente dental, el agente dental además puede servir como un depósito de liberación retardada del péptido de autoensamblaje.

El pre-tratamiento con péptidos de autoensamblaje se ha utilizado para incrementar la resistencia de unión en la dentina desmineralizada (Barbosa-Martins y colaboradores, 2018. J Mech Behav Biomed Mater 81:214-221). Es conocido en la técnica que la unión de restauraciones, en particular, de materiales compuestos a la dentina es problemático, debido a que, en comparación al esmalte, el colágeno está presente como un componente orgánico y el contenido de agua de la dentina es mucho más alto y la concentración de iones mucho menor en el esmalte. Barbosa-Martins y colaboradores probaron si el pretratamiento con péptidos de autoensamblaje incrementó la

unión para dos sistemas adhesivos, Adper Single Bond (SB) and Clearfil SE Bond (CSE). Ambos agentes son materiales compuestos en base a resina. Las ventajas se encontraron para la unión con SB, pero no para CSE. Esto se discute que es debido al hecho de
5 que SB requiere grabado con ácido fosfórico, que se cree que aumenta el ensamble del péptido de autoensamblaje. En contraste, CSE es un sistema auto-grabado, que disminuye el pH mucho menos. Debido a las diferencias significativas entre las superficies de dentina y esmalte, esta publicación únicamente
10 permite conclusiones para lesiones de dentina, no para lesiones de esmalte. Las lesiones en el esmalte son preferidas por toda la invención. La publicación también no proporciona indicaciones si los resultados aplican a agentes dentales diferentes de los materiales compuestos. En una modalidad de la
15 invención, el agente dental no es un material compuesto en base a resina. En realidad, otros agentes dentales, tales como selladores dentales en base a cemento de ionómero de vidrio, tienen propiedades ventajosas en combinación con los péptidos de autoensamblaje, como es descrito en la presente.

20 Los agentes dentales como se definen en la presente son bien conocidos para la persona experta en la técnica, y son de manera típica comercialmente disponibles. Los agentes dentales incluyen selladores dentales, barnices dentales, tales como barnices fluorados y agentes de unión dental. De esta
25 manera, la presente invención proporciona una composición o un

kit que comprende (a) un péptido de autoensamblaje y (b) un agente dental seleccionado del grupo que consiste de materiales restaurativos dentales tales como selladores dentales, barnices dentales y agentes de unión dental (en el caso de un kit, un
5 sellador a base a cemento de ionómero de vidrio), de preferencia para el uso en el tratamiento de una lesión cariosa o cariada de etapa 1-6 de ICDAS-II, más de preferencia para el uso en el tratamiento de una lesión cariosa cavitada, tal como una lesión cariosa de etapa 3, 4 o 5 de ICDAS-II, como es
10 descrito en lo anterior, en particular, para el uso en la prevención de caries secundaria.

El agente dental utilizado en la presente invención puede comprender un polímero ácido seleccionado del grupo que comprende un acrilato y metacrilato, ionómero, giómero,
15 ormocer® y cualquier otro polímero adecuado y/o una forma monomérica del mismo. De preferencia, el agente dental comprende componentes que son capaces de polimerización, por ejemplo, en una lesión cariosa cavitada o antes de ser rellenado en tal lesión. De esta manera, los componentes del
20 agente dental inicialmente pueden estar en forma monomérica y pueden formar una restauración (en particular, en el caso de un sellador) o una capa protectora (en particular, en el caso de un barniz) o ser utilizado para la unión de una restauración (en particular, en el caso de un agente de unión) en la
25 polimerización de los componentes monoméricos. El agente dental

puede ser un material adecuado para el curado con luz visible, un material auto-polimerizable, o un material adecuado para el curado con luz UV, de preferencia, un material adecuado para el curado con luz visible.

5 En una modalidad de la presente invención, el agente dental es un barniz dental, tal como un barniz fluorado. Los barnices fluorados son bien conocidos para la persona experta en la técnica y son comercialmente disponibles. Un barniz fluorado convencional generalmente comprende fluoruro como una
10 sal o preparación de silano en una alta concentración en una solución adhesiva, tal como en una solución de alcohol y en base de resina de secado rápido. La concentración, forma de fluoruro y método de suministro varía dependiendo del fabricante. Las concentraciones típicas son fluoruro de sodio
15 al 2.5% al 5% o difluorsilano aproximadamente al 1%, por ejemplo, en un poliuretano, poliacrilato, colofonio o base de laca. Los barnices pueden comprender CPP-ACP, tal como MI Varnish (GC, Japón). Los barnices fluorados adecuados adicionales incluyen, por ejemplo, la Suspensión Durophat®
20 (Gaba Schweiz AG), Barniz Profluorado y Bifluorid 12 (Voco, Cuxhaven, Alemania), Fluor Protector (Ivoclar/Vivadent, Amherst NY), Duraflor (PharmaScience, Montreal, Canadá), CavityShield (OMNII Oral Pharmaceuticals, West Palm Beach, FL, USA) y Carex (Voss, Noruega). La información en barnices fluorados se puede
25 encontrar, por ejemplo, en Chu and Lo (Gen Dent. Jul-Aug 2006;

54(4): 247-253).

En una modalidad preferida, el agente dental es un sellador dental. Los selladores dentales, también conocidos como selladores de picaduras y fisuras, son bien conocidos para la persona experta en la técnica, se utilizan ampliamente en el campo de odontología y son comercialmente disponibles. La información sobre selladores dentales se puede encontrar, por ejemplo en Naaman y colaboradores (Dent J. 2017, 5, 34). En el contexto de la presente invención, los selladores dentales se pueden seleccionar del grupo que consiste de selladores en base de cemento de ionómero de vidrio, selladores en base de resina y materiales de cerámica modificados (por ejemplo,Ormocer®). Los selladores en base de cemento de ionómero de vidrio comprenden cementos de ionómero de vidrio, cementos de ionómero de vidrio modificados con resina. Los selladores en base de resina comprenden resinas compuestas modificadas con poliácido (también llamadas "compómeros") y materiales compuestos en base de resina (también llamados resinas compuestas) tales como resinas compuestas fluibles.

De preferencia, el sellador dental es un sellador en base de cemento, en particular un sellador en base de cemento de ionómero de vidrio. De esta manera, en una modalidad, la presente invención proporciona una composición o un kit que comprende (a) un péptido de autoensamblaje y (b) un sellador en base de cemento de ionómero de vidrio, por ejemplo, un cemento

de ionómero de vidrio, un cemento de ionómero de vidrio modificado con resina o un material de tipo ionómero de vidrio. La composición o kit puede estar para el uso en el tratamiento de una lesión cariosa, por ejemplo, de etapa 1-6 de ICDAS-II.

5 Los selladores típicamente se utilizan para el tratamiento de lesiones cariosas no cavitadas, y se pueden utilizar con este fin en combinación con péptidos de autoensamblaje tal como P11-4, ya sea en forma mezclada o en la forma de un kit, en donde el péptido de autoensamblaje puede ser para la administración
10 primero, seguido por la administración del sellador.

La presente invención además abre la posibilidad del tratamiento de lesiones cariosas cavitadas, por ejemplo, de etapa 3-5 de ICDAS-II, en particular, 3-4 con selladores en base de cemento de ionómero de vidrio en combinación con
15 péptidos de autoensamblaje tal como P11-4. La ventaja es que, en combinación con el péptido de autoensamblaje, se previene la caries secundaria (o se reduce la incidencia de caries secundaria).

Los cementos de ionómero de vidrio pertenecen a la
20 clase de materiales conocidos como cementos de ácido-base y se utilizan ampliamente en el campo de la odontología y son comercialmente disponibles. La información en cementos de ionómero de vidrio se puede encontrar, por ejemplo en Sidhu and Nicholson (J Funct Biomater. 2016, 7, 16). Los términos
25 "cemento de ionómero de vidrio" y "ionómero de vidrio" se

utilizan intercambiablemente. Otro término que se utiliza para cementos de ionómero de vidrio en la profesión dental es "cemento de polialquenoato de vidrio". Los ingredientes mayores del cemento de ionómero de vidrio son ácido soluble en agua polimérico, vidrio básico (lixiviable en ion) y agua. Los polímeros generalmente utilizados en cementos de ionómero de vidrio son ácidos polialquenoicos. Los vidrios utilizados para cementos de ionómero de vidrio son básicos y, de esta manera, capaces de reaccionar con un ácido para formar una sal, por ejemplo vidrios de alumino-silicato con adiciones de fluoruro y fosfato frecuentemente se utilizan. Los vidrios comerciales para cementos de ionómero de vidrio típicamente se basan en compuestos de calcio o estroncio y contienen fluoruro. Los cementos de ionómero de vidrio típicamente se endurecen dentro de 2-3 minutos del mezclado mediante una reacción de ácido-base y se adhieren a la superficie del diente mediante el enlace químico por enlaces iónicos que se forman entre los grupos carboxilato en las moléculas de poliácido y los iones de calcio en la superficie del diente.

En el contexto de la presente invención, "Glass Carbomer®" (GCP Dental, Países Bajos) también está abarcado por el término "sellador en base de cemento de ionómero de vidrio". Este es un material comercial novedoso del tipo de ionómero de vidrio, que incluye sustancias que frecuentemente no se incluyen en las formulaciones de ionómero de vidrio, por

ejemplo un aceite de silicio que comprende un polidimetilsiloxano. De manera similar, "Activa" es un sellador en base de cemento de ionómero de vidrio cauchotoso y también está abarcado por el término "sellador en base de cemento de ionómero de vidrio".

Los cementos de ionómero de vidrio modificados con resina también se pueden utilizar como sellador dental en la presente invención. Estos materiales contienen los mismos componentes esenciales como los ionómeros de vidrio convencionales (polvo de vidrio básico, agua, poliácido), pero también incluyen un componente de monómero y sistema iniciador asociado. El monómero es típicamente metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) y el iniciador puede ser canforquinona u otros fotoiniciadores adecuados.

En otra modalidad, los selladores en base a resina, es decir, selladores dentales en base a resina, se utilizan como sellador dental en la presente invención. Los selladores en base a resina son bien conocidos en el campo de odontología y típicamente se basan en una matriz de oligómero que comprende componentes tales como metacrilato de Bisfenol A-glicidilo (bisGMA), dimetacrilato de uretano (UDMA) u otros monómeros de dimetacrilato (tales como TEGMA o HDDMA) o policeram semi-cristalino (PEX). Ellos se pueden clasificar en cuatro generaciones, determinado por el método de polimerización. La primera generación se polimerizó mediante la acción de rayos

ultravioleta. La segunda generación fue la autopolimerización de selladores en base a resina o selladores químicamente curados. En este caso, una amina terciaria (el activador) se adiciona a un componente y se mezcla con otro componente. La
5 reacción entre estos dos componentes produce radicales libres que inician la polimerización del material sellador de resina. La tercera generación comprende selladores en base a resina con polimerización de luz visible, de esta manera, la luz visible, típicamente en la región de longitud de onda de alrededor de
10 470 nm, activa los fotoiniciadores (por ejemplo, como es explicado en la presente) que están presentes en el material sellador. Una cuarta generación de selladores en base a resina son selladores en base a resina fluorada, que son un producto que resulta de la adición de partículas que liberan flúor en
15 materiales selladores en base de resina convencionales. Los selladores en base de resina pueden ser rellenados o no rellenados, es decir, los selladores en base de resina pueden contener material rellenador, por ejemplo, como es descrito para materiales compuestos en base de resina en la presente.
20 Típicamente, los materiales selladores en base de resina no rellenados exhiben menor viscosidad. Los selladores en base de resina comercialmente disponibles adecuados incluyen Clinpro^{MR} (3M-ESPE, St. Paul, MN, USA), Delton[®] FS (Dentsply-De Trey, Konstanz, Alemania), Estiseal[®] F (Heraerus-Kulzer, Hanau, Alemania) y Guardian Seal^{MR} (Kerr, Orange, CA, USA). De esta
25

manera, en una modalidad, la presente invención proporciona una composición o un kit que comprende (a) un péptido de autoensamblaje y (b) un sellador en base de resina, por ejemplo, para el uso en el tratamiento de una lesión cariosa.

5 Los selladores en base de resina típicamente se utilizan para el tratamiento de lesiones cariosas no cavitadas, y se pueden utilizar con este fin en combinación con péptidos de autoensamblaje tales como P11-4.

La presente invención además abre la posibilidad de
10 tratamiento de lesiones cariosas cavitadas, por ejemplo, de etapa 3-5 de ICDAS-II, en particular, 3-4 con selladores en base de resina en combinación con péptidos de autoensamblaje tal como P11-4. La ventaja es que, en combinación con el péptido de autoensamblaje, la caries secundaria es prevenida (o
15 la incidencia de caries secundaria reducida).

Como se utiliza en la presente, "selladores en base de resina" también incluyen materiales compuestos en base de resina, de preferencia, materiales compuestos en base de resina fluibles (también conocidos como materiales compuestos de
20 resina fluible). De esta manera, los materiales compuestos en base de resina, de preferencia, los materiales compuestos en base de resina fluibles se pueden utilizar como selladores dentales o restauraciones de resina preventivas en la presente invención. Los términos "materiales compuestos en base de
25 resina" y "resinas compuestas" se utilizan intercambiabilmente

en la presente. Los materiales compuestos en base de resina son tipos de resinas sintéticas que se utilizan ampliamente en odontología como material restaurativo, adhesivos dentales y selladores. Los materiales compuestos en base de resina convencionales comprenden una matriz de oligómero en base de resina y un material rellenedor, por ejemplo, en base a materiales de vidrio o de cerámica. Metacrilato de Bisfenol A-glicidilo (bisGMA), dimetacrilato de uretano (UDMA) u otros monómeros de dimetacrilato (tales como TEGMA o HDDMA), o policeram semi-cristalino (PEX) son, por ejemplo, utilizados como matriz de oligómero en base de resina. Los rellenedores de vidrio usualmente se hacen de sílice cristalina, dióxido de silicio, vidrio de litio/bario-aluminio, o vidrio de borosilicato que contiene zinc/estroncio/litio. Los rellenedores de cerámica incluyen zirconia-sílice y óxido de zirconio. Las resinas compuestas típicamente también contienen un sistema iniciador, tal como un fotoiniciador, por ejemplo, canforquinona, fenilpropanodiona (PPD) y lucrina (TPO). Estos sistemas iniciadores inician la reacción de polimerización de las resinas cuando se aplica luz azul. Estos también son sistemas compuestos de resina químicamente curados (también conocidos como selladores en base de resina "autopolimerizantes") disponibles, usualmente proporcionados como un sistema de dos pastas (base y catalizador) que inician al endurecer cuando la base y el catalizador se mezclan

conjuntamente. Varios aditivos se pueden adicionar, por ejemplo, para controlar la velocidad de reacción o propiedades físicas de las resinas compuestas dentales, tal como dimetilglicomina, que se pueden adicionar para lograr una
5 cierta capacidad de flujo. Los materiales compuestos dentales exhiben habilidad para adherirse a la estructura del diente mediante la unión micro-mecánica, que se incrementa mediante el grabado con ácido. Las resistencias de unión muy altas a la estructura del diente se pueden lograr con la aplicación
10 adicional de agentes de unión dentales.

Los materiales compuestos en base de resina se pueden clasificar de acuerdo con su característica de manejo en las categorías "fluible" y "empacable". Típicamente, un material compuesto de resina fluible exhibe un contenido de rellenedor
15 de abajo de 60% en volumen, tal como aproximadamente 35-55% en volumen. Los materiales compuestos de resina empacables típicamente exhiben un contenido de rellenedor más alto, por ejemplo, arriba de 60% en volumen. Los materiales compuestos de resina fluibles generalmente exhiben menor viscosidad y por lo
20 tanto propiedades de humectación favorables y facilidad de manejo comparado con los materiales compuestos en base de resina empacables.

Las resinas compuestas comercialmente disponibles adecuadas incluyen, por ejemplo Metafil (Sun Medical, Moriyama,
25 Japón), Heliomolar® (Ivoclar-Vivadent, Liechtenstein),

Solitaire® (Heraeus Kulzer, Hanau, Alemania), Arabesk (Voco, Cuxhaven, Alemania), y Charisma® (Heraeus Kulzer, Hanau, Alemania). Ejemplos de materiales compuestos de resina fluibles comercialmente disponibles adecuados con Admira® Flow (Voco, Cuxhaven, Alemania), Filtek^{MR} Supreme (3M-ESPE, St. Paul, MN, USA), FlowLine (Heraeus-Kulzer, Hanau, Alemania), Grandio® Flow (Voco, Cuxhaven, Alemania), Point-4^{MR} Flowable (Kerr, Orange, CA, USA), Premise^{MR} Flowable (Kerr, Orange, CA, USA), Revolution^{MR} Fórmula 2 (Kerr, Orange, CA, USA), y X-Flow^{MR} (Dentsply-De Trey, Konstanz, Alemania). De esta manera, en una modalidad, la presente invención proporciona una composición o un kit que comprende (a) un péptido de autoensamblaje y (b) un material compuesto en base de resina, de preferencia un material compuesto en base de resina fluible, de preferencia para el uso en el tratamiento de una lesión cariosa o cariada, más de preferencia para el uso en el tratamiento de una lesión cariosa cavitada, tal como una lesión cariosa de etapa 3, 4 o 5 de ICDAS-II, como es descrito en la presente.

Los selladores en base de resina como se utilizan en la presente también incluyen resinas compuestas modificadas con poliácido (también llamadas "compómeros"). De esta manera, el sellador dental utilizado en la presente invención puede ser una resina compuesta modificada con poliácido (también llamada "compómero"). Los compómeros se asemejan a las resinas compuestas tradicionales en que su reacción de endurecimiento

es típicamente una polimerización de adición, en que no contienen agua y en que la mayoría de los componentes son idénticos. Típicamente éstos son macromonómeros voluminosos, tal como dimetacrilato de bisglicididil éter (bisGMA) o sus
5 derivados y/o dimetacrilato de uretano, que se mezclan con diluyentes reductores de viscosidad, tal como dimetacrilato de trietilenglicol (TEGDMA). Esos sistemas de polímero se rellenan con polvos inorgánicos no reactivos, tal como cuarzo o un vidrio de silicato, por ejemplo SrAlFSiO_4 . Estos polvos
10 usualmente se recubren con un silano para promover la unión entre el rellenedor y la matriz en el material de endurecimiento. Los compómeros típicamente contienen monómeros adicionales que difieren de aquellos en los materiales compuestos convencionales, que contienen grupos funcionales
15 acídicos, por ejemplo un di-éster de metacrilato de 2-hidroxietilo con ácido butano tetracarboxílico (TGB). La reacción de endurecimiento usualmente se inicia con luz, pero también hay sistemas donde el curado se origina como el resultado del mezclado de dos pastas, cada una de las cuales
20 contiene un componente del sistema iniciador de radicales libres. Ejemplos para compómeros comercialmente disponibles adecuados incluyen Ana Compomer (Nordiska Dental, Suecia), Dyract® (Dentsply, Konstanz, Alemania), Compoglass® (Ivoclar-Vivadent, Liechtenstein), Compomer F2000 (3M-ESPE, St. Paul's,
25 MN, USA), Freedom (SDI, Bayswater, Victoria, Australia), Hytac®

(3M-ESPE, Seefeld, Alemania), MagicFil (Zenith, Englewood, NJ, USA), Twinky Star (Voco, Cuxhaven, Alemania). De esta manera, en una modalidad, la presente invención proporciona una composición o un kit que comprende (a) un péptido de autoensamblaje y (b) una resina compuesta modificada con poliacido, de preferencia, para el uso en el tratamiento de una lesión cariosa o cariada, más de preferencia para el uso en el tratamiento de una lesión cariosa cavitada, tal como una lesión cariosa de etapa 3, 4 o 5 de ICDAS-II, como es descrito en la presente.

En otra modalidad, el agente dental utilizado en la presente invención es un agente de unión dental, también llamado "agentes de unión de dentina". Los agentes de unión dental son bien conocidos en el campo de odontología y son típicamente materiales de resina que se utilizan convencionalmente para hacer un material de relleno de compuesto dental para adherirse firmemente a tanto la dentina como el esmalte. Los agentes de unión dental son frecuentemente metacrilatos con algún portador volátil y solvente similar a acetona o etanol/agua. Como adhesivos, típicamente se utilizan BisGMA o TEGMA. La aplicación de agentes dentales usualmente requiere el uso de agentes de grabado, tales como ácido fosfórico, ácido cítrico/cloruro de calcio o ácido oxálico/nitrato de aluminio, etc., el uso de aprestador, tal como NTG-GMMA/BPDM, HEMA/GPDM, o 4META. Hay sistemas de agente

de unión dental disponibles que combinan todos los componentes necesarios en una composición. Otros proporcionan los componentes por separado. Los agentes de unión dental comercialmente disponibles adecuados incluyen 3M^{MR} Scotchbond^{MR} Universal Adhesive (3M ESPE, St. Paul, MN, USA), ACE[®] ALL-BOND (BISCO Dental Products, Schaumburg, IL, USA), Admira Bond (VOCO, Cuxhaven, Alemania), BeautiBond 7th-generation adhesive (Shofu Dental Corporation, Ratingen, Alemania), CLEARFIL SE Bond 2 (Kuraray America Inc., Houston, TX, USA), Futurabond U (VOCO, Cuxhaven, Alemania), G-Premio BOND^{MR} (GC America Inc., Alisp, IL, USA), y Prelude^{MR} (Zest Dental Solutions, Carlsbad, CA, USA). De esta manera, en una modalidad, la presente invención proporciona una composición o un kit que comprende (a) un péptido de autoensamblaje y (b) un agente de unión dental, de preferencia, para el uso en el tratamiento de una lesión cariosa, más de preferencia para el uso en el tratamiento de una lesión cariosa cavitada, tal como una lesión cariosa de etapa 3, 4 o 5 de ICDAS-II, como es descrito en la presente.

En la presente aplicación, más de un tipo de agente dental se puede utilizar. Por ejemplo, el kit de acuerdo con la presente aplicación puede comprender un sellador dental en base a cemento de ionómero de vidrio y un barniz fluorado. De esta manera, por ejemplo, cuando se utiliza tal kit para tratar una lesión cariosa, el péptido de autoensamblaje se puede aplicar

primero a la superficie del diente opcionalmente limpiada y/o tratada, por ejemplo, la superficie de lesión cariosa (ya sea antes del barniz fluorado o en una composición con el barniz fluorado) y el cemento de ionómero de vidrio se puede aplicar
5 después de la aplicación del barniz fluorado.

En una modalidad de la invención, no se aplica barniz fluorado.

En el contexto de la presente invención, se prefiere que el agente dental, por ejemplo, el cemento de ionómero de
10 vidrio, el cemento en base de silicato de calcio, la resina compuesta modificada con poliácido, o el sellador en base de resina sea capaz de liberar fluoruro. En una modalidad particularmente preferida, el agente dental es capaz de liberar calcio y fluoruro. Por ejemplo, los cementos de ionómero de
15 vidrio tienen ambas propiedades, ya que se basan en un polvo de vidrio de calcioaluminiofluorosilicato o vidrios en base de estroncio y un ácido, típicamente, ácido poliacrílico. El agente dental también puede ser, o alternativamente, permeable a iones, por ejemplo, de la saliva, en particular, después de
20 ser aplicado al diente. Por consiguiente, las sustancias presentes en la saliva, tales como calcio o fosfatos con capaces de permear el agente dental. Estas dos características mejoran la remineralización de la superficie del diente, en particular, la cavidad, ya sea antes de que falle el agente
25 dental, y de esta manera mejorar la protección.

Hay agentes dentales, por ejemplo, selladores dentales que tienen un pH básico, y hay agentes dentales, por ejemplo, selladores dentales que tienen un pH neutro o ácido. El pH del agente dental se puede determinar antes del endurecimiento de material, en particular, en un ambiente acuoso. Por ejemplo, muchos cementos, por ejemplo, el cemento Portland son básicos. Ambos agentes dentales básicos o neutros o ácidos se pueden utilizar en el contexto de la invención, pero esto puede influenciar el tipo de péptido de autoensamblaje utilizado, como es explicado en detalle adicional enseguida.

El cemento Portland es un ejemplo de un cemento en base de calcio-silicato, que se puede utilizar en el contexto de la invención. Este de preferencia se utiliza para restauraciones de dentina en estrecha proximidad a la pulpa dental debido a los tiempos de endurecimiento relativamente largos. Por ejemplo, al agregado de trióxido mineral (MTA), por ejemplo, el agregado de trióxido mineral de endurecimiento rápido tal como Biodentine (Septodont, Saint Maur des Fosses, FR), que se endurece dentro de alrededor de 12 minutos o menos tiempo; Watson y colaboradores, 2014. Dental Mater. 30(1):50-61), se pueden utilizar.

Los péptidos de autoensamblaje utilizados en la presente invención son péptidos que son capaces de formar estructuras tri-dimensionales, para de esta manera promover la

regeneración del tejido. Ellos se pueden ensamblar en una dimensión para formar beta-lámina, y ensambles de más alto orden, tales como ensambles similares a cinta. Las estructuras supramoleculares tridimensionales de las proteínas de autoensamblaje se pueden formar, las cuales tienen una afinidad para/hacia fosfato de calcio.

En el contexto de la presente invención, los péptidos de autoensamblaje pueden ser capaces de auto-ensamblarse por sí mismos, como es el caso, por ejemplo, para los péptidos P11-4, P11-8, P11-2, P11-5 mencionados enseguida, pero alternativamente pueden ser capaces de auto-ensamblarse en una combinación de dos péptidos de autoensamblaje, como es el caso, por ejemplo, para los péptidos R11-13/P11-14 y P11-28/P11-29, P11-30/P11-31 mencionados enseguida.

En el contexto de la presente invención, los péptidos de autoensamblaje enseñados en los documentos WO 2004/007532 A1, US10/521,628, US12/729,046, US13/551,878, US 14/062,768 o W02014/027012 A1, que son completamente incorporados en la presente por referencia, son preferidos. En particular, los péptidos de autoensamblaje que tienen una carga neta de +2 o -2 en pH 7.5, se pueden utilizar en forma monomérica o ensamblada.

Los péptidos de autoensamblaje utilizados en la presente invención de preferencia comprenden una secuencia de la fórmula X1-X2-X1-X2-X1, en donde X1 es un aminoácido con una cadena lateral ácida y X2 es un aminoácido con una cadena

lateral hidrofóbica. Por ejemplo, el péptido de autoensamblaje utilizado en la presente invención comprende la secuencia de consenso SEQ ID NO: 1, X1-X2-X1-X2-X1, en donde X1 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de ácido glutámico, ácido aspártico, glutamina y ornitina, y X2 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptófano y glutamina, o una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 80% de identidad a la misma. Independientemente seleccionado significa que, por ejemplo, X1 en las posiciones 1, 3 o 5 de la secuencia anterior puede ser diferente entre sí. Por supuesto, ellos también pueden ser idénticos.

De preferencia, los péptidos de autoensamblaje utilizados en la invención comprenden SEQ ID NO: 2, X1-X2-X1-X2-X1, en donde X1 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de ácido glutámico y ornitina, y X2 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de triptófano y fenilalanina.

En una modalidad adicional, los péptidos de autoensamblaje utilizados en la invención pueden comprender SEQ ID NO: 3, X3-F-X1-W-X1-F-X1, en donde X1 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de ácido glutámico y ornitina, y X3 se selecciona del grupo que consiste de arginina, ácido glutámico y ornitina, en donde X3 de

preferencia es arginina.

Además, los péptidos de autoensamblaje utilizados en la invención pueden comprender SEQ ID NO: 4 o, de preferencia, consistir del mismo: X4-X4-X3-F-X1-W-X1-F-X1-X4-X4, en donde X1
5 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de ácido glutámico y ornitina, y en donde X3 se selecciona del grupo que consiste de arginina, ácido glutámico y ornitina, y en donde X4 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de glutamina, ácido glutámico, serina, treonina y
10 ornitina. X3 de preferencia es arginina. Independientemente, X4 de preferencia es glutamina.

Los péptidos de autoensamblaje de la invención pueden comprender SEQ ID NO: 5, o de preferencia, consistir de la misma: Q-Q-R-F-X1-W-X1-F-X1-Q-Q, en donde X1 es
15 independientemente seleccionado del grupo que consiste de ácido glutámico y ornitina.

De preferencia, los péptidos de autoensamblaje utilizados en la presente invención comprenden o consisten de una secuencia seleccionada de las secuencias de consenso
20 listadas en la Tabla 1 enseguida.

Mucho más de preferencia, los péptidos comprenden los péptidos específicos listados en la Tabla 2 o que consisten de los mismos. Por supuesto, los péptidos de autoensamblaje que se ensambla en combinación con otro péptido de autoensamblaje, por
25 ejemplo, como es descrito en la presente, se puede formular en

un kit o en una composición.

Los péptidos de SEQ ID NO: 6, 9, 11, 12, 16 o 17 son particularmente ventajosos, por ejemplo, ya que se pueden utilizar en concentraciones relativamente bajas, son altamente
5 compatibles con las células y tienen distribución de carga benéfica.

De preferencia, el péptido de autoensamblaje comprende la secuencia de SEQ ID NO: 6 o consiste de la misma. Un péptido que consiste de una secuencia de SEQ ID NO: 6
10 también se designa P11-4, y es preferido por toda la invención. En otra modalidad preferida, el péptido de autoensamblaje comprende la secuencia de SEQ ID NO: 9 o consiste de la misma (P11-8).

El kit o composición de la invención también puede
15 comprender por lo menos un péptido de autoensamblaje que tiene por lo menos 45% de identidad de secuencia a un péptido que consiste de SEQ ID NO: 6. De preferencia, el péptido tiene por lo menos 54%, por lo menos 63%, por lo menos 72%, por lo menos 81% o por lo menos 90% de identidad de secuencia a un péptido
20 que consiste de SEQ ID NO: 6, o es el péptido. Los péptidos de la invención son, por ejemplo, de 11 aminoácidos en longitud.

Los péptidos de autoensamblaje pueden ser péptidos modificados que comprenden un Ac-N-terminal y/o NH₂-C-Terminal, de preferencia, ambos, o péptidos no modificados. Como las
25 formas no bloqueadas tienden a iniciar una reacción de

desaminización, las terminales de todos los péptidos de autoensamblaje de SEQ ID NO: 1 de preferencia se bloquean para incrementar la estabilidad. En particular, los péptidos de SEQ ID NO: 6, 9, 11, 12, 16 y 17 pueden comprender una Ac-N-terminal y NH₂-C-Terminal. La SEQ ID NO: 18-29 corresponden a péptidos modificados de la invención.

Tabla 1: Secuencias de consenso de péptidos de autoensamblaje preferidos

SEQ ID NO	Nombre del péptido	Secuencia	SAP Ejemplar
SEQ ID NO: 1	Secuencia de consenso 1	X1-X2-X1-X2-X1, en donde X1 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de ácido glutámico, ácido aspártico glutamina y ornitina, y X2 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptófano y glutamina	P11-2, P11-4, P11-5, P11-8, P11-12, P11-13, P11-14, P11-17, P11-19, P11-20, P11-28, P11-29
SEQ ID NO: 2	Secuencia de consenso 2	X1-X2-X1-X2-X1, en donde X1 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de ácido glutámico y ornitina, y X2 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de triptófano y fenilalanina	P11-4, P11-8, P11-12, P11-13, P11-14, P11-17, P11-28, P11-29
SEQ ID NO: 3	Secuencia de consenso 3	X3-F-X1-W-X1-F-X1, en donde X1 es independientemente seleccionado del grupo	P11-4, P11-8, P11-12, P11-13, P11-14, P11-17,

		Que consiste de ácido glutámico y ornitina, y X3 es seleccionado del grupo que consiste de arginina, ácido glutámico y ornitina, en donde X3 de preferencia es arginina	P11-28, P11-29
SEQ ID NO: 4	Secuencia de consenso 4	X4-X4-X3-F-X1-W-X1-F-X1-X4-X4, en donde X1 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de ácido glutámico y ornitina, y en donde X3 es seleccionado del grupo que consiste de arginina, ácido glutámico y ornitina, y en donde X4 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de glutamina, ácido glutámico, serina, treonina y ornitina. X3 de preferencia es arginina. Independientemente, X4 de preferencia es glutamina.	P11-4, P11-8, P11-12, P11-13, P11-14, P11-17, P11-28, P11-29
SEQ ID NO: 5	Secuencia de consenso 5	Q-Q-R-F-X1-W-X1-F-X1 -Q-Q, en donde X1 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de ácido glutámico y ornitina.	P11-4, P11-8

Tabla 2: Péptidos de autoensamblaje preferidos. Las posiciones X1 están subrayadas

SEQ ID NO	Nombre del péptido	Secuencia (Código de una letra)	% de identidad de aminoácido a P11-4 (ClustalW (2.1, parámetros
-----------	--------------------	---------------------------------	---

			estándares))
SEQ ID NO: 6	P11-4	QQRFEWFEQQ	100
SEQ ID NO: 7	P11-2	QQRFWQFEQQ	81.8
SEQ ID NO: 8	P11-5	QQRFWQFQQQ	72.7
SEQ ID NO: 9	P11-8	QQRFWQFEQQ	81.8
SEQ ID NO: 10	P11-12	SSRFWQFESS	45.4
SEQ ID NO: 11	P11-13	EQEFWEFEQE	72.7
SEQ ID NO: 12	P11-14	QQOFWQFQQQ	63.6
SEQ ID NO: 13	P11-17	TTRFEWFEQT	63.6
SEQ ID NO: 14	P11-19	QQRQQQQEQQ	54.5
SEQ ID NO: 15	P11-20	QQRQEQQEQQ	72.7
SEQ ID NO: 16	P11-28	QQOFWQFQQQ	45.4
SEQ ID NO: 17	P11-29	QQEFWEFEQQ	90.9
SEQ ID NO: 30	P11-16	NNRFWQFENN	45.4
SEQ ID NO: 31	P11-18	TTRFWQFETT	45.4
SEQ ID NO: 32	P11-26	QQQQQQQQQQ	36.4
SEQ ID NO: 33	P11-31	SSOFWQFOSS	27.3

Los péptidos de autoensamblaje de preferencia no tienen sitios de restricción para las endopeptidasas del sujeto. Ellos también no necesitan comprender un motivo de reconocimiento especial para las células.

5 En una modalidad, en el kit o composición de acuerdo con la presente invención, el péptido de autoensamblaje está en forma predominantemente monomérica, por ejemplo, por lo menos 70%, por lo menos 80% o por lo menos 90% de los péptidos de

autoensamblaje están presentes en un estado monomérico. Con este fin, si el péptido se ensambla en un pH en o abajo de 7.5, el pH de la composición puede estar arriba del pH en donde el péptido inicia a someterse al auto-ensamble (por ejemplo, pH 7.5 para P11-4), de preferencia, 0.1 a 0.5 unidades de pH arriba del pH, o más de 0.5 unidades de pH arriba del pH. El pH puede ser amortiguado a aquel pH para evitar la agregación rápida. Puede ser benéfico si la agregación, y la formación de un hidrogel inicia rápidamente después de la aplicación a la cavidad de caries. Por consiguiente, el pH puede ser 0.1 a 0.5 unidades de pH arriba del pH en el cual el péptido inicia a someterse al auto-ensamble, sin amortiguación. En una modalidad, la composición puede comprender péptido deshidratado, por ejemplo, obtenible de acuerdo con el documento WO 2014/027012.

En otra modalidad, el kit o composición de acuerdo con la invención comprende péptidos de autoensamblaje en forma predominantemente ensamblada, por ejemplo, por lo menos 70%, por lo menos 80% o por lo menos 90% están en forma ensamblada, o forma esencialmente ensamblada, y un amortiguador (a un pH que estabiliza la forma ensamblada). El péptido de autoensamblaje ensamblado típicamente forma un hidrogel.

La selección del estado de ensamblaje de la proteína depende de varios factores. Una forma predominantemente monomérica del péptido de autoensamblaje mejora la difusión del

monómero en el esmalte desmineralizado, y puede ser particularmente ventajoso para lesiones cavitadas más pequeñas, por ejemplo, lesiones parcialmente cavitadas o lesiones con microcavidades (por ejemplo, ICDAS 1-3). Una forma
5 predominantemente ensamblada puede conducir a la acción más rápida del péptido y de esta manera mejorar la función, en particular para cavidades más grandes (por ejemplo, ICDAS 4, 5 o 6). Si el péptido de autoensamblaje y el agente dental se mezclan, el pH del agente dental requiere ajuste y la
10 intensidad iónica típicamente será decisiva. En el caso de una composición que comprende tanto el agente dental como el péptido de autoensamblaje, en el pH respectivo, se puede utilizar ya sea un péptido de autoensamblaje predominantemente monomérico o un péptido de autoensamblaje predominantemente
15 polimérico.

Las combinaciones de péptidos de autoensamblaje complementarios, por ejemplo, de P11-4 y P11-8, proporcionan un tiempo de ensamblaje significativamente más rápido que da por resultado la aplicación más rápida y estabilidad debido a su
20 atracción entre sí.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición o un kit que comprende (a) un péptido de autoensamblaje que comprende una secuencia de consenso de acuerdo con SEQ ID Nos: 1-5, tal como una secuencia de consenso
25 de acuerdo con SEQ ID NO: 1, de preferencia una secuencia de

consenso de acuerdo con SEQ ID NO: 2, más de preferencia una
secuencia de consenso de acuerdo con SEQ ID NO: 3, aún más de
preferencia una secuencia de consenso de acuerdo con SEQ ID NO:
4, y mucho más de preferencia una secuencia consenso de acuerdo
5 con SEQ ID NO: 5, y (b) un agente dental, tal como un sellador
dental, de preferencia un sellador en base de cemento de
ionómero de vidrio, por ejemplo, para el uso en el tratamiento
de una lesión cariosa cavitada, tal como una lesión cariosa de
etapa 4 o 5 de ICDAS-II, como es descrito en lo anterior. En
10 particular, se puede utilizar para la prevención de caries
secundaria.

En una modalidad preferida, la presente invención
proporciona una composición o un kit que comprende (a) un
péptido de autoensamblaje que comprende, de preferencia que
15 consiste de, una secuencia seleccionada de las secuencias de
acuerdo con SEQ ID NOS: 6-17 y 30-33, o una secuencia que tiene
por lo menos 80%, más de preferencia por lo menos 90% de
identidad a la misma, de preferencia la secuencia de acuerdo
con SEQ ID NO: 6 o una secuencia que tiene por lo menos 80%,
20 más de preferencia por lo menos 90% de identidad a la misma, y
(b) un agente dental, tal como un sellador dental, de
preferencia un sellador en base de cemento de ionómero de
vidrio, de preferencia para el uso en el tratamiento de una
lesión cariosa, lesión cariosa tanto temprana como avanzada,
25 más de preferencia para el uso en el tratamiento de una lesión

cariosa cavitada, tal como una lesión cariosa de etapa 3-5 de ICDAS-II, como es descrito en lo anterior. P-11 es más preferido para el uso en el contexto de la presente invención. En particular, se puede utilizar para la prevención de caries
5 secundaria.

En una modalidad preferida particular, la presente invención proporciona una composición o un kit que comprende (a) un péptido de autoensamblaje que comprende, de preferencia que consiste de la secuencia de acuerdo con SEQ ID NO: 6, y (b)
10 un sellador en base de cemento de ionómero de vidrio, de preferencia para el uso en el tratamiento de una lesión cariosa, más de preferencia para el uso en el tratamiento de una lesión cariosa de las etapas 3-5 de ICDAS-II, tal como 4 o 5, como es descrito en lo anterior. En particular, se puede
15 utilizar para la prevención de caries secundaria.

En el contexto de la invención, el péptido de autoensamblaje empleado puede someterse al auto-ensamble en un bajo pH, en particular, en un pH abajo de 7.5, por ejemplo, P11-4. Las lesiones cariosas o cariadas típicamente tienen un
20 pH ácido, que asegura el ensamble del péptido de autoensamblaje en la lesión. Un péptido preferido que se somete al auto-ensamble en un bajo pH, en particular, en un pH abajo de 7.5 es P11-4.

El término de que los péptidos de autoensamblaje (SAPs) se someten al auto-ensamble en un pH abajo de 7.5
25

significa que son capaces del auto-ensamble en un pH abajo de 7.5. La intensidad iónica también influye en el estado de ensamble del péptido de autoensamblaje seleccionado. De preferencia, los péptidos de autoensamblaje utilizados en la presente invención son capaces del auto-ensamble en un pH abajo de 7.5 y una intensidad iónica por lo menos fisiológica. Los péptidos de autoensamblaje capaces del auto-ensamble en un pH abajo de 7.5 y la intensidad iónica por lo menos fisiológica pueden iniciar a someterse al auto-ensamble en el pH, como se encuentra, por ejemplo, el caso para un péptido preferido, P11-4, pero que no es requerido. Ellos también pueden ser capaces de estar en un estado auto-ensamblado en un pH más alto o más bajo.

La persona experta sabrá cómo determinar y medir la intensidad iónica de una solución. La intensidad iónica I se calcula generalmente de acuerdo con la fórmula $I = \frac{1}{2} \sum z_i^2 b_i$, en donde z es el factor de valencia y b_i es la molalidad [mol/kg{H₂O}] de la concentración del i^a ion. La suma, Σ , se toma sobre todos los iones en una solución. Por ejemplo, la intensidad iónica de una solución de NaCl 150 mM es de aproximadamente 0.15 mol/L. Esto es aproximadamente la intensidad iónica de la sangre. La intensidad iónica de la saliva presente en la cavidad oral, es generalmente mucho menor, tal como aproximadamente 0.04 mol/L. En el contexto de la invención, la intensidad iónica en el intervalo fisiológico

se considera que es correspondiente a una intensidad iónica de 0.15 mol/L.

Si es deseado, las propiedades mecánicas se pueden influenciar por la concentración del péptido de autoensamblaje y adicionalmente el tipo de moléculas e iones presentes en la composición. Una composición que comprende un péptido de autoensamblaje empleado en la invención, por ejemplo, puede comprender NaCl y, opcionalmente, un amortiguador biológicamente adecuado tal como Tris.

En una modalidad, el estado de ensamble del péptido de autoensamblaje también se puede controlar por la intensidad iónica, por ejemplo, el ensamblaje puede ser inducido por la combinación con un amortiguador de alta intensidad iónica (por ejemplo, arriba de 0.15 mol/L) que además puede comprender iones de calcio, fosfato y/o fluoruro.

El pH en la lesión (o entre la superficie de la lesión cariosa cavitada y el agente dental) puede ser influenciado por el pH del agente dental. La mayoría de agentes dentales tienen un pH neutro o ácido, por ejemplo, quitosano-arginina-amida.

Alternativamente, en el contexto de la invención, el péptido de autoensamblaje empleado alternativamente se puede someter al autoensamblaje en un alto pH, en particular, en un pH de por lo menos 7.5. En este caso, el agente dental típicamente tiene un pH de por lo menos 7.5, por ejemplo, un

cemento Portland o cualquier material en base de hidróxido de calcio. Un péptido preferido que se somete al auto-ensamble en un alto pH, en particular, en un pH de por lo menos 7.5 es P11-8.

5 Un aspecto de la presente invención es la composición o el kit de acuerdo con la presente invención para el uso en el tratamiento de una lesión cariosa cavitada como es descrito en lo anterior, de preferencia, una lesión cariosa cavitada en esmalte, en particular, para el uso en la prevención o
10 reducción de la incidencia de caries secundaria después de la falla del agente dental. Por consiguiente, una lesión cariosa primaria se puede tratar en donde la incidencia de la caries secundaria se reduce por el tratamiento de la invención. El tratamiento de la lesión cariosa en el contexto de la presente
15 invención típicamente se realiza por un profesional dental.

El tratamiento puede comprender las etapas de (a) limpieza de la superficie del diente, (b) opcionalmente, secado de la superficie del diente, (c) opcionalmente, el grabado de la superficie del diente, (d) administración de la composición
20 o los componentes del kit a la lesión cariosa y (e) opcionalmente, curado, en donde las etapas (b) y (c), si están presentes, se pueden realizar en cualquier orden.

Típicamente, la etapa (a) precede a las etapas (b) a (e) del procedimiento de tratamiento. Las etapas (b) a (d) son
25 más flexibles en su secuencia de aplicación y la etapa (e)

típicamente sigue las etapas (b) a (d). De esta manera, por ejemplo, el grabado (si es aplicado) se puede realizar antes o después del secado o entre la etapa (d) etc. La secuencia y aplicación de las etapas son usualmente dependientes del tipo de agente dental utilizado en la presente invención, y corresponden a la secuencia y aplicación de etapas típicamente tomadas para el agente dental, si el agente dental se utiliza sin péptido de autoensamblaje. Por ejemplo, si un sellador en base de resina se utiliza como agente dental, es ventajoso que la superficie del diente sea grabada antes de la aplicación del sellador en base de resina. Los selladores en base de resina también son más sensibles a la humedad que los cementos de ionómero de vidrio. De esta manera, en el caso de la aplicación de selladores en base de resina, el secado de la superficie del diente es ventajoso. De preferencia, en este caso, el diente es tanto secado como grabado. El profesional dental está consciente de las etapas de tratamiento recomendables para los diferentes agentes dentales.

La etapa (a), "limpieza de la superficie del diente" significa que por lo menos la superficie de la lesión cariosa o cariada se limpia, es decir, las sustancias tales como partículas de comida, depósitos de dientes, placa dental o películas dentales, etc. se remueven de la superficie del diente, por lo menos de la superficie de la lesión cariosa, por métodos adecuados. Tales métodos de limpieza pueden incluir el

tratamiento con un cepillo de dientes convencional, el
tratamiento con cepillos dentales especificados, por ejemplo,
cepillos para remoción de placa dental, tratamiento con
raspadores y curetas dentales, aplicación de lavados bucales,
5 por ejemplo, utilizando lavados bucales antibacterianos, etc.
La limpieza de preferencia comprende la remoción de placa. La
limpieza además puede comprender la remoción parcial o completa
del material de diente carioso o cariado, por ejemplo, mediante
taladrado, abrasión con aire, o ablación con láser, mediante la
10 aplicación de un excavador de cuchara, mediante remoción
químio-mecánica (por ejemplo utilizando el sistema Carisolv®).
La remoción del material de diente carioso generalmente no se
requiere en el contexto de la invención y, de preferencia no se
realiza el taladrado.

15 No obstante, en el caso de lesiones cariosas de
etapas de caries más avanzadas, tales como lesiones cariosas de
etapas 3, 4, 5 y 6 de ICDAS-II, puede ser ventajoso por lo
menos parcialmente remover el material de diente deteriorado.
En el caso de que se realice la remoción del material de diente
20 carioso, se prefiere que el material de diente carioso sea
removido por un método "moderado", tal como al utilizar una
excavadora de cuchara o un método de remoción químio-mecánico,
y no por taladrado. Los inventores encontraron que, en el
contexto de lesiones de esmalte sin involucramiento dentinal
25 (como es preferido en la presente) no es necesario remover el

material carioso completamente. Particularmente se prefiere que no se remueva material del diente intacto en el proceso de remover el material carioso, que es típicamente el caso cuando se utiliza el taladrado como técnica de remoción. En el caso de
5 lesiones con involucramiento dentinal, de preferencia se remueve el material carioso.

Como es descrito en lo anterior, la aplicación de la etapa (b), es decir, el secado de la superficie del diente, puede ser ventajoso para la aplicación de agentes dentales
10 particulares, tales como selladores en base de resina, agentes de unión dental, o materiales compuestos en base de resina. El secado se puede realizar antes del grabado (si el grabado se realiza), después del grabado, o en el contexto de la etapa (d), por ejemplo, entre la aplicación del péptido de
15 autoensamblaje y la aplicación del agente dental. El secado de las superficies del diente usualmente se realiza utilizando una corriente de aire.

Además, la etapa (c), es decir el grabado de la superficie del diente, puede ser ventajoso para la aplicación
20 de agentes dentales particulares, tales como selladores en base de resina, agentes de unión dental o materiales compuestos en base de resina. El grabado es una técnica común convencionalmente utilizada en el procedimiento de sellado dental. "Grabado" significa crear porosidad microscópica en la
25 superficie del diente en la cual el péptido de autoensamblaje

y/o el agente dental, tal como un material sellador dental, puede fluir, para de esta manera incrementar la retención, incrementar el área de superficie y mejorar la resistencia de la unión entre el agente dental y la superficie del diente. Los
5 agentes de grabado que se pueden utilizar en el contexto de la presente invención comprenden ácido maleico, EDTA, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido nítrico y ácido poliacrílico. Un agente de grabado preferido particular es ácido fosfórico, que frecuentemente también se designa como
10 un agente de acondicionamiento. Típicamente, el agente de grabado se aplica a la superficie del diente limpiada y opcionalmente secada por un período de tiempo entre 10 y 60 segundos, tal como por 15-30 segundos. En el grabado, la superficie del diente de preferencia se enjuaga, por ejemplo,
15 con agua. Dependiendo del agente dental aplicado, la superficie del diente se seca después de la etapa de enjuague opcional antes de la aplicación del agente dental, por ejemplo, en el caso de selladores en base de resina. En una modalidad, el grabado se realiza después de la aplicación del péptido de
20 autoensamblaje y antes de la aplicación del agente dental.

La etapa (d) incluye la administración de la composición o los componentes del kit a la lesión cariosa, de preferencia la lesión cariosa cavitada. Esto significa que la composición o los componentes del kit se administran a la
25 lesión cariosa por técnicas adecuadas conocidas por el

profesional dental, por ejemplo, mediante el relleno. Cuando el kit de la invención se utiliza para el tratamiento de una lesión cariosa, de preferencia, la etapa (d) comprende (i) administrar el péptido de autoensamblaje o la composición que
5 comprende el péptido de autoensamblaje (comprendido por el kit) la lesión cariosa y luego (ii) administrar el agente dental a la lesión cariosa. La "aplicación del agente dental" típicamente se refiere a la aplicación como se realiza profesionalmente y convencionalmente por un profesional dental
10 u odontólogo, por ejemplo de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El péptido de autoensamblaje se puede administrar, por ejemplo, como una solución en un amortiguador adecuado. El péptido de autoensamblaje se puede administrar a la lesión cariosa por medio de cualquier aplicador adecuado, por ejemplo,
15 una jeringa, una esponja, etc. Por ejemplo, la aplicación utilizada en Curodont® Repair se puede emplear. El kit de preferencia también comprende el aplicador.

En una modalidad, la etapa (d) comprende administrar una mezcla del péptido de autoensamblaje y el agente dental a
20 la lesión cariosa cavitada. Esta mezcla puede ser la composición de acuerdo con la presente invención o los componentes del kit de la presente invención mezclada antes o en la administración. La mezcla se puede administrar como se realiza convencionalmente en el campo de odontología para un
25 agente dental respectivo, por ejemplo, de acuerdo con las

instrucciones del fabricante.

La aplicación de la etapa (e) opcional, es decir, el curado, es dependiente del agente dental utilizado. La mayoría de los agentes dentales requieren alguna clase de curado. El
5 término "curado" se refiere a un proceso durante el cual toma lugar una reacción química (tal como polimerización) o acción física (tal como evaporación), que da por resultado un enlace más duro, más fuerte o más estable (tal como una unión) o la sustancia (tal como una resina curada). El curado típico para
10 el material dental es el curado químico, curado por aplicación de luz, curado térmico o una combinación de los mismos.

De esta manera, la presente invención proporciona, por ejemplo, la composición o el kit de acuerdo con la presente invención para el uso en el tratamiento de una lesión cariosa o
15 cariada, de preferencia una lesión cariosa cavitada, tal como una lesión cariosa de etapa 3, 4 o 5 de ICDAS-II, como es descrito en lo anterior, en donde el tratamiento de la lesión cariosa comprende las etapas de (i) limpieza de la superficie del diente que comprende remover la placa, en particular
20 limpieza de la superficie de la lesión de caries, opcionalmente, que incluye remover el material deteriorado parcialmente o completamente, en donde de preferencia no se realiza tal taladrado, (ii) administración de una composición que comprende un péptido de autoensamblaje como es descrito en
25 lo anterior a la lesión cariosa, tal como un péptido de

autoensamblaje que comprende una secuencia de consenso de acuerdo con SEQ ID Nos: 1-5 (por ejemplo, P11-4), (iii) administración de un agente dental a la lesión cariosa, tal como un sellador en base de cemento de ionómero de vidrio o un
5 barniz fluorado y (iv) curado del barniz fluorado, por ejemplo, mediante secado, o el sellador en base de cemento de ionómero de vidrio, por ejemplo, mediante curado químico o una combinación de curado químico y curado por luz visible. La secuencia de las etapas puede ser de (i) a (iv).

10 Otro ejemplo para la composición o el kit para uso de acuerdo con la presente invención es la composición o el kit de acuerdo con la presente invención para el uso en el tratamiento de una lesión cariosa, de preferencia una lesión cariosa cavitada, tal como una lesión cariosa de etapa 3, 4 o 5 de
15 ICDAS-II como es descrito en lo anterior, en donde el tratamiento en la lesión cariosa o cariada comprende las etapas de (i) limpieza de la superficie del diente que comprende remoción de placa, en particular limpieza de la superficie de la lesión de caries, opcionalmente, que incluye remover el
20 material deteriorado parcialmente o completamente, en donde de preferencia no se realiza taladrado, (ii) opcionalmente secado de la superficie de la lesión cariosa, (iii) aplicación de un agente de grabado tal como ácido fosfórico a la superficie de la lesión cariosa por un período de tiempo adecuado y de esta
25 manera el grabado de la superficie del diente con la lesión

cariosa, (iv) remoción del agente de grabado, por ejemplo mediante enjuague, (v) administración de una composición que comprende un péptido de autoensamblaje como es descrito en lo anterior a la lesión cariosa, tal como un péptido de autoensamblaje que comprende una secuencia de consenso de acuerdo con SEQ ID NOs: 1-5 (por ejemplo, P11-4), (vi) secado de la superficie del diente con la lesión cariosa, (vii) administración de un sellador en base de resina, de preferencia de acuerdo con las instrucciones del fabricante y (viii) curado del sellador en base de resina mediante un método de curado adecuado.

La selección de los agentes dentales en el contexto de la invención puede ser influenciada por el tipo de lesión cariosa que se va a tratar. Por ejemplo, la invención ventajosamente permite el uso de un sellador dental para lesiones cariosas cavitadas de cualquier tamaño o para lesiones cariosas oclusivas en las picaduras y/o fisuras de un diente.

Además, la presente invención proporciona un método para tratar una lesión cariosa cavitada, que comprende administrar los componentes del kit o la composición de la invención a la lesión cariosa. Por ejemplo, el método puede comprender las etapas (a) a (e) como es descrito en lo anterior, es decir, (a) limpieza de la superficie del diente, (b) opcionalmente, secado de la superficie del diente, (c) opcionalmente, grabado o acondicionamiento de la superficie del

diente, (d) administración de la composición o los componentes del kit a la lesión cariosa y (e) opcionalmente, curado, como es descrito en lo anterior para la composición y el kit para el uso en el tratamiento de una lesión cariosa.

5 La presente invención además resuelve un problema técnico adicional. En particular, durante la excavación de una lesión de caries, la pulpa dental se puede exponer, o casi exponer, incrementando el peligro de pulpitis o retracción de la pulpa, debido a la reacción adversa de la pulpa hacia el
10 material dental (sellador, agente de unión, rellенador, resina, etc...).. Los inventores sorprendentemente encuentran que, para prevenir a la pulpa del deterioro cuando toma lugar la restauración dental cerca de la pulpa, el dentista puede emplear el kit o composición de la invención. De esta manera,
15 la invención proporciona la composición o el kit de acuerdo con la presente invención para el uso en el recubrimiento de pulpa. El material dental puede ser un agente dental como es descrito en lo anterior, tal como un sellador dental o un agente de unión, o un rellенador, etc. Este puede ser un sellador en base
20 de cemento de ionómero de vidrio seleccionado del grupo que comprende cementos de ionómero de vidrio y cementos de ionómero de vidrio modificados con resina, o un sellador en base de resina seleccionado del grupo que comprende resinas compuestas modificadas con políácido y materiales compuestos en base de
25 resina. En este contexto, los materiales compuestos en base de

resina son los materiales dentales preferidos.

Por ejemplo, si en el contexto de limpieza, en particular, la excavación de una lesión cariosa o cariada, la pulpa se expone o casi se expone (a un grado, que, como se
5 puede reconocer por la persona experta, incrementa el riesgo de retracción de la pulpa o pulpitis) una solución de péptido de autoensamblaje (por ejemplo, P11-4 o mezcla de P11-4 y P11-8, de preferencia, P11-4) se puede aplicar para proteger la pulpa y mejorar la remineralización, y luego se aplica un material
10 dental, por ejemplo, un sellador dental.

Alternativamente, el péptido de autoensamblaje (por ejemplo, P11-4 o mezcla de P11-4 y P11-8, de preferencia, P11-4) y el material dental se pueden mezclar antes de la aplicación, que es lo más relevante si el material dental
15 también es biocompatible con la pulpa (por ejemplo, MTA).

La composición o kit de la presente invención se puede utilizar para recubrimiento de pulpa.

El recubrimiento de pulpa puede ser directo o el recubrimiento de pulpa indirecto. La remineralización de la
20 capa delgada de la dentina ablandada que permanece para el recubrimiento de pulpa indirecto, que se puede mejorar por el péptido de autoensamblaje empleado en el contexto de la invención, es particularmente ventajosa. El ionómero de vidrio o ionómero de vidrio modificado con resina también se puede
25 utilizar en el contexto del recubrimiento de pulpa de la

invención, en particular, para el recubrimiento de pulpa indirecto. Si es deseado, diferentes capas de sellador dental se pueden aplicar sobre la capa de pulpa.

Si el péptido de autoensamblaje se coloca sobre la pulpa para proteger a la pulpa de la retracción debido a la citotoxicidad del material de relleno dental, una fuente de iones de calcio para remineralización puede ser la pulpa. En el caso de recubrimiento de pulpa, los iones para remineralización se originan de la pulpa (o por la vía del suministro de sangre de la pulpa) y la remineralización puede iniciar inmediatamente después de la colocación (sin/antes de la falla del relleno o formación de microespacios o microfugas). Por supuesto, los iones adicionales, que incluyen fluoruro, pueden originarse del material dental. De esta manera, los materiales dentales que liberan fluoruro tales como cementos de ionómero de vidrio también son ventajosos en este contexto.

La presente invención se ilustra, pero no se limita, por los siguientes ejemplos. Todas las referencias citadas en la presente se incorporan completamente con la misma.

20 **Leyendas de las Figuras**

Fig. 1.1 Tratamiento de una lesión cariosa parcialmente cavitada (clase 3 de ICDAS).

A: Sección transversal del diente parcialmente cavitado; cavitación parcial a la izquierda.

25 B: Después de la limpieza del diente, aquí, sin

excavación, la aplicación del péptido de autoensamblaje predominantemente monomérico (por ejemplo, P11-4, tiras) en solución en la superficie del diente. El péptido de autoensamblaje comienza a difundirse en la cavidad.

5 C: El péptido de autoensamblaje, por ejemplo, P11-4, se ensambla en la cavidad debido al bajo pH, generando una matriz.

 D: La superficie del diente se seca, dejando las cintas y fibras de P11-4 ensambladas dentro de la lesión.

10 E: Después de que la solución se ha absorbido en la cavidad, se aplica un sellador tal como un cemento de ionómero de vidrio (GIC), permitiendo la difusión de iones (calcio y fosfato) de la saliva y del cemento de ionómero de vidrio en el cuerpo de lesión.

15 F: Mineralización (hexágonos) dentro de la lesión protege de que falle el sellador, dando por resultado una estructura mineralizada debajo de la lesión (protegida por el sellador, por ejemplo, GIC).

 Después de la falla del GIC, permanece una superficie
20 y estructura del diente completamente regenerada.

Fig. 1.2

A: Sección transversal del diente parcialmente cavitado; cavitación parcial a la izquierda.

B: Lesión de caries excavada

25 C: Aplicación de P11-4 monomérico (tiras), ya sea al

mismo tiempo como el relleno, o secuencialmente.

D: Diente excavado con Rellenador (gris) y P11-4 fibrilar (tiras más largas) en la interfaz entre el diente y el rellenador.

5 E: Mineralización (hexágonos) dentro de los microespacios entre el rellenador y el diente. El Fosfato de Calcio suministrado ya sea del rellenador (si es cemento de ionómero de vidrio), saliva o de la pulpa (por la vía del fluido dentinal).

10 **Fig. 2** Tratamiento de una lesión cariosa cavitada (clase 4 de ICDAS) con una composición de la invención en un modelo de caries, como es descrito en el Ejemplo 2. En la columna derecha e izquierda, se muestran dos ejemplos representativos.

15 A, B: Taladrado de cavidad artificial
C, D: Aplicación de 1 gota de P11-4, 10 mg/mL, pH 8
E, F: Aplicación de Cemento de Ionómero de Vidrio (Aqual Ionofill Plus, VOCO)

Fig. 3 Tratamiento de una lesión cariosa cavitada
20 (clase 4 de ICDAS) con un kit de la invención en un modelo de caries, como es descrito en el Ejemplo 3. En la columna derecha e izquierda, se muestran dos ejemplos representativos.

A, B: Taladrado de cavidad artificial.
C, D: Aplicación de Cemento de Ionómero de Vidrio
25 (Aqual Ionofill Plus, VOCO) mezclado con 1 gota de P11-4, 10

mg/mL, pH 8.

Fig. 4 Perfil de liberación de la sustancia modelo Congo Red y P11-4 del barniz, cemento de ionómero de vidrio y Paro-Amin Fluor Gelée. El experimento se condujo como es especificado en los Ejemplos 6 y 7. La liberación se midió como es descrito y se especifica en unidades Arbitrarias (AU). La Fig. 4A muestra la liberación de Congo Red del barniz Duraphat (muestra A1) y el cemento de ionómero de vidrio Aqua Ionofil Plus (muestra B1), y la Fig. 4B muestra la liberación de Congo Red de paro Amin Fluor Gelée (muestra 2). La Fig. 4C muestra la liberación de P11-4 monomérico del barniz Duraphat (muestra AP) y el cemento de ionómero de vidrio Aqua Ionofil Plus (muestra BP).

Ejemplos

15 **Ejemplo 1**

Se limpia una lesión parcialmente cavitada (clase 3 de ICDAS). Esta ya sea que es excavada (**Fig. 1.2**) o no excavada (Fig. 1.1). Después de la limpieza, que incluye opcionalmente excavación, el péptido de autoensamblaje (por ejemplo, P11-4) se aplica sobre la superficie limpiada del diente, en particular, la cavidad. El péptido de autoensamblaje comienza a difundirse en la cavidad. Allí, el péptido de autoensamblaje se ensambla debido al bajo pH, generando una matriz. Después de que la solución se ha absorbido en la dentina o esmalte (10 seg-5 min, dependiente, por ejemplo, de la superficie, la

absorción más rápida en dentina que el esmalte), se aplica un sellador tal como un cemento de ionómero de vidrio, permitiendo la difusión de iones (Ca y fosfato) de la saliva o el ionómero de vidrio en el cuerpo de lesión. Esto permite un inicio de mineralización en la matriz protegida por el sellador. Después de que el sellador se ha caído del diente, típicamente, después de varios meses o años, una superficie y estructura de diente completamente regenerada permanece, en la ausencia de caries secundaria.

10 **Ejemplo 2**

Una lesión clase 4 de ICDAS artificial, generada por el taladrado en un diente incisivo de bovino extirpado se trató con un kit de la invención, en particular mediante la aplicación de 1 gota de P11-4, 10 mg/mL, pH 8, seguido por un cemento de ionómero de vidrio (Aqual Ionofill Plus, VOCO) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En breve, el acondicionador de ácido poliacrílico se aplicó durante 10 segundos, se enjuagó, se secó ligeramente, se aplicó el ionómero de vidrio y el material se permitió madurar antes de los procedimientos de terminado. Las etapas principales se muestran en la Fig. 2. El cemento de ionómero de vidrio curado para producir una restauración dura indistinguible de una restauración aplicada sin combinación con P11-4 (datos no mostrados). No se podrían determinar diferencias hasta una semana después de la aplicación de cualquiera.

Ejemplo 3

Una lesión clase 4 de ICDAS artificial, generada mediante taladrado en un diente incisivo de bovino extirpado se trató con una composición de la invención. El polvo de cemento de ionómero de vidrio (Aqual Ionofill Plus, VOCO) se preparó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. 1 mg de P11-4 por 100 mg se adicionó (10 mg por 1 ml de Polvo) y se mezcló con agua. El polvo se disolvió según las recomendaciones del fabricante. La solución se mezcló durante 30 s y se aplicó a la superficie del diente como es recomendado por el fabricante (como es descrito en lo anterior). Las etapas principales se muestran en la Fig. 3.

El cemento de ionómero de vidrio se curó para producir una restauración dura indistinguible de una restauración aplicada sin combinación con P11-4 (datos no mostrados). No se podrían determinar diferencias hasta una semana después de la aplicación.

Ejemplo 4 - *Prevención de caries secundaria*

Los dientes con lesiones clase 4 de ICDAS artificial, generadas mediante el taladrado en un diente incisivo de bovino extirpado, se tratan con el sellador dental (por ejemplo, ionómero de vidrio (por ejemplo, Aqual Ionofill Plus, VOCO)) en la ausencia o presencia de P11-4 de acuerdo con tres protocolos diferentes:

1) El sellador dental se aplica a la superficie

limpiada de la cavidad de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

2) Una gota de P11-4, 10 mg/mL, pH 8, se aplica a la superficie limpiada de la cavidad de modo que se cubre la
5 superficie de la cavidad. Después de que la solución se ha absorbido esencialmente por la superficie del diente, el sellador dental se aplica a la superficie limpiada de la cavidad de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

3) El polvo de cemento de ionómero de vidrio (Aqual
10 Ionofill Plus, VOCO) se prepara de acuerdo con las instrucciones del fabricante. 1 mg de P11-4 por 100 mg se adiciona (10 mg por 1 ml de Polvo) y se mezcla con agua. El polvo se disuelve según las recomendaciones del fabricante. La solución se mezcló durante 30 s y se aplicó a la superficie del
15 diente como es recomendado por el fabricante (como es descrito en lo anterior).

Los dientes se almacenaron en agua destilada durante 24 h. Luego, los dientes se termociclaron (500 ciclos, 5-55°C), se sumergieron en fucsina básica, se seccionaron y se
20 analizaron para la penetración de tinte y remineralización utilizando un estereomicroscopio (por ejemplo, como es descrito por Hepdeniz y colaboradores, 2016. Eur J Dent. 10(2): 163-169).

La formación de microespacios o microfuga y
25 contracción del sellador dental se monitorea a través del

tiempo, y se analizó la remineralización en la ubicación de los microespacios. Se comparan los diferentes grupos.

Ejemplo 5 - Recubrimiento de Pulpa - remineralización debido a la pulpa y el fosfato de calcio del suministro de sangre

5 Una cavidad que expone la pulpa es excavada debido a la caries dental. La pulpa se cubre con una solución de P11-4 (por ejemplo, 100 µl, 10 mg/mL, pH 8) antes de la colocación de un material dental, por ejemplo, Material Compuesto de Resina de acuerdo con las instrucciones del fabricante (por ejemplo,
10 aplicación en capas y curado con luz, como es apropiado).

La pulpa permanece libre de síntomas (es decir sin pulpitis) y en un seguimiento de rayos x después de 1 año, se estima la retracción de la pulpa.

Ejemplo 6 - Perfil de liberación

15 Como es bien conocido para la persona experta en la técnica, un perfil de liberación de un agente, es decir fluoruro o péptido de autoensamblaje, depende de la matriz del material (Mousavinasab y colaboradores, 2009, Dent Res J (Isfahan) 6(2):75-81). En el siguiente experimento, el perfil
20 de liberación de una sustancia modelo que imita al péptido de autoensamblaje, Congo Red, se estimó después de la incorporación del material dental.

El material se preparó y se aplicó según las instrucciones para el uso (IFU), que describen usualmente el
25 uso de 0.5 a 0.75 mL de los productos respectivos. Para imitar

la saliva, se utilizó Solución Salina Amortiguada con Fosfato (PBS). PBS coincide con la osmolaridad y concentraciones iónicas del cuerpo humano - éste es isotónica. Para imitar el flujo de saliva constante, la cantidad aplicada se colocó en una solución igual a 1 h de flujo de saliva, que es aproximadamente 20 mL. La difusión del material se estimó en 500 nm con un fotómetro.

Material

Nombre	Proveedor	ID del Artículo	Lote	ID de la Muestra
Duraphat (barniz, suspensión dental Duraphat®)	Colgate	Na	227955	A
Aqua Ionofil Plus (material restaurativo de ionómero de vidrio)	Voco	1513	1827129	B
Paro-Amin Fluor Gelée	Esro	--	1919-1	2
PBS-Taps	Sigma	P4417		
Agua	Credentis	—	—	
Oligopéptido- 104	Bachem	E104	1000020803	—
Congo Red	Sigma	C6767	BCBR1055	
Etanol	Credentis	—	—	
Jeringa 1 mL	Codan	—	—	
Balance	Mettler Toledo	AE200	—	
UV Vis	Pharmacia	LKB Ultraspec II	—	
UV probeta	Brand	—	—	
Espátula				

Platinas Microscópicas	VWR	—	—	
Tubo Eppendorf 2 mL	VWR	—	—	
Tubo de centrifugación de 50 mL	VWR	--	--	

Perfil de Liberación

a) Preparación del barniz (Duraphat) y paro Amin Fluor Gelée

Según la IFU de los proveedores, se recomienda
 5 adicionar 0.5 -1 mL del barniz a un sitio carioso o cariado. La concentración de Congo Red se eligió para conducir una señal distinta en el UV VIs.

- Colocar 12 mg de Congo Red en 2 mL del tubo Eppendorf

10 - Adicionar 2 mL del barniz directamente en el tubo con una jeringa

- Mezclar Congo Red y el barniz vigorosamente hasta que se alcanza la uniformidad del contenido. Recolectar el producto con jeringa

15 - Colocar 0.5-0.75 ml del producto en una platina microscópica como una película delgada - como es recomendado según IFU

- Dejar secar en aire - según IFU

b) Preparación de Ionofil (material restaurativo del
 20 ionómero de vidrio)

- Colocar 12 mg de Congo Red directamente en un vaso dental

- Adicionar 2 cucharadas de Ionofil Plus según IFU

- Adicionar 2 gotas de agua y mezclar según IFU

5 - Colocar la cantidad del producto en la platina microscópica

c) Incubación

Preparar la solución PBS con EtOH al 1% para preservación

10 - Colocar la platina en el tubo de centrifugación de 50 ml

- Adicionar 20 mL de PBS

- Colocar en la rueda giratoria

d) Medición y cálculo

15 - Directamente decantar 1 mL de fluido incubado en la Celda de UV

- Medir en 500 nm, control/referencia = PBS con EtOH al 1%

- Sustraer el control w/o Congo Red del valor medido

20 *Resultados y discusión*

Independiente de la formulación del material, la sustancia modelo se incorporó fácilmente en los productos. Esto se muestra por la estimación visual de la uniformidad del contenido, puesto que una dispersión roja/café homogénea es
25 visible.

La sustancia modelo también es capaz de difundirse de todas las tres preparaciones que contienen fluoruro en la saliva artificial. Dependiendo de la formulación, el perfil de liberación de las formulaciones individuales es diferente.

5 La sustancia modelo Congo red se liberó del barniz Duraphat y el cemento de ionómero de vidrio (Fig. 4A), así como de paro Amin Fluor Gelée utilizado para comparación (Fig. 4B). La liberación del barniz fue más rápida que del cemento de ionómero de vidrio. Se puede observar que la liberación del
10 cemento de ionómero de vidrio fue constante y se incrementa con el tiempo.

Ejemplo 7 - Perfil de liberación de P11-4

El Ejemplo 7 en esencia se llevó a cabo como el Ejemplo 6, pero con el péptido de autoensamblaje P11-4, si no
15 es descrito de otra manera. 12 mg de P11-4 (credentis AG), en forma monomérica, se adicionaron al ya sea el barniz Duraphat (ID de Muestra: AP) o el cemento de ionómero de vidrio Aqua Ionofil Plus (ID de Muestra BP) en las cantidades y bajo las condiciones descritas en lo anterior. La incubación se llevó a
20 cabo en una manera estática a temperatura ambiente. La medición fue en 280 nm, y el valor de control para el amortiguador sin péptido se sustrajo del valor medido.

Los resultados se muestran en la Fig. 4C. Confirmando los datos antes, el experimento muestra una difusión
25 sorprendentemente buena del péptido afuera de la matriz

probada, es decir Duraphat (Muestra AP) o Aqua Ionofil Plus (BP) confirmando los datos ganados con la sustancia modelo.

P11-4 se libera lentamente y de manera sustancial constantemente de tanto el barniz como el cemento de ionómero de vidrio. La cantidad de péptido liberado se incrementa con el tiempo, que se midió por varios días. La liberación del barniz es más rápida que la liberación del cemento de ionómero de vidrio. De esta manera, dependiendo de la formulación, se puede obtener una liberación lenta al utilizar un sellador tal como un cemento de ionómero de vidrio, o una liberación "rápida" con un barniz, por ejemplo, una formulación que contiene colofonio.

Una liberación rápida como se observa con el barniz, por ejemplo, Duraphat, puede tener impacto benéfico en el desempeño del péptido poco tiempo después de la aplicación, que puede ser particularmente útil, por ejemplo, para la remineralización de lesiones cubiertas por barniz.

Por otra parte, una liberación más larga además puede ser particularmente ventajosa para la prevención o tratamiento de lesiones secundarias - que pueden desarrollarse lentamente a través del tiempo - bajo, o en los bordes del sellador en las lesiones tratadas (rellenadas). Es razonable concluir que el agente será liberado del sellador, por ejemplo, el cemento de ionómero de vidrio durante un período de tiempo más largo que del barniz. Esto es apropiado, ya que el tiempo promedio del sellador, por ejemplo, cemento de ionómero de vidrio, en el

diente también es más largo que para el barniz. Además, el péptido de autoensamblaje liberado de un relleno puede permanecer en el lugar por un tiempo largo.