

PRODUCTOS PARA EL CUIDADO DENTAL QUE CONTIENEN FLUORURO DE ESTAÑO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona nuevos productos para el cuidado dental que comprenden fluoruro de estaño y al menos un 0,01% en peso de péptidos auto-ensamblables, en donde los péptidos auto-ensamblables están presentes esencialmente en el producto para el cuidado dental en forma ensamblada. Los péptidos ensamblados forman una matriz tridimensional capaz de estabilizar el fluoruro de estaño protegiéndolo de la oxidación. Los productos para el cuidado dental pueden contener además polifosfatos tales como tripolifosfatos de sodio, así como también un agente quelante de estaño tal como el gluconato de sodio. Pueden ser proporcionados en forma de gel dental, una pasta dentífrica, una pasta profiláctica, una espuma dental o un enjuague bucal. También se describen métodos para estabilizar el fluoruro de estaño en un producto para el cuidado dental. Finalmente, la presente invención se refiere a métodos terapéuticos para proteger uno o más dientes de la desmineralización, para remineralizar el esmalte dental, para destruir la biopelícula formada en uno o más dientes y para tratar la hipersensibilidad dentinaria.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los efectos anti-caries del fluoruro están científicamente demostrados y, de este modo, bien establecidos. El fluoruro inhibe la desmineralización dental y promueve la remineralización dental al reaccionar con el calcio presente en la placa y la saliva para formar fluoruro de calcio en la superficie dental. El fluoruro de calcio eventualmente se disuelve, permitiendo que los iones de calcio y fluoruro interactúen con el diente y formen apatita, que contiene fluoruro, dentro de la estructura dental. Al convertir la apatita mineral de calcio en los dientes, en fluorapatita, el fluoruro también aumenta la resistencia del esmalte dental a los ataques ácidos generados por las bacterias. Sin embargo, el fluoruro también puede inhibir directamente la placa bacteriana al interferir con el metabolismo bacteriano a través de diversos mecanismos ([https://en.wikipedia.org/wiki/Tin\(II\)_fluoride](https://en.wikipedia.org/wiki/Tin(II)_fluoride); Marquis, 1995; Nasser et al., 2023).

En vista de estos efectos ventajosos conocidos del fluoruro, productos para el cuidado dental tales como pastas dentales (dentífricos) que comprenden fluoruro son hoy en día de uso común.

Históricamente, los primeros dentífricos que contienen fluoruro

proporcionaban el fluoruro en forma de fluoruro de estaño (II), también referido comúnmente como fluoruro de estaño (SnF_2). Estas pastas dentales que comprenden fluoruro de estaño mostraron una eficacia considerable en la reducción de la caries coronal; sin embargo, el uso de fluoruro de estaño en composiciones para el cuidado bucal fue limitado debido a su inestabilidad en presencia de agua. Los iones de estaño (Sn^{2+}) son altamente estánicos reactivos y se oxidan rápidamente en iones inactivos (Sn^{4+}). La oxidación de Sn^{2+} se manifiesta la misma intraoralmente como manchas de color amarillo-marrón en la superficie del diente. Sin embargo, el estaño presente en el fluoruro de estaño se hidroliza fácilmente por arriba de un pH de 4, lo que resulta en su precipitación de la solución, con la consiguiente pérdida de sus propiedades terapéuticas. De manera importante, las reacciones químicas que contribuyen a la desactivación del fluoruro de estaño ocurren no sólo durante el almacenamiento, sino directamente durante el procesamiento (White, 1995).

En consecuencia, los fabricantes de productos de pastas dentales que contienen fluoruro cambiaron a usar fuentes alternativas de fluoruro, tales como, por ejemplo, el monofluorofosfato o fluoruro de sodio, que presentan actividades anticaries comparables con aquellas del ion fluoruro del fluoruro de estaño. Sin embargo, a diferencia del monofluorofosfato o fluoruro de sodio, el fluoruro de estaño también es conocido por sus efectos antimicrobianos intrínsecos y su eficacia clínicamente demostrada en el control de la gingivitis. Sin embargo, muestra una reactividad significativa con las superficies radiculares y se ha demostrado que reduce la hipersensibilidad dentinaria. Por consiguiente, en los últimos años ha resurgido el interés en la manufactura de productos dentales que contienen fluoruro de estaño, ya que este se considera un ingrediente activo "todo en uno" terapéuticamente efectivo (White, 1995).

Por lo tanto, los científicos se enfrentaron al reto de encontrar maneras de estabilizar el fluoruro de estaño en productos para el cuidado dental y durante su administración, ya que las formulaciones de fluoruro de estaño estabilizado permiten una mayor biodisponibilidad de los iones de estaño y fluoruro, aumentando de este modo sus beneficios para la salud oral. La estabilización del fluoruro de estaño requiere la prevención de la oxidación de Sn^{2+} a Sn^{4+} , así como también la protección de SnF_2 de la hidrólisis. Resultó que los dentífricos anteriores que contienen fluoruro de estaño a menudo fueron lo suficientemente estables como para proporcionar cierta eficacia anti-caries, pero proporcionaban fluoruro de estaño biodisponible insuficiente para ejercer la actividad antimicrobiana requerida para el control de la gingivitis. En

otras palabras, los requisitos de estabilidad del fluoruro de estaño como agente activo para la gingivitis parecían ser más rigurosos que aquellos para la actividad anti-caríes (White et al., 1995).

Con el tiempo, se han desarrollado varias estrategias para obtener formulaciones más estables que contienen fluoruro de estaño:

Por ejemplo, la oxidación de Sn^{2+} a iones estánnicos puede prevenirse, por ejemplo, reduciendo drásticamente o eliminando por completo la adición de agua a las formulaciones de pasta dental que contienen SnF_2 . Sin embargo, un contenido de agua de menos de 10% puede afectar el sabor y la textura de la pasta dental resultante.

El fluoruro de estaño también puede disolverse en un material anhidro, tal como la glicerina, para obtener formulaciones de gel no acuoso. Por ejemplo, los documentos US4418057A y US3433544A describen métodos donde el fluoruro de estaño se formula como una mezcla de gel no acuoso que comprende glicerina anhidra e hidroxietilcelulosa como agente gelificante.

Intentos adicionales para estabilizar el fluoruro de estaño en productos para el cuidado dental incluyen la adición de sales de estaño capaces de reaccionar con el oxígeno para proteger el fluoruro de estaño de llegar a oxidarse. Las sales de estaño tales como el fosfato de estaño o el cloruro de estaño también pueden proporcionar una fuente de reserva para reponer el Sn^{2+} perdido del SnF_2 activo. El documento US5004597A describe una composición ejemplar que contiene fluoruro de estaño que depende del cloruro de estaño y el gluconato de estaño como reservas de estaño para reemplazar los iones Sn^{2+} inestables. Sin embargo, el uso de algunas de estas sales de estaño puede afectar negativamente el sabor de la pasta dental y, lo que es más importante, ha demostrado ser bastante ineficaz para prevenir la formación de altas cantidades de iones estánnicos.

También se ha contemplado el uso de agentes quelantes para proteger los complejos de fluoruro de estaño de la hidrólisis y la oxidación y, de este modo, reducir o incluso eliminar la precipitación de compuestos de estaño insolubles. Los quelantes de estaño adecuados incluyen gluconato de sodio, gluconato de estaño, citratos tales como el citrato de zinc, así como también ácidos di- y tricarboxílicos alifáticos sustituidos con hidroxilo, tales como el ácido cítrico o el ácido málico. Las formulaciones que comprenden estos agentes quelantes se describen, por ejemplo, en los documentos US5716600A, US5004597A, US9968803B2 o US3282792A. Alternativamente, se ha descubierto que un copolímero de anhídrido o ácido maleico y

un monómero etilénicamente insaturado polimerizable, preferiblemente un éter vinílico de alquilo inferior, tal como el metoxietileno, forma quelatos con Sn^{2+} , protegiendo de este modo los iones de Sn^{2+} de la oxidación. El uso de tales agentes quelantes poliméricos en formulaciones que contienen fluoruro de estaño se describe, por ejemplo, en los documentos US5017363A, US4960586A o US4961924A. Sin embargo, la inclusión de algunos de los quelantes mencionados anteriormente puede resultar en pastas dentales con una textura granulosa y un sabor amargo, metálico, astringente y un perfil de sabor salado (Li et al., 2019).

Finalmente, Colgate Total SF manufacturado por la compañía Colgate-Palmolive se basa en una formulación en la que el SnF_2 se estabiliza utilizando fosfato de zinc, que forma complejo con el SnF_2 para evitar su oxidación.

Debido a los diferentes procedimientos y estrategias contemplados para estabilizar el fluoruro de estaño en las formulaciones para el cuidado dental, sigue existiendo la necesidad de productos mejorados para el cuidado dental que contengan fluoruro de estaño y que se caractericen tanto por una formulación estable como por una mayor eficacia.

El problema se resuelve por la presente invención, en particular por la materia objeto de las presentes reivindicaciones.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un producto para el cuidado dental que comprende:

- i. fluoruro de estaño (II), y
- ii. al menos 0,01% en peso de péptidos auto-ensamblables que comprenden una secuencia de X1-X2-X1-X2-X1 , en donde X1 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de ácido glutámico, ácido aspártico, glutamina y ornitina, y X2 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptófano y glutamina, en donde los péptidos auto-ensamblables están presentes esencialmente en el producto para el cuidado dental en forma ensamblada.

El producto para el cuidado dental de la invención comprende fluoruro de estaño (II), el cual, en el contexto de la presente invención, también es referido como fluoruro de estaño o SnF_2 . El fluoruro de estaño puede estar presente en el producto para el cuidado dental a una concentración de 0,1-1,0% en peso.

Preferiblemente, el fluoruro de estaño está presente en el producto para el

cuidado dental a una concentración de 0,2-0,7% en peso. Investigación previa ha demostrado que el fluoruro de estaño a una concentración de 0,4-0,7% en peso (correspondiente a aproximadamente 1000 a 1500 ppm de fluoruro), en particular de 0,454% en peso, proporciona la mejor protección terapéutica contra las caries, gingivitis, placa y sensibilidad dentinaria (West et al., 2018; Parkinson et al., 2020). Para los niños, la concentración recomendada es 0,227% en peso (aproximadamente 500 ppm de fluoruro). De este modo, en una modalidad preferida, el producto para el cuidado dental de la invención comprende fluoruro de estaño a una concentración de 0,1-0,7% en peso, muy preferiblemente a una concentración de 0,454% en peso.

Los inventores encontraron de manera sorprendente que la dispersión de fluoruro de estaño en una matriz tridimensional formada por péptidos auto-ensamblables protege eficazmente a los iones de estaño (Sn^{2+}) de ser oxidados a iones estánnicos (Sn^{4+}), previniendo de este modo la formación de manchas extrínsecas en la superficie del diente causadas por tal oxidación.

En el contexto de la invención, los péptidos auto-ensamblables (SAP) son péptidos que, como su nombre lo indica, son capaces de experimentar un auto-ensamblaje de manera dependiente del pH para formar matrices o andamios tridimensionales, promoviendo de este modo la regeneración tisular. Como se usa en este documento, el término "auto-ensamblaje" de los péptidos se refiere a la organización espontánea y reversible de péptidos con otros péptidos de su misma especie (o péptidos que tienen una estructura similar) en ensamblajes multiméricos mediante interacciones no covalentes. Las interacciones no covalentes que son responsables de la formación de los ensamblajes multiméricos incluyen las interacciones de van der Waals, el apilamiento π , los enlaces de hidrógeno y las interacciones polares e iónicas entre los esqueletos de aminoácidos y/o las cadenas laterales de aminoácidos de los péptidos.

Los péptidos auto-ensamblables adecuados se muestran en, por ejemplo, los documentos WO 2004/007532 A1, US10/521,628, US12/729,046, US13/551,878, US 14/062,768, WO 2010/041636 A1 o WO2014/027012 A1, que se incorporan en su totalidad en este documento como referencia. Los péptidos auto-ensamblables pueden ensamblarse en una dimensión para formar láminas beta y ensamblajes de orden superior, tales como fibras o ensamblajes con forma de cinta. Se pueden formar estructuras supramoleculares tridimensionales de proteínas auto-ensamblables, las cuales tienen afinidad para/al fosfato de calcio.

El tamaño de los péptidos auto-ensamblables usados en el producto para el

cuidado dental de la invención no está específicamente limitado. Pueden ser de cualquier longitud que permite el auto-ensamblaje en una manera dependiente del pH. Los péptidos pueden tener un tamaño de aproximadamente 5-200 aminoácidos, por ejemplo, 9-100 aminoácidos, 10-50 aminoácidos, 10-30 aminoácidos o 11-20 aminoácidos. Preferiblemente, los péptidos auto-ensamblables tienen una longitud de aproximadamente 27 aminoácidos, 24 aminoácidos, 21 aminoácidos, 15 aminoácidos, o 11 aminoácidos. En una modalidad particularmente preferida, los péptidos auto-ensamblables tienen una longitud de 11 aminoácidos, es decir, consisten de 11 aminoácidos.

Para ser capaz de adherirse a la superficie dental, la matriz formada por los péptidos auto-ensamblables presentes en el producto de cuidado dental de la invención debe ser capaz de unir las partículas minerales presentes en la superficie dental. La matriz de este modo comprende sitios de unión para las partículas minerales que le permiten unir las partículas, las cuales comprenden preferiblemente calcio, a la superficie dental. Por ejemplo, los residuos de aminoácidos cargados, tales como Glu, en la superficie de los péptidos auto-ensamblables se unen a las partículas de hidroxiapatita y a la superficie dental, que también está formada sustancialmente de hidroxiapatita. La capacidad de auto-organización tridimensional es importante para la unión. En general, las superficies altamente cargadas promoverán la adhesión de las partículas minerales. Las matrices proteicas funcionan particularmente bien cuando su superficie presenta residuos de glutamato que pueden unirse al fosfato de calcio o a otras partículas minerales. Preferiblemente, la proteína comprende 5% o más, 10% o más, 20% o más o 30% o más de residuos de aminoácidos cargados, tales como los residuos de glutamato.

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

Los péptidos auto-ensamblables en el producto para el cuidado dental de la invención comprenden la secuencia consenso X1-X2-X1-X2-X1, en donde X1 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de ácido glutámico, ácido aspártico, glutamina y ornitina, y X2 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina,

tirosina, triptófano y glutamina. Seleccionado independientemente significa que, por ejemplo, X1 en las posiciones 1, 3 o 5 de la secuencia anterior pueden ser diferentes de entre sí. Por supuesto, también pueden ser idénticos.

En una modalidad, los péptidos auto-ensamblables comprenden la secuencia de X1-X2-X1-X2-X1, en donde X1 es un aminoácido con una cadena lateral acídica y X2 es un aminoácido con una cadena lateral hidrofóbica o polar.

Preferiblemente, los péptidos auto-ensamblables también comprenden X1-X2-X1-X2-X1, en donde X1 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de ácido glutámico y ornitina, y X2 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de triptófano y fenilalanina.

Los péptidos auto-ensamblables pueden comprender además X3-F-X1-W-X1-F-X1, en donde X1 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de ácido glutámico y ornitina, y X3 se selecciona a partir del grupo que consiste de arginina, ácido glutámico y ornitina, en donde X3 es preferiblemente arginina.

Los péptidos auto-ensamblables usados en el producto para el cuidado dental de la invención pueden comprender o, preferiblemente, consisten d X4-X4-X3-F-X1-W-X1-F-X1-X4-X4, en donde X1 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de ácido glutámico y ornitina, y en donde X3 se selecciona a partir del grupo que consiste de arginina, ácido glutámico y ornitina, y en donde X4 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de glutamina, ácido glutámico, serina, treonina y ornitina. X3 es preferiblemente arginina. Independientemente, X4 es preferiblemente glutamina.

Los péptidos auto-ensamblables pueden comprender la SEC ID NO:5, o, preferiblemente, consisten de las mismas: Q-Q-R-F-X1-W-X1-F-X1-Q-Q, en donde X1 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de ácido glutámico y ornitina.

En el contexto de la presente invención, los péptidos auto-ensamblables mostrados en los documentos WO 2004/007532 A1, US10/521,628, US12/729,046, US13/551,878, US 14/062,768, o WO2014/027012 A1, los cuales son todos completamente incorporados en este documento por referencia, son preferidos. Muy preferiblemente, tales péptidos comprenden los péptidos específicos listados en la Tabla 2 o consisten de los mismos. Por supuesto, los péptidos auto-ensamblables que se ensamblan en combinación con otro péptido auto-ensamblable, por ejemplo, como se describe anteriormente, pueden formularse en la composición.

Preferiblemente, el péptido auto-ensamblable comprende la secuencia de la

SEC ID NO: 6 o consiste de la misma. Un péptido que consiste de una secuencia de la SEC ID NO: 6 también es designado P11-4, y es preferido a través de la invención. En otra modalidad preferida, el péptido auto-ensamblable comprende la secuencia de la SEC ID NO: 9 o consiste de la misma (P11-8). En otra modalidad preferida, el péptido auto-ensamblable comprende la secuencia de la SEC ID NO: 15 o consiste de la misma (P11-20).

Los péptidos de la SEC ID NO: 6, 9 o 15 son particularmente ventajosos, por ejemplo, ya que pueden ser usados en concentraciones relativamente bajas, son altamente compatibles con las células y tienen distribución de carga benéfica.

Tabla 1: Secuencias consenso de péptidos auto-ensamblables preferidos

SEC ID NO	Nombre del Péptido	Secuencias	SAP Ejemplar
SEC ID NO: 1	Secuencia consenso 1	X1-X2-X1-X2-X1, en donde X1 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de ácido glutámico, ácido aspártico, glutamina y ornitina, y X2 se selecciona independientemente a partir 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
SEC ID NO: 2	Secuencia consenso 2	X1-X2-X1-X2-X1, en donde X1 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de ácido glutámico y ornitina, y X2 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de triptófano y fenilalanina	P11-4, P11-8, P11-12, P11-13, P11-14, P11-17, P11-28, P11-29

SEC ID NO: 3	Secuencia consenso 3	X3-F-X1-W-X1-F-X1, en donde X1 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de ácido glutámico y ornitina, y X3 se selecciona a partir del grupo que consiste de arginina, ácido glutámico y ornitina, en donde X3 es preferiblemente arginina	P11-4, P11-8, P11-12, P11-13, P11-14, P11-17, P11-28, P11-29
SEC ID NO: 4	Secuencia consenso 4	X4-X4-X3-F-X1-W-X1-F-X1-X4-X4, en donde X1 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de ácido glutámico y ornitina, y en donde X3 se selecciona a partir del grupo que consiste de arginina, ácido glutámico y ornitina, y en donde X4 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de glutamina, ácido glutámico, serina, treonina y ornitina. X3 es preferiblemente arginina. Independientemente, X4 es preferiblemente glutamina.	P11-4, P11-8, P11-12, P11-13, P11-14, P11-17, P11-28, P11-29
SEC ID NO: 5	Secuencia consenso 5	Q-Q-R-F-X1-W-X1-F-X1-Q-Q, en donde X1 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de ácido glutámico y ornitina.	P11-4, P11-8

Tabla 2: Péptidos auto-ensamblables preferidos. Las posiciones X1 están subrayadas, “O” denota el aminoácido ornitina.

SEC ID NO	Nombre del Péptido	Secuencia (Código de una letra)	% de identidad de aminoácido a P11-4 (ClustalW (2,1, parámetros estándares))
SEC ID NO: 6	P11-4	QQRFE <u>W</u> E <u>F</u> E <u>Q</u> Q	100
SEC ID NO: 7	P11-2	QQR <u>F</u> Q <u>W</u> Q <u>F</u> E <u>Q</u> Q	81,8
SEC ID NO: 8	P11-5	QQR <u>F</u> Q <u>W</u> Q <u>F</u> Q <u>Q</u> Q	72,7
SEC ID NO: 9	P11-8	QQR <u>F</u> Q <u>W</u> Q <u>F</u> E <u>Q</u> Q	81,8
SEC ID NO: 10	P11-12	SSR <u>F</u> Q <u>W</u> Q <u>F</u> E <u>S</u> S	45,4
SEC ID NO: 11	P11-13	E <u>Q</u> E <u>F</u> E <u>W</u> E <u>F</u> E <u>Q</u> E	72,7
SEC ID NO: 12	P11-14	Q <u>Q</u> O <u>F</u> Q <u>W</u> Q <u>F</u> Q <u>Q</u> Q	63,6
SEC ID NO: 13	P11-17	T <u>T</u> R <u>F</u> E <u>W</u> E <u>F</u> E <u>T</u> T	63,6
SEC ID NO: 14	P11-19	QQR <u>Q</u> Q <u>Q</u> Q <u>E</u> Q <u>Q</u>	54,5
SEC ID NO: 15	P11-20	QQR <u>Q</u> E <u>Q</u> E <u>Q</u> E <u>Q</u> Q	72,7
SEC ID NO: 16	P11-28	O <u>Q</u> O <u>F</u> Q <u>W</u> Q <u>F</u> Q <u>Q</u> O	45,4
SEC ID NO: 17	P11-29	Q <u>Q</u> E <u>F</u> E <u>W</u> E <u>F</u> E <u>Q</u> Q	90,9
SEC ID NO: 18	P11-16	NNR <u>F</u> Q <u>W</u> Q <u>F</u> E <u>N</u> N	45,4
SEC ID NO: 19	P11-18	T <u>T</u> R <u>F</u> Q <u>W</u> Q <u>F</u> E <u>T</u> T	45,4
SEC ID NO: 20	P11-26	Q <u>Q</u> O <u>Q</u> Q <u>Q</u> Q <u>Q</u> Q <u>Q</u> Q	36,4
SEC ID NO: 21	P11-31	SSO <u>F</u> Q <u>W</u> Q <u>F</u> Q <u>S</u> S	27,3

La composición de la invención también puede comprender al menos un péptido auto-ensamblable que tiene al menos 45% de identidad de secuencia con un péptido que consiste de la SEC ID NO: 6. Preferiblemente, el péptido tiene al menos 54%, al menos 63%, al menos 72%, al menos 81% o al menos 90% de identidad de secuencia con un péptido que consiste de la SEC ID NO: 6, o es tal péptido.

Los péptidos auto-ensamblables usados en los productos para el cuidado dental de la invención pueden ser además estructuralmente modificados en una o más posiciones de aminoácido, por ejemplo, por la introducción de uno o más aminoácidos modificados. De conformidad con la invención, estos aminoácidos modificados pueden ser aminoácidos que han sido cambiados mediante, por ejemplo, biotinilación, fosforilación, glicosilación, acetilación, ramificación y/o ciclización. Además, los péptidos auto-ensamblables presentes en el producto para el cuidado dental de la invención pueden contener, adicionalmente o alternativamente, otras modificaciones,

tales como grupos de bloqueo terminales, grupos formilo, gama-ácido carboxiglutámico hidroxilo, metilo, fosforilo, ácido pirrolidona carboxílico, y/o sulfato.

En una modalidad preferida, todos los péptidos auto-ensamblables presentes en el producto para el cuidado dental de la invención son acetilados en su N-terminal y/o amidados, por ejemplo, con un grupo NH_2 , en su extremo C-terminal, muy preferiblemente, ambos. Como formas no bloqueadas para iniciar una reacción de desaminización, los términos de los péptidos auto-ensamblables descritos en este documento son preferiblemente bloqueados para aumentar la estabilidad. Por consiguiente, en una modalidad preferida, los péptidos auto-ensamblables presentes en el producto para el cuidado dental de la invención, por ejemplo, péptidos de las SEC ID NO: 6, 9 y/o 15, comprenden tanto un Ac-N-terminales como NH_2 -C-terminales. Una modalidad particularmente preferida es un péptido P11-4 (SEC ID NO: 6) que es N-terminalmente acetilado y C-terminalmente amidado con un grupo NH_2 .

El producto para el cuidado dental puede contener un tipo único de péptidos auto-ensamblables o dos o más, tal como tres, cuatro o cinco, etc., diferentes tipos de péptidos auto-ensamblables, por ejemplo, pueden comprender una mezcla de péptidos auto-ensamblables que consisten de la SEC ID NO: 6 y péptidos auto-ensamblables que consisten de la SEC ID NO: 15.

En el producto para el cuidado dental de la invención, los péptidos auto-ensamblables están presentes esencialmente en forma ensamblada. Como se usa en este documento, esto significa que al menos aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 99% o incluso aproximadamente 100% de los péptidos encontrados en el producto para el cuidado dental son ensamblados, es decir, en forma multimérica o polimérica.

La mayoría de los péptidos auto-ensamblables en el producto para el cuidado dental de conformidad con la invención, por ejemplo, P11-4 (SEC ID NO:6) y/o P11-20 (SEC ID NO:15) así como también las variantes terminalmente modificadas de las mismas se someten a auto-ensamblaje tan pronto como el pH de su ambiente cae por debajo de pH 7,5. Esto significa que los péptidos auto-ensamblables presentes en el producto para el cuidado dental de la invención comienzan a auto-ensamblarse en una medida significativa cuando el pH cae por debajo de 7,5.

El ensamblaje está controlado principalmente por el pH. El pH en el cual se ensamblan los péptidos auto-ensamblables depende de su secuencia. Por ejemplo, P11-4 se ensambla por debajo de pH 7,5. El pH del producto para el cuidado dental de

la invención para P11-4 y péptidos similares está preferiblemente por debajo de 7,5, en particular, si el péptido auto-ensamblable es P11-4. El pH es preferiblemente entre 4 y 7,5, por ejemplo, 5-7,5 o 6-7.

Otros péptidos auto-ensamblables, tales como P11-8, se auto-ensamblan arriba de pH 7,5. Si se emplean tales péptidos auto-ensamblables, el pH del producto para el cuidado dental es adecuadamente adaptado, es decir, el pH está por arriba del pH en el cual se ensamblan los péptidos auto-ensamblables, por ejemplo, arriba de pH 7,5.

El estado de ensamblaje de los péptidos también se ve influenciado por la fuerza iónica. Esta fuerza de una solución es una función de la concentración de todos los iones presentes en tal solución. De este modo, incluso a un pH por arriba del pH al que el péptido comienza a someterse a auto-ensamblaje, es decir, cuando el péptido es sustancialmente monomérico en solución, una fuerza iónica particularmente alta puede ser capaz de desencadenar el ensamblaje del péptido.

La persona experta sabrá cómo determinar y medir la fuerza iónica de una solución. La fuerza iónica I se calcula en general de conformidad con la fórmula $I = \frac{1}{2} \sum z_i^2 b_i$, donde z es el factor de valencia y b_i es la molalidad [mol/kg{H₂O}] de la concentración iónica. La suma, $\sum$, se aplica a todos los iones de una solución. Por ejemplo, la fuerza iónica de una solución de 150 mM de NaCl es de aproximadamente 0,15 mol/L. Esta es también aproximadamente la fuerza iónica de la sangre. La fuerza iónica de la saliva presente en la cavidad oral es en general mucho menor, tal como aproximadamente 0,04 mol/L. En el contexto de la invención, se considera que la fuerza iónica en el rango fisiológico corresponde a una fuerza iónica de 0,15 mol/L.

También se sabe por la persona experta, que la concentración de péptidos puede influir en el ensamblaje de péptidos; es decir, una concentración particularmente alta de péptidos puede desencadenar tal ensamblaje. De manera correspondiente, una concentración excepcionalmente baja de péptido puede prevenir el ensamblaje de los péptidos de la invención, es decir, incluso bajo condiciones de pH bajo, como las presentes en lesiones dentales y la cavidad oral.

La persona experta podrá ser capaz de determinar si esencialmente todos los péptidos auto-ensamblables están en una forma ensamblada mediante experimentación de rutina. Por ejemplo, el estado de ensamblaje de los péptidos en solución puede determinarse mediante resonancia magnética nuclear (RMN), tal como la ¹H-RMN, análisis de dicroísmo circular, análisis de dispersión dinámica de luz (DLS), espectroscopia de ondas difusas, métodos electroforéticos nativos, mediciones

de viscosidad (reología), microbalanza de cristal de cuarzo con monitorización de disipación (QCMD), etc., preferiblemente mediante métodos electroforéticos nativos. La presencia de fibras de péptido auto-ensamblado puede detectarse mediante TEM.

Amortiguadores y agentes moduladores de pH adecuados para obtener el pH deseado, se conocen en la técnica.

Como se describe en este documento, la estabilización de fluoruro de estaño involucra la prevención de la oxidación prematura de los iones de estaño (Sn^{2+}) a iones estánnicos (Sn^{4+}). Los inventores encontraron de manera sorprendente que la dispersión del fluoruro de estaño en una matriz tridimensional formada por los péptidos auto-ensamblables descritos en este documento protege a los iones de estaño de ser oxidados dentro del producto para el cuidado dental y después de la aplicación del producto para el cuidado dental a una superficie dental. Sin limitarse a la teoría, las fibras formadas por los péptidos auto-ensamblables, que tienen una carga neta de -2, pueden servir como factor de estabilización, previniendo de este modo la oxidación del ion de estaño. La matriz tridimensional de péptidos auto-ensamblables, a través de su afinidad con la hidroxiapatita, ayuda además a mantener el fluoruro de estaño en la superficie del esmalte durante periodos prolongados. La estabilización adicional del ion de estaño debido a la presencia de los péptidos auto-ensamblables previene la formación de manchas dentales que se observan típicamente como resultado de la oxidación de SnF_2 .

Es de destacar que los presentes inventores encontraron que la sorprendente capacidad de los péptidos auto-ensamblables descritos en este documento para estabilizar y proteger el fluoruro de estaño de los cambios oxidativos depende en gran medida de la concentración de los péptidos auto-ensamblables dentro del producto para el cuidado dental: El efecto ventajoso solo fue observable en formulaciones que contienen 100 PPM (es decir, 0,01% en peso) o más de los péptidos auto-ensamblables mientras este efecto no fue notable en formulaciones que tienen una concentración del péptido-autoensamblable de menos de 100 PPM.

Por consiguiente, los péptidos auto-ensamblables están presentes en el producto para el cuidado dental de la invención a una concentración de al menos 100 PPM o al menos 0,01% en peso, por ejemplo, a una concentración de 0,01-5% en peso tal como 0,01-0,1% en peso, 0,1-1% en peso, 1-2% en peso, 2-3% en peso, 3-4% en peso o 4-5% en peso. Preferiblemente, los péptidos auto-ensamblables están presentes en el producto para el cuidado dental a una concentración de 0,01-0,1% en peso, por ejemplo, aproximadamente 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08,

0,09 o 0,1% en peso. Muy preferiblemente, los péptidos auto-ensamblables están presentes en el producto para el cuidado dental a una concentración de aproximadamente 0,03-0,07% en peso, por ejemplo, aproximadamente 0,05%.

Mientras no se requiera, en una modalidad preferida, el producto para el cuidado dental de la invención comprende además un polifosfato. Los polifosfatos son polímeros inorgánicos que consisten de dos o más moléculas de fosfato dispuestas principalmente en una configuración lineal, aunque en algunos casos también se pueden utilizar derivados cíclicos. Los polifosfatos actúan como quelantes y son capaces de prevenir la formación de película dental al unirse a la superficie dental. Los polifosfatos de este modo, reducen la fuerza de adhesión de las glicoproteínas salivales absorbidas y ayudan a desorber las proteínas salivales del esmalte (Mason et al., 2019). En consecuencia, los polifosfatos contribuyen a la eliminación de manchas y al control de la acumulación de la mancha durante el cepillado dental. Por consiguiente, los compuestos de polifosfato se utilizan con frecuencia en pastas dentales blanqueadoras. Sin embargo, debido a su capacidad para actuar como agentes quelantes, los polifosfatos pueden unirse a los iones de calcio en la saliva y la placa, suprimiendo de este modo la formación de depósitos calcificados (conocidos como cálculo) en las superficies dentales.

De manera sorprendente, los inventores han encontrado que los polifosfatos no previenen la adhesión de los péptidos auto-ensamblables al esmalte, y de este modo pueden también ser combinados en un producto para el cuidado dental sin una pérdida de los efectos dentales del péptido auto-ensamblable.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha clasificado los pirofosfatos, trifosfatos y hexametafosfatos de sodio como aditivos de alimentos en General Reconocidos como Seguros (GRAS) (Moon et al., 2019). Cualquiera de estos, o una combinación de los mismos, puede utilizarse en el producto para el cuidado dental de la invención.

Las formulaciones para el cuidado dental que comprenden polifosfatos tales como, por ejemplo, hexametafosfato de sodio para reducir las manchas que se originan de la oxidación de fluoruro de estaño se han descrito por ejemplo, en los documentos US6667027B2, US6350436B1, US6821507B2, US5578293A, US5145666A, US5281411A o US5281410A.

En algunas modalidades, el polifosfato presente en el producto para el cuidado dental de la invención puede ser un pirofosfato, es decir, un difosfato caracterizado por dos átomos fosforosos enlazados a un átomo de oxígeno. El

pirofosfato puede ser proporcionado en el producto para el cuidado dental como una sal disódica o tetrasódica.

Sin embargo, en una modalidad preferida, el polifosfato presente en el producto para el cuidado dental de la invención es tripolifosfato de sodio (STP). El STP puede estar presente en el producto para el cuidado dental a una concentración de 1-10% en peso, por ejemplo, 2-5% en peso. Preferiblemente, el producto para el cuidado dental de la invención comprende aproximadamente 3% en peso de STP.

El producto para el cuidado dental comprende además opcionalmente ingredientes adicionales conocidos por su capacidad para estabilizar el fluoruro de estaño.

Por ejemplo, en algunas modalidades, el producto para el cuidado oral puede comprender además uno o más agentes capaces de quelar iones de estaño. La quelación se refiere a una reacción química en la cual los iones o moléculas se unen a iones de metal. Agentes quelantes de estaño adecuados capaces de formar quelatos estables con fluoruro de estaño, y de este modo protegiéndolos de la hidrólisis y la oxidación se conocen en el estado de la técnica e incluyen, por ejemplo, gluconato de sodio, gluconato de estaño o citrato de zinc.

El agente capaz de quelar iones de estaño puede estar presente en el producto para el cuidado dental a una concentración de 0-5% en peso, por ejemplo, 0,5-1% en peso, 1-2% en peso, 2-3% en peso, 3-4% en peso o 4-5% en peso. Más preferiblemente, el agente capaz de quelar iones de estaño está presente en el producto para el cuidado dental a una concentración de 2-4% en peso, por ejemplo, 2% en peso, 3% en peso, o 4% en peso.

Preferiblemente, el agente capaz de quelar iones de estaño es gluconato de sodio. El gluconato de sodio es no corrosivo, no tóxico y fácilmente biodegradable. Forma quelatos estables con calcio, fierro, cobre, aluminio y otros metales pesados, que incluyen estaño. De este modo, el gluconato de sodio es preferiblemente usado en el producto para el cuidado dental de la presente invención para estabilizar además el fluoruro de estaño.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

De este modo, en una modalidad preferida, la presente invención proporciona un producto para el cuidado dental que comprende:

- i. 0,1-1,0% en peso de fluoruro de estaño (II);
- ii. al menos 0,01% en peso de péptidos auto-ensamblables que consisten

de la SEC ID NO: 6 (P11-4);

iii. 1-10% en peso de tripolifosfato de sodio; y

iv. opcionalmente, 0,5-5% en peso de gluconato de sodio,

en donde el pH del producto para el cuidado dental está por debajo de 7,5.

El producto para el cuidado dental de conformidad con la invención puede ser un gel dental, una pasta dental (dentrífico), una pasta profiláctica, una espuma dental o un enjuague dental, preferiblemente un gel dental. El producto para el cuidado dental puede ser para uso por un profesional en una práctica dental, donde se aplica preferiblemente usando un instrumento dental adecuado tal como un pulidor de goma. También puede ser aplicado con un jeringa. El producto para el cuidado dental sin embargo también puede ser para uso doméstico, donde se aplica preferiblemente a la superficie dental usando un dedo o un cepillo dental, por ejemplo, un cepillo dental interdental.

El producto para el cuidado dental puede comprender adicionalmente uno o más ingredientes típicos del producto para el cuidado dental respectivo. Tales ingredientes típicos pueden ser:

- agentes abrasivos tales como carbonatos, fosfatos, silicatos, acrilatos, alúmina,
- agentes de suspensión tales como glicerina, polietilenglicoles (PEG), sorbitol, xilitol y/o eritritol,
- agentes aglutinantes tales como celulosa y derivados de la misma tales como carboximetilcelulosa (goma de celulosa), carragenina, parafina, xilosa,
- detergentes tales como aceite de ricino hidrogenado, lauril sulfato de sodio,
- aromas tales como caramelo, vainillina, mentol,
- agentes conservantes tales como el etanol, benzoato de sodio,
- agentes colorantes tales como rojo solvente, azul ácido 3,
- fuentes de fluoruro adicionales, preferiblemente, en la forma de aminas terciarias, tal como fluoruro de amina o fluoruro orgánico tal como monofluorofosfato de sodio.

El producto para el cuidado dental comprende típicamente agua, opcionalmente, más de 10% de agua.

Por ejemplo, un producto para el cuidado dental preferido particular de la invención que comprende fluoruro de estaño y los péptidos auto-ensamblables descritos en este documento son un gel dental y comprenden además

a. tripolifosfato de sodio,

- b. gluconato de sodio,
- c. sorbitol,
- d. goma de celulosa,
- e. xilitol,
- f. eritritol
- g. sílice hidratada,
- h. ácido fosfórico,
- i. opcionalmente, NaOH, y
- j. agua

La presente invención proporciona productos para el cuidado dental en los cuales el fluoruro de estaño es estabilizado usando una matriz formada por los péptidos auto-ensamblables descritos en este documento. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a un método novedoso para estabilizar fluoruro de estaño en un producto para el cuidado dental, que comprende mezclar

i) fluoruro de estaño (II), y

ii) al menos 0,01% en peso de péptidos auto-ensamblables que comprenden una secuencia de X1-X2-X1-X2-X1, en donde X1 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de ácido glutámico, ácido aspártico, glutamina y ornitina, y X2 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptófano y glutamina, en donde los péptidos auto-ensamblables están presentes esencialmente en el producto para el cuidado dental en forma ensamblada,

en donde, preferiblemente, el producto para el cuidado dental es un producto para el cuidado dental de la presente invención.

El producto para el cuidado dental de la invención puede ser estable durante al menos 6 meses a temperatura ambiente (20°C), al menos 12 meses a temperatura ambiente, al menos 18 meses a temperatura ambiente, al menos 24 meses a temperatura ambiente o al menos 36 meses a temperatura ambiente. En este contexto, estable significa que no ha ocurrido decoloración visible debido a la oxidación del fluoruro de estaño.

El uso de los productos para el cuidado dental como se describe en este documento está asociado con una serie de efectos ventajosos.

Por ejemplo, el producto para el cuidado dental de la invención puede ser usado para prevenir la desmineralización de un diente o para remineralizar el esmalte dental, por ejemplo, de una lesión dental no cavitada.

La caries dental es una de las infecciones bacterianas más comunes en el mundo. Es una degradación del material dental debido a metabolitos bacterianos, principalmente ácidos producidos por las bacterias al descomponer restos de comida o azúcar en la superficie o en la biopelícula dental. Esto conduce a un desequilibrio entre los procesos de desmineralización y remineralización. Las estructuras dentales duras, es decir, el esmalte, la dentina y el cemento, se dañan por la desmineralización continua, lo que resulta en lesiones cariosas y, eventualmente, a la aparición de cavidades con caries. El primer signo de una nueva lesión cariosa es la aparición de una mancha blanca calcárea en la superficie del diente, la 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 se colapsa y se rompe (parcialmente), apareciendo una microcavidad o cavidad, un orificio en el diente. Esto es referido como lesión cariosa (parcialmente) cavitada o lesión cariosa cavitada.

El fluoruro de estaño es conocido por su considerable eficacia en la reducción de las caries coroneales tanto previniendo la desmineralización del esmalte como permitiendo la remineralización del esmalte (Fiorillo et al., 2020). Por otro lado, como se describe, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Internacional WO 2021/110923 A1, una matriz formada por los péptidos auto-ensamblados descritos en este documento puede constituir una capa o película protectora sobre los dientes donde se administra. Esta capa protectora, formada por los péptidos auto-ensamblados ensamblados, puede prevenir eficazmente una mayor desmineralización y proteger el esmalte dental de los ataques ácidos.

Además, una matriz formada por los péptidos auto-ensamblables descritos en este documento, tales como el P11-4, puede conducir a un aumento en la mineralización (Soares et al., 2017). Se encontró además que una matriz peptídica auto-ensamblable previene las lesiones de caries artificiales y favorece la remineralización del esmalte alrededor de los correctores de ortodoncia (Jablonsky-Momeni et al., 2019).

Si bien el fluoruro de estaño y los péptidos auto-ensamblables ejercen efectos protectores contra la desmineralización del esmalte, así como también actividades remineralizantes, pueden actuar sinérgicamente. Sin embargo, al estar suspendido en una matriz tridimensional formada por los péptidos auto-ensamblables descritos en este documento, el fluoruro de estaño se mantiene y estabiliza en la superficie del esmalte durante períodos prolongados, lo que conduce a una protección sostenida

contra la desmineralización dental y una remineralización prolongada del esmalte.

De este modo la presente invención proporciona métodos para prevenir la desmineralización de un diente y remineralizar el esmalte dental, por ejemplo, de una lesión dental no cavitada, en un sujeto en necesidad del mismo, en donde ambos métodos comprenden aplicar una cantidad efectiva del producto para el cuidado dental de la presente invención en un diente. Por supuesto, el tratamiento de un diente también puede ser el tratamiento de varios dientes, preferiblemente todos los dientes del sujeto.

En otra modalidad, el producto para el cuidado dental de la invención puede ser para destruir una biopelícula bacteriana formada en un diente.

El fluoruro de estaño también es conocido por exhibir efectos antibacterianos intrínsecos, tanto a través de mecanismos bactericidas como de la inhibición de enzimas metabólicas bacterianas. En consonancia con esto, se ha demostrado clínicamente su eficacia en el control de la gingivitis (Paraskevas et al., 2006; Parkinson et al., 2020; Acherkouk et al., 2021). Los presentes inventores encontraron que el efecto antibacteriano del fluoruro de estaño puede potenciarse aún más mediante la presencia de péptidos auto-ensamblables, que, al auto-ensamblarse, forman una matriz tridimensional con carga negativa que repele las bacterias con una carga neta negativa. En consecuencia, las biopelículas formadas en las superficies dentales son menos densas y pueden ser alteradas por el fluoruro de estaño con mayor facilidad. Por lo tanto, el producto para el cuidado dental de conformidad con la presente invención permite una eliminación más efectiva de las biopelículas dentales.

De este modo, la invención descrita en este documento proporciona además un método para reducir o destruir una biopelícula formada en un diente, que comprende aplicar una cantidad efectiva del producto para el cuidado dental de la invención a un diente.

La mayor destrucción de biopelículas en las superficies dentales puede contribuir a la prevención de la gingivitis, periodontitis y/o peri-implantitis.

La gingivitis es una enfermedad periodontal no destructiva que se presenta comúnmente como gingivitis inducida por placa bacteriana en respuesta a las biopelículas bacterianas adheridas a las superficies dentales. La gingivitis es reversible con una buena higiene bucal.

Sin embargo, en la ausencia de tratamiento, o si no se controla, la gingivitis puede progresar a periodontitis. La periodontitis, o enfermedad periodontal, es un conjunto de enfermedades inflamatorias que afectan al periodonto, es decir, los tejidos

que rodean y sostienen los dientes. La periodontitis es causada por microorganismos que se adhieren y crecen en las superficies de los dientes, junto con una respuesta inmune demasiado agresiva contra estos microorganismos. Con la destrucción de las fibras gingivales, los tejidos de las encías se separan del diente, conduciendo a un surco más profundo, llamado bolsa periodontal. Los microorganismos subgingivales, es decir, aquellos que existen apicalmente desde la línea de las encías, colonizan las bolsas periodontales y causan mayor inflamación en los tejidos de las encías y pérdida ósea progresiva. Si no se altera, la placa microbiana se calcifica para formar cálculo, el cual comúnmente se llama sarro. La destrucción del tejido, por ejemplo, del ligamento periodontal, y la reabsorción del hueso alveolar pueden finalmente conducir a la movilidad de los dientes y la posterior pérdida de los dientes afectados.

La peri-implantitis es un proceso inflamatorio destructivo que afecta los tejidos blandos y duros que rodean los implantes dentales y que se originan debido a la formación de placa en los tejidos que rodean el implante dental.

De este modo, en otro aspecto, la presente invención proporciona un método para prevenir la gingivitis, periodontitis, y/o peri-implantitis en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende aplicar una cantidad efectiva del producto para el cuidado dental de la presente invención a una superficie del esmalte dental.

Se ha demostrado clínicamente además que el fluoruro de estaño reduce significativamente la hipersensibilidad dentinaria (Schiff et al., 2005; Hines et al., 2019). Sin limitarse a la teoría, los iones de estaño del fluoruro de estaño, en presencia de saliva, forman compuestos insolubles de estaño, es decir, hidroxiapatita de baja solubilidad con impurezas de estaño, que precipitan en los túbulos dentinarios abiertos y los ocluyen.

Por otra parte, cuando los péptidos auto-ensamblables descritos en este documento se auto-ensamblan en una configuración de matriz tridimensional, la matriz forma una barrera adherente estable en los túbulos dentinarios expuestos, bloqueando físicamente el paso de los estímulos externos.

De este modo, el fluoruro de estaño y los péptidos auto-ensamblables presentes en el producto para el cuidado dental de la presente invención promueven efectos desensibilizadores paralelos. Pueden actuar sinérgicamente para reducir la hipersensibilidad dentinaria. Sin embargo, dado que los péptidos auto-ensamblables del producto para el cuidado dental también contribuyen al mantenimiento del ion de estaño en la superficie de la dentina, asegurando que se puede prolongar el efecto desensibilizante del fluoruro de estaño.

De este modo, combinando los efectos desensibilizantes de los péptidos auto-ensamblables y el fluoruro de estaño, el producto para el cuidado dental de conformidad con la invención proporciona un alivio más permanente y más rápido de la sensibilidad tomando en cuenta la matriz del péptido auto-ensamblable formando una barrera inmediata en la dentina expuesta. El alivio se prolonga por la presencia continua del ion de estaño en la superficie radicular a través de la matriz peptídica auto-organizada.

De este modo, en otro aspecto, la presente invención también proporciona un método mejorado para tratar hipersensibilidad dentinaria en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende aplicar una cantidad efectiva del producto para el cuidado dental de la presente invención a un diente.

Para todos los métodos descritos en este documento, el sujeto es preferiblemente un ser humano. Sin embargo, también puede ser un mamífero no humano, por ejemplo, una mascota doméstica tal como un gato o un perro, u otro animal doméstico tal como una vaca, un cerdo, un caballo, una oveja, una cabra o un camello. El sujeto también puede ser otro animal en cautiverio, tal como un primate no humano o, por ejemplo, un león, un tigre o un leopardo.

En el contexto de la invención, “tratar” cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente se entiende porque comprende una terapia médica curativa de un sujeto con la intención de curar, mejorar o estabilizar tal afección. Por otro lado, “prevenir” una afección se refiere a impedir, evitar, obviar, prevenir, detener u obstaculizar su aparición. Prevenir una afección de este modo también incluye explícitamente el tratamiento profiláctico de un sujeto.

El producto para el cuidado dental puede ser aplicado, por ejemplo, dispersando el producto para el cuidado dental usando, por ejemplo, un pulidor de goma, un aplicador tal como una jeringa, un dedo o un cepillo de dientes, como se describe en otra parte del presente documento.

En los varios métodos descritos en este documento, el producto para el cuidado dental es preferiblemente administrado una, dos o tres veces al día en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o más días, en una modalidad, diariamente. También puede ser administrado menos frecuente, por ejemplo, una vez a la semana o una vez al mes.

En resumen, los presentes inventores identificaron de manera inesperada una nueva forma de estabilizar el fluoruro de estaño en un producto para el cuidado dental. Dispersando el fluoruro de estaño en una matriz tridimensional formada por los péptidos auto-ensamblables, es posible incrementar la biodisponibilidad de iones de

fluoruro y estaño biológicamente activos. Los productos para el cuidado dental de este modo obtenidos pueden utilizarse ventajosamente en métodos mejorados para el tratamiento y/o la prevención de diversas afecciones dentales, que incluyen caries, gingivitis, periodontitis, peri-implantitis e hipersensibilidad dentinaria.

A través de la invención, el término "aproximadamente" se pretende para entenderse como "+/- 10%". Si "aproximadamente" se refiere a un rango, se refiere tanto al límite inferior como al superior del rango. "A" está propuesto para significar "uno o más", si no se menciona explícitamente lo contrario. El término "que comprende", como se utiliza en el presente documento, también abarca el significado de "que consiste de".

Los siguientes ejemplos están propuestos para ilustrar, pero no limitar, la invención. Toda la literatura citada en la presente solicitud se incorpora junto con esta en este documento íntegramente.

Ejemplos

Se ha demostrado que los péptidos auto-ensamblables favorecen la remineralización del esmalte, inhiben su desmineralización y tratan la hipersensibilidad dentinaria. El fluoruro de estaño, en una concentración entre 0,4%-0,5%, también ha demostrado clínicamente su eficacia en el tratamiento de la hipersensibilidad dentinaria y la prevención de la caries dental.

Los inventores hicieron la sorprendente observación de que la combinación con los péptidos auto-ensamblables aumenta considerablemente la estabilidad y, de este modo, la biodisponibilidad del fluoruro de estaño incorporado, posiblemente debido a su interacción con las fibras peptídicas auto-ensamblables.

Históricamente, el uso de fluoruro de estaño en formulaciones para el cuidado bucal se limitaba al problema de la inestabilidad del ion de estaño (Sn^{2+}), que sufre oxidación rápidamente al ion estánnico inactivo (Sn^{4+}). En la cavidad oral, esto también se manifiesta como manchas de color amarillo-marrón en la superficie dental.

De manera inesperada, este cambio oxidativo no se observa con iones de estaño dispersos en la matriz peptídica auto-ensamblable. La oxidación se ve obstaculizada tanto por la exposición al oxígeno atmosférico como por los experimentos redox en el laboratorio.

Las formulaciones de gel a un pH inferior a 7,5, que contienen lo siguiente, se prepararon para evaluar este efecto:

1. 0,45% de fluoruro de estaño
2. 0,45% de fluoruro de estaño + 50 PPM de matriz peptídica auto-

ensamblable P11-4

3. 0,45% de fluoruro de estaño + 100 PPM de matriz peptídica auto-ensamblable P11-4.

4. 0,45% de fluoruro de estaño + 250 PPM de matriz peptídica auto-ensamblable

5. 0,45% de fluoruro de estaño + 500 PPM de matriz peptídica auto-ensamblable

Se observa ausencia de cambios oxidativos en todas las formulaciones que contienen 100 PPM o más de matriz peptídica auto-ensamblable.

Referencias:

White, 1995, A "Return" to stannous fluoride dentifrices. The Journal of Clinical Dentistry.

Marquis RE. Antimicrobial actions of fluoride for oral bacteria. Can J Microbiol. 1995 Nov; 41(11):955-64. doi: 10,1139/m95-133. PMID: 7497353.

Nassar Y, Brizuela M. The Role of Fluoride on Caries Prevention. [Actualizado 2023 Mar 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Enero-. Disponible de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587342/>.

[https://en.wikipedia.org/wiki/Tin\(II\)_fluoride](https://en.wikipedia.org/wiki/Tin(II)_fluoride)

Levine RS. Pyrophosphates in toothpaste: a retrospective and reappraisal. Br Dent J. 2020 Nov; 229(10):687-689. doi: 10,1038/s41415-020-2346-4. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33247264.

Stephen Mason, Sarah Young, Jimmy Qaqish, Guillaume Frappin, Chhaju Goyal,

Stain control with two modified stannous fluoride/sodium tripolyphosphate toothpastes: A randomised controlled proof of concept study, Journal of Dentistry, Volumen 91, Suplemento, 2019.

West N, et al. Erosion protection efficacy of a 0,454% stannous fluoride dentifrice versus an arginine-containing dentifrice. American Journal of Dentistry. 2018 Abr; 31(2):63-66. PMID: 29630787.

Fiorillo L, et al. Stannous Fluoride Effects on Enamel: A Systematic Review. Biomimetics (Basel). 2020 Agosto 31; 5(3):41. doi: 10,3390/biomimetics5030041. PMID: 32878006; PMCID: PMC7559150.

Parkinson CR, et al. Gingivitis efficacy of a 0,454% w/w stannous fluoride dentifrice: a 24-week randomized controlled trial. BMC Oral Health. 2020 Mar 26; 20(1):89. doi: 10,1186/s12903-020-01079-6. PMID: 32216778; PMCID: PMC7098169.

Moon JH, et al. Effects of Sodium Tripolyphosphate on Oral Commensal and Pathogenic Bacteria. *Pol J Microbiol.* 2019; 68(2):263-268. doi: 10,33073/pjm-2019-029. PMID: 31257792; PMCID: PMC7256694.

Soares R, De Ataide IN, Fernandes M, Lambor R. Assessment of Enamel Remineralisation After Treatment with Four Different Remineralising Agents: A Scanning Electron Microscopy (SEM) Study. *J Clin Diagn Res.* 2017 Abr; 11(4):ZC136-ZC141. doi: 10,7860/JCDR/2017/23594,9758. Epub 2017 Apr 1. PMID: 28571281; PMCID: PMC5449906.

Jablonsky-Momeni et al., 2019. Randomised in situ clinical trial investigating self-assembling peptide matrix P11-4 in the prevention of artificial caries lesions. *Scientific Reports* 9:269.

Acherkouk Aet al. A randomised clinical study investigating efficacy of a stannous fluoride toothpaste in improving gingival health after 3 weeks' use. *BMC Oral Health.* 2021 Sep 12; 21(1):441. doi: 10,1186/s12903-021-01727-5. PMID: 34511098; PMCID: PMC8436562.

Paraskevas S, van der Weijden GA. A review of the effects of stannous fluoride on gingivitis. *J Clin Periodontol.* 2006 Enero; 33(1):1-13. doi: 10,1111/j,1600-051X,2005,00860.x. PMID: 16367849.

Schiff T, et al. Desensitizing effect of a stabilized stannous fluoride/Sodium hexametaphosphate dentifrice. *Compend Contin Educ Dent.* 2005 Sep; 26(9 Suppl 1):35-40. PMID: 16999008.

Hines D, et al. Effect of a stannous fluoride toothpaste on dentinal hypersensitivity: In vitro and clinical evaluation. *J Am Dent Assoc.* 2019 Abr; 150(4S):S47-S59. doi: 10,1016/j.adaj,2019,01,006. PMID: 30797259.

US4418057A

US3433544A

US5004597A

US5716600A

US5004597A

US9968803B2

US3282792A

US5017363A

US4960586A

US4961924A

WO 2004/007532 A1

US10/521,628
US12/729,046
US13/551,878
US14/062,768
WO 2010/041636 A1
WO2014/027012 A1
US6667027B2
US6350436B1
US6821507B2
US5578293A
US5145666A
US5281411A
US5281410A
WO 2021/110923 A1.