



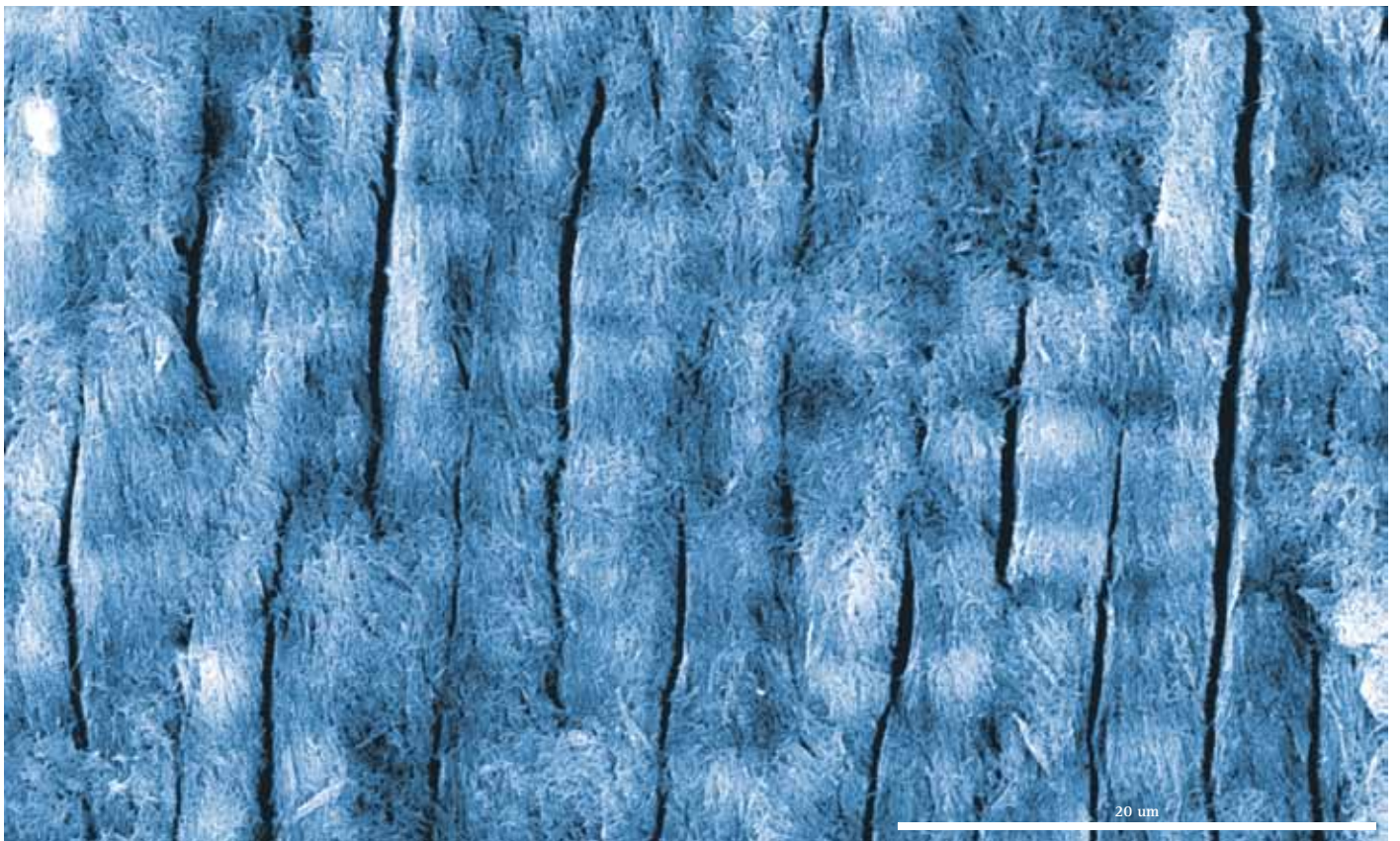
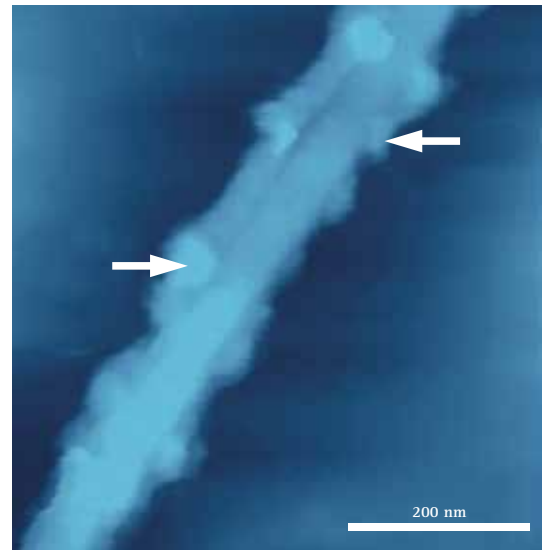
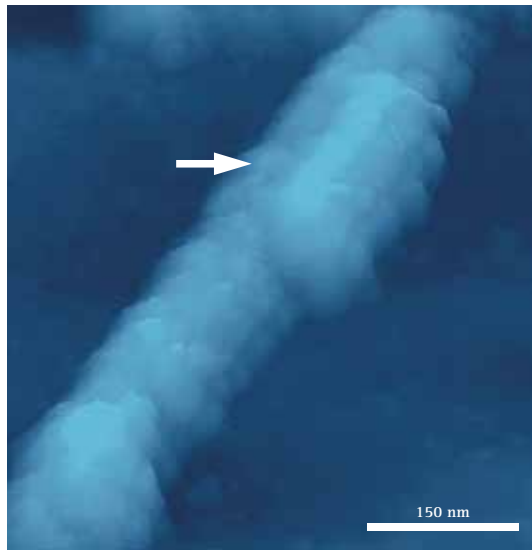
Nanofibröses P11-4-  
Netzwerk (Curodont™)  
mit Poren und Tunneln.  
× 120 000.  
*Bild: A. Aggeli und  
S. Maude, Leeds*

# Zahnhartgewebe regenerieren

---

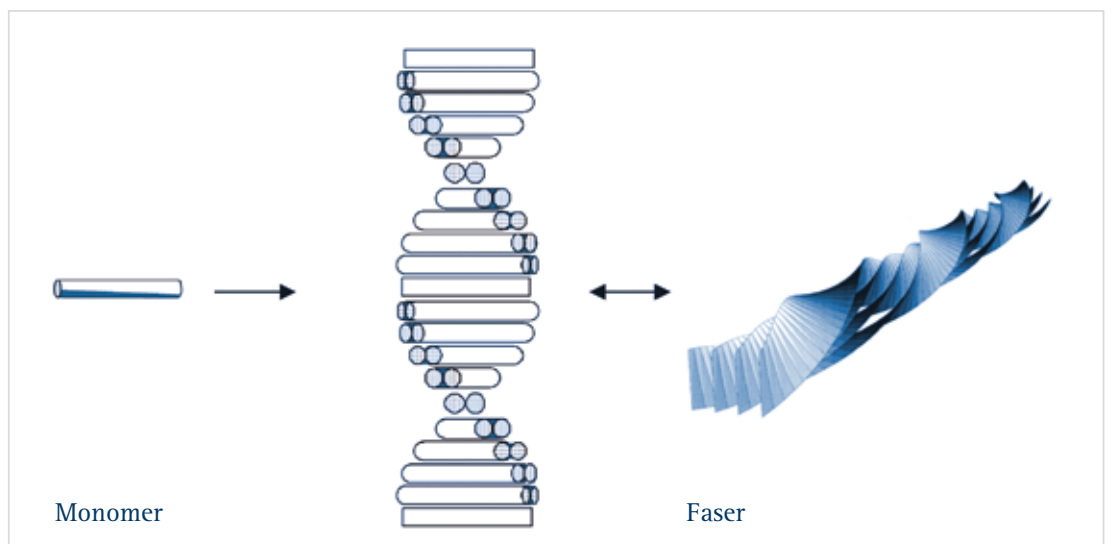
Die neue Dimension der Self-Assembling Peptides

  
credentis



3

4



# Zahnschmelz: ohne Matrix keine Regeneration

## Schmelzmatrix mimiken mit Self-Assembling Peptides.

Die Peptide vernetzen sich in der Läsion drei-dimensional zu einer Matrix und ermöglichen so die Regeneration durch eine Biomineralisation.

Bisher gab es in der Zahnheilkunde keine Möglichkeit, Zahnschmelzschäden zu regenerieren, denn

- .. Zahnschmelz enthält keine Zellen, die neues Gewebe bilden könnten.
- .. Initialkaries befindet sich unter einer hypermineralisierten Oberfläche, unter der die Demineralisation ungehindert fortschreiten kann.
- .. Zahnschmelz enthält keine Matrix für eine de novo Biomineralisation.

In der Odontogenese ermöglicht die dreidimensionale Amelogenin-Matrix die Kristallisation und ein geordnetes Kristallwachstum von Calciumphosphat. Sie wird anschließend abgebaut.

Wissenschaftler der Universität Leeds fanden eine Lösung, um in defektem Zahnschmelz die Schmelzmatrix zu simulieren und dadurch eine Regeneration durch Biomineralisation zu ermöglichen: Self-Assembling Peptides.

### Self-Assembly

Self-Assembly ist in der Natur ubiquitär vorhanden. Bekannteste Beispiele sind die selbstständig ablaufende Faltung von Proteinen oder die Bildung der funktionalen Doppelhelix aus den zwei DNS-Strängen.

Molekulares Self-Assembly ermöglicht die Produktion im Nanometer-Maßstab. Sie ist die Basis der Nanotechnologie und hat eine Vielzahl neuer Techniken und Produkte in der Materialwissenschaft und Pharmazie erschlossen.

Self-Assembling Peptides eignen sich besonders gut für den Einsatz in biologischen Systemen. Je nach Design erfüllen sie unterschiedliche biologische Funktionen und ersetzen dreidimensionale Matrixstrukturen. So werden sie heute vielfach im Tissue Engineering zur Herstellung von drei-dimensionalen Zellkulturen eingesetzt.

**1 Matrix ermöglicht Kristallisation:** Atomic Force Microscopy Bild während der Entstehung eines Hydroxyapatitkristalls und der Amelogenin self-assembling Nanosphären (weisser Pfeil) um den jungen Kristall.  
*Reproduziert mit Erlaubnis von Kirkham (2000) J Dent Res.*

**2 Anschließender Abbau der Matrix:** Atomic Force Microscopy Bild nach dem Abbau der Amelogenin-Nanosphären (weisse Pfeile). Innerhalb der verbleibenden Matrix liegt der junge Hydroxyapatitkristall.  
*J. Kirkham, Leeds*

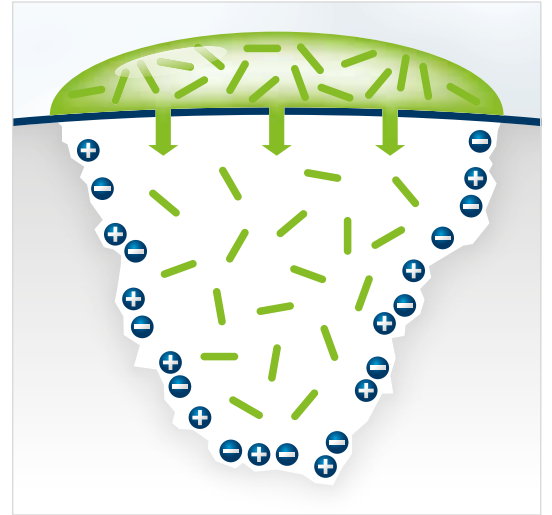
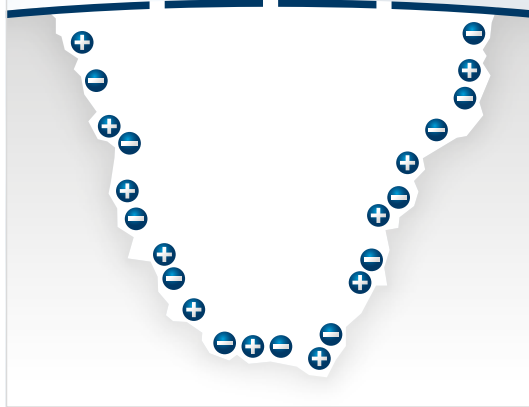
**3 Ohne Matrix keine Regeneration:** Zahnschmelz besteht fast ausschließlich aus Calciumphosphat-Kristallen. Neuaufbau von Zahnschmelz wie in der Odontogenese kann deshalb nicht stattfinden. SEM von humanem Zahnschmelz.  
*Autor: S. Brookes, Leeds*

**4 Self-Assembly:** Einzelkomponenten lagern sich spontan zu größeren bzw. höher molekularen Strukturen zusammen.

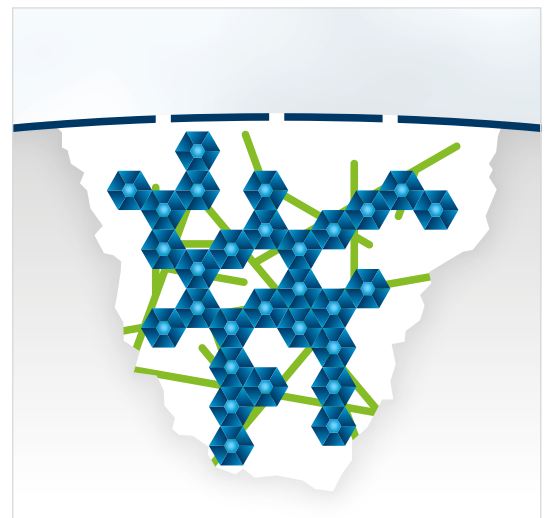
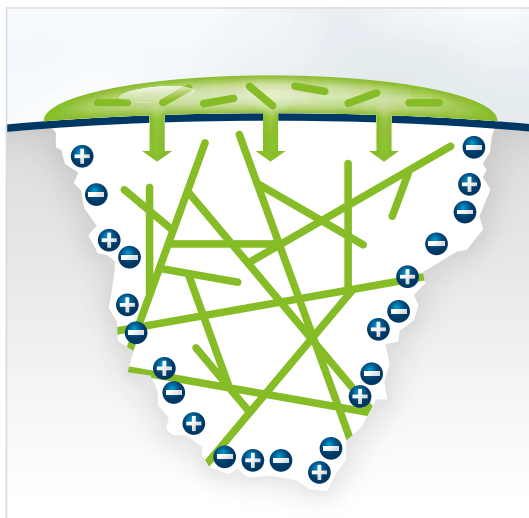
### Schmelzbildung während der Odontogenese

1. Bildung der organischen Amelogenin-Matrix: Kristallkeimbildung und Regulation des Kristallwachstums durch die Matrix
2. Abbau der organischen Matrix
3. Kristallreifung

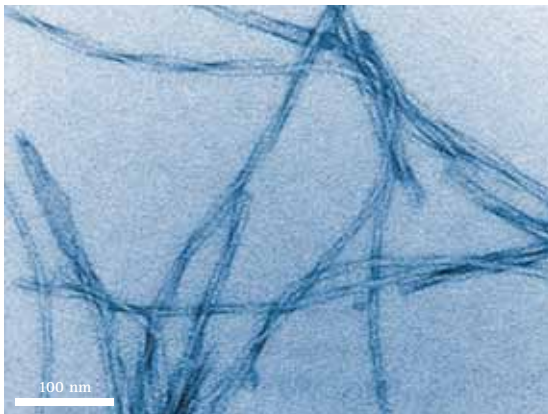
Kariesläsion



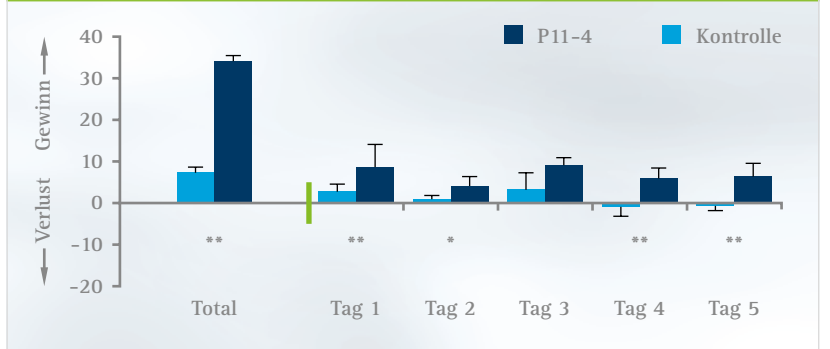
1 2



3 4



Änderung Mineralgehalt  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$



5 6



7 8

# Aufbau von neuem Zahnschmelz

## Kariesdefekte regenerieren statt reparieren.

Zahnärzte können mit Hilfe von Self-Assembling Peptides die Selbstheilung des Zahns anregen und spätere invasive Therapien vermeiden.

Wissenschaftler der Universität Leeds entwickelten mit dem Peptid P11-4 eine patentierte Technologie zur Regeneration von Zahnschmelz. Die Monomere des Peptids P11-4 lagern sich zu einem biokompatiblen, drei-dimensionalen Netzwerk zusammen, das die Schmelzmatrix simuliert. An dieser Matrix werden neue Zahnschmelzkristalle mit Hilfe von körpereigenem Calciumphosphat aus dem Speichel gebildet. Dabei wird der natürliche Mineralisationsprozess genutzt, der bei gesundem Zahnschmelz in ständigem Gleichgewicht mit der Demineralisation steht.

### 15 Jahre Forschung

Seit 1997 haben Forschungsgruppen in Leeds eine Reihe wissenschaftlicher Untersuchungen zu P11-4 in anerkannten Fachjournalen veröffentlicht, z.B. im Nature.

### Die Revolution in der Therapie von Initialkaries: P11-4 (Curodont™)

- .. Simulation der Schmelzmatrix und Initiierung der Selbstheilung des Zahnes durch Biomineralisation.
- .. Umkehr der Kariesprogression in eine Remineralisation.
- .. Drei-dimensionale Regeneration früher Zahnschmelzschäden.
- .. Vermeidung späterer, invasiver Kariestherapien.

### Wissenschaftliche Literatur – 15 Jahre Forschung

.. Aggeli, A., M. Bell, et al. (1997). «Responsive gels formed by the spontaneous self-assembly of peptides into polymeric beta-sheet tapes.» *Nature* 386(6622): 259-262.

.. Aggeli, A., M. Bell, et al. (2003). «pH as a trigger of peptide beta-sheet self-assembly and reversible switching between nematic and isotropic phases.» *J Am Chem Soc* 125(32): 9619-9628.

.. Bell, C. J., L. M. Carrick, et al. (2006). «Self-assembling peptides as injectable lubricants for osteoarthritis.» *J Biomed Mater Res A* 78(2): 236-246.

.. Brunton, P. A., R. P. Davies, et al. (2012). Self-assembling peptides to support remineralisation of tooth lesions – a biomimetic approach. ICNARA2. Vina de Mar, Chile.

.. Davies, R. P. and A. Aggeli (2011). «Self-assembly of amphiphilic beta-sheet peptide tapes based on aliphatic side chains.» *J Pept Sci* 17(2): 107-114.

.. Felton, S. (2005). Self assembling  $\beta$ -sheet peptide networks as smart scaffolds for tissue engineering. Chemistry. Leeds, University of Leeds. PhD: 184.

.. Kirkham, J., A. Firth, et al. (2007). «Self-assembling peptide scaffolds promote enamel remineralization.» *J Dent Res* 86(5): 426-430.

.. Kirkham, J., J. Zhang, et al. (2000). «Evidence for charge domains on developing enamel crystal surfaces.» *J Dent Res* 79(12): 1943-1947.

.. Kyle, S., A. Aggeli, et al. (2010). «Recombinant self-assembling peptides as biomaterials for tissue engineering.» *Biomaterials* 31(36): 9395-9405.

.. Kyle, S., A. Aggeli, et al. (2008). «The self assembling peptide, P11-4 for a scaffold in regenerative medicine.» *Eur Cell and Materials* 16(Suppl 3): 70.

.. Scanlon, S., A. Aggeli, et al. (2009). «Organisation of self-assembling peptide nanostructures into macroscopically ordered lamella-like layers by ice crystallisation.» *Soft Matter* 5: 1237-1247.

.. Wilshaw, S. P., A. Aggeli, et al. (2008). «In vivo assessment of the immunogenicity of self-assembling peptides for use in regenerative applications.» *Eur Cell and Materials* 16(Suppl 3): 97.

#### 1 Defekt bei Initialkaries:

Die pseudointakte, hypermineralisierte Platte bedeckt den Schmelzdefekt.

#### 2 Diffusion in den Defekt:

Das Peptidmonomer P11-4 wird als wässrige Lösung aufgetragen und dringt durch die Poren der hypermineralisierten Platte in den Zahnschmelzdefekt.

#### 3 Ausbildung einer Matrixstruktur:

Die Monomere bilden innerhalb der frühen Kariesläsion über Wasserstoffbrückenbindungen spontan ein drei-dimensionales Fibrillen-Netzwerk.

#### 4 Biomineralisation:

Kristallisation an der Matrix: Calciumphosphat aus dem Speichel kristallisiert an der Matrix und bildet neue Zahnschmelzkristalle.

#### 5 Self-Assembly:

P11-4-Monomere haben sich zu einem Fibrillennetzwerk zusammengelagert. In vitro Experiment, TEM.

*Reproduziert mit Erlaubnis von Kyle (2010) Biomaterials.*

#### 6 Biomineralisation mit P11-4 (Curodont™):

Effekt von P11-4 auf die Re- und Demineralisation von Kariesdefekten in humanem Zahnschmelz im in vitro pH-Cycling-Experiment.

Links: Der Gewinn an Mineralisierung ist mit P11-4 insgesamt (linke Säule) sowie an 4 von 5 Versuchstagen signifikant höher als bei der Kontrolle ohne P11-4.

*Grafik nach Kirkham et al., (2007) J Dent Res. Mittelwerte aus 8 Experimenten.*

#### 7 Einmalige klinische

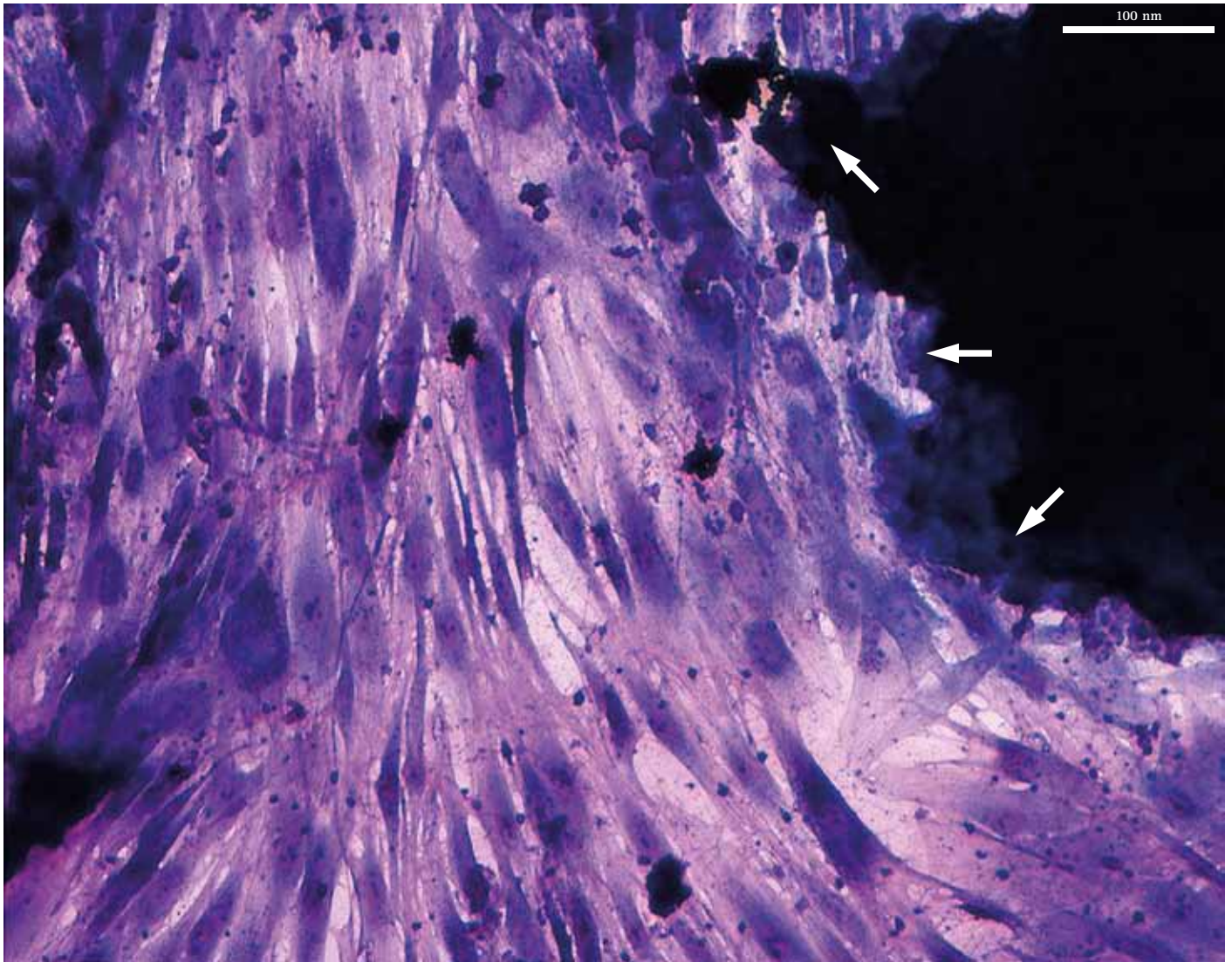
Applikation von P11-4 (Curodont™): Nach 6 Monaten sind die White-Spot-Läsionen stark reduziert.

Links: vor Behandlung.

Rechts: 6 Monate nach

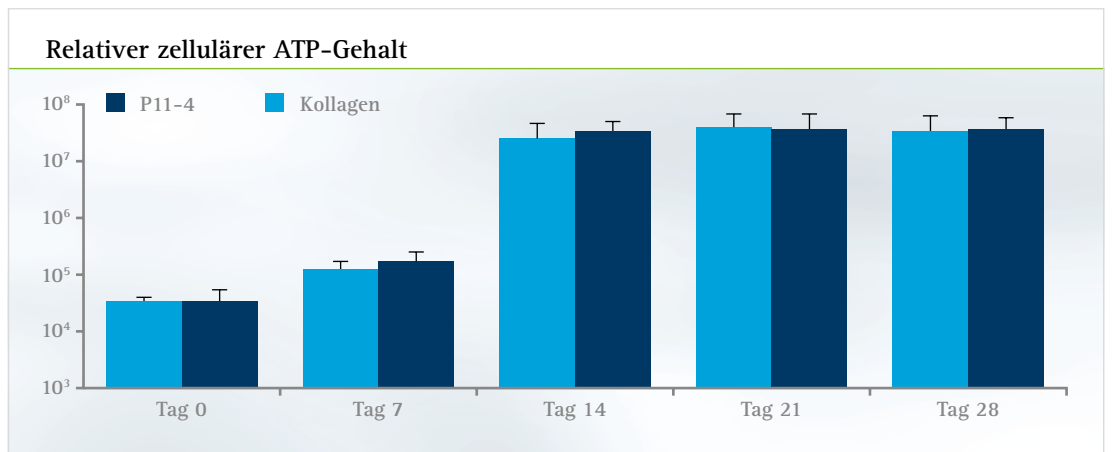
Behandlung.

*Fotos: Paul Brunton, Leeds*



1

2



3



# Sicherheit und Verträglichkeit

## Kariesbehandlung durch Regenerationswerkzeuge revolutionieren.

Self-Assembling Peptides ermöglichen durch die Regeneration von Zahnschmelz eine völlig neue Behandlungsoption bei Initialkaries.

Die hohe Biokompatibilität von P11-4 wurde in umfangreichen Studienreihen zu Zytotoxizität, in vivo Gewebeverträglichkeit, lokaler und systemischer Antigenität sowie in histopathologischen Untersuchungen nachgewiesen.

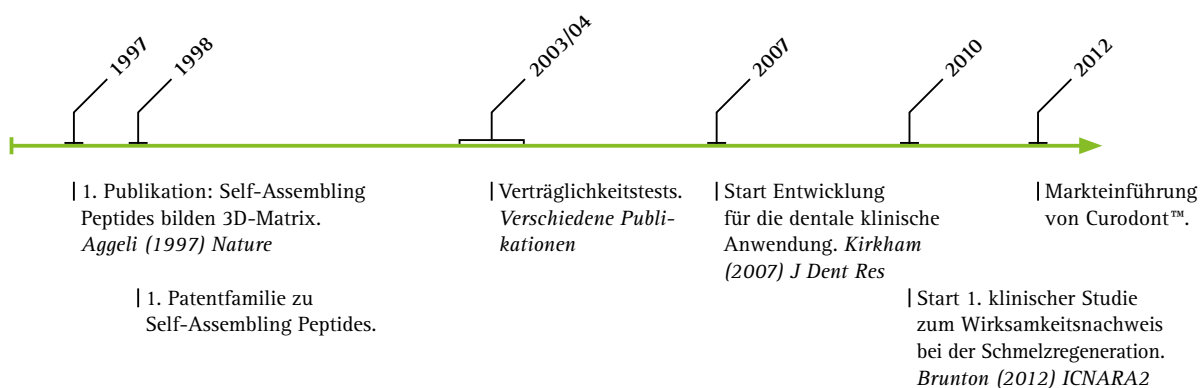
### CE-Zertifizierung

Die Technologie ist für die Anwendung am Patienten als sicher bewertet worden und europaweit zugelassen. Die Herstellung erfolgt nach cGMP unter Anwendung von Pharmastandards.

**1** Gute Zellverträglichkeit: Test auf Kontaktzytotoxizität. Nach 48 Std Inkubation wachsen humane Fibroblasten in direktem Kontakt mit P11-4. Weisser Pfeil: Kontaktbereich zu P11-4.  $\times 200$ . Reproduziert mit Erlaubnis von Kyle (2010) *Biomaterials*.

**2** Gleich gute Zellproliferation wie Kollagen Typ I: Proliferation von L929 Zellen über 28 Tage, gemessen anhand des ATP-Gehalts der Zellen. Mittelwerte (n=9)  $\pm 95\%$  Vertrauensintervall. Reproduziert mit Erlaubnis von Kyle (2008) *Eur Cell and Materials*.

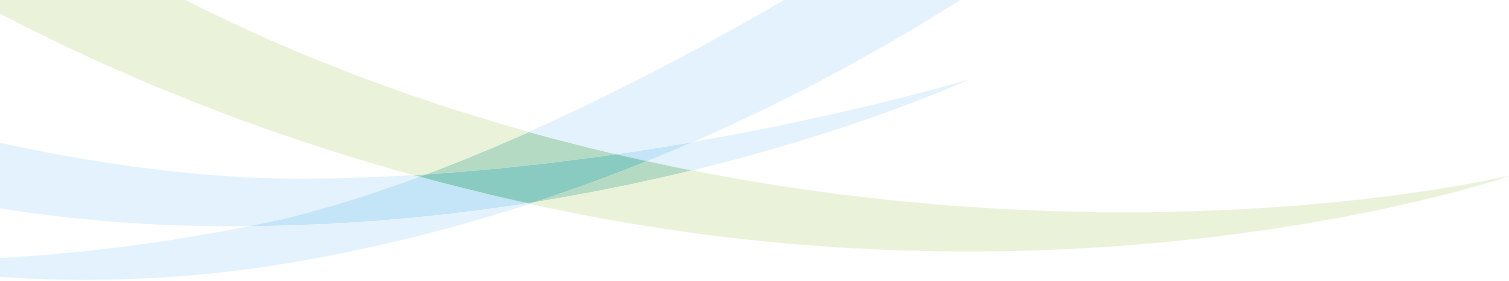
**3** Kooperation mit erfahrenen Partnern: Bei der technischen Entwicklung und Produktion kooperieren wir mit etablierten Firmen aus pharmazeutischer und biotechnologischer Industrie.



### Regenerieren statt reparieren: unsere Mission

Die Firma credentis wurde 2010 von Dr. Dominik Lysek gegründet, um die innovative Technologie der Self-Assembling Peptides für die Zahnheilkunde zu erschliessen. Als erster Schritt sollte mit Curodont™ ein Produkt für die Kariologie zur Marktreife gebracht werden. Dies ist in enger Zusammenarbeit mit erfahrenen Partnern aus Wissenschaft und Praxis gelungen.

Mit der Therapie von Initialkaries finden die Self-Assembling Peptides erstmals Anwendung an Patienten – und das mit dem Potenzial, die präventive Zahnheilkunde zu revolutionieren. Denn nun können Zahnärzte bei Initialkaries Zahnschmelz regenerieren und ihren Patienten eine noch wertvollere Prophylaxe anbieten.



credentis ag  
Dorfstrasse 69  
CH-5210 Windisch

T +41 (0)56 560 20 44  
F +41 (0)56 560 20 41

info@credentis.com  
www.credentis.com





# Anwendung von Curodont™

## Regeneration von Initialkariesläsionen

Vor der Anwendung von Curodont™ muss die Zahnoberfläche vorbehandelt werden, um Biofilm, Pellikel und anorganische Ablagerungen zu entfernen. Die Peptidmonomere können dann optimal durch die Mikroporen der pseudointakten Schmelzoberfläche in den Defekt diffundieren. Der Regenerationsprozess findet dann während der folgenden Monate statt.

### Empfehlung für Vorbehandlung und Applikation

Gründliche Zahnreinigung durch Dentalhygienikerin oder Zahnarzt

Entfernung organischer Stoffe und Auflösung des Pellikel  
z. B. 2% Hypochlorid, 20 Sek.

Entfernung anorganischer Stoffe und Öffnung der Mikroporen  
Ätzung mit 35% Phosphorsäure, 20 Sek.

Zahnoberfläche mit Wasser spülen

Oberfläche trocken

Curodont™ in 0,05 ml H<sub>2</sub>O auflösen und 1 Tropfen auf die zu behandelnde Oberfläche auftragen

Einwirken lassen, bis der Tropfen verschwunden ist, oder 5 Min. warten

### Nachkontrollen

Visuelle Kontrolle der Biomineralisation nach 3 Monaten

Röntgenologische Kontrolle nach 6 Monaten

Bei Bedarf zweite Curodont™-Applikation

Auftragen eines Fluoridlacks und reguläre Zahnkontrollen

# Nutzen

## für Ihre Praxis

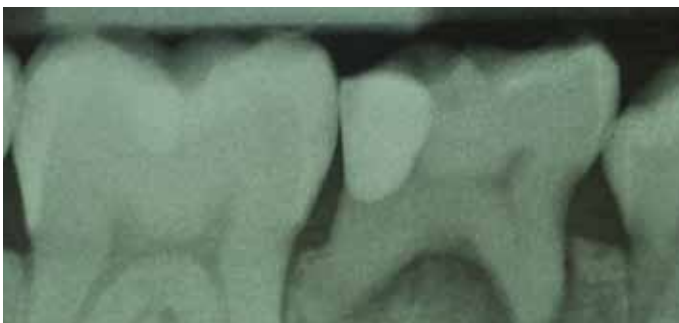
- .. Revolutionäre zahnerhaltende, regenerative Therapiemethode: Umkehr der natürlichen Kariesprogression in eine Biomineralisation
- .. Eckpfeiler eines Kariesprophylaxe-Angebots: Behandlung früher Kariesläsionen
- .. Schnelle, einfache Anwendung während der üblichen Kontrollen oder Dentalhygiene
- .. Erhöhung der Patientenbindung sowie der Akzeptanz für Kontrollintervalle
- .. Mehrfach anwendbare, non-invasive Therapie, komplementär zu Fluorid
- .. Sicherheit und Verträglichkeit klinisch erwiesen

## für Ihre Patienten

- .. Unterstützung des Erhalts der natürlichen Zähne: Kariesheilung im Frühstadium
- .. Schmerzlose, gut verträgliche Behandlungsmethode
- .. Verbesserte Ästhetik durch graduelles Verschwinden von White Spots, z.B. nach orthodontischer Behandlung

### Indikationen

- .. Frühe Kariesläsionen ohne Kavität:
  - .. Approximal (Marthaler Klasse D1 and D2)
  - .. Bukkal
  - .. Okklusal
  - .. Wurzelkaries
- .. White Spots nach orthodontischer Behandlung
- .. Hypersensibilität



Zahn 46 mit Initialkaries proximal.  
Bild: Reto Neeser, Aarau (Schweiz)



Zahn 16 mit White-Spot-Läsion.  
Bild: Paul Brunton, Leeds (UK)