

CPP-ACP: SUS APLICACIONES Y SU INTERÉS EN ORTODONCIA

MARÍA INGRID ROLLERO

Odontóloga, UNLP. Alumna de 2do de la Carrera de Especialización en Ortodoncia y Ortopedia Maxilar en el AAO

RESUMEN

Este artículo es una revisión de la literatura disponible en CPP-ACP (Fosfopéptidos con fosfato de calcio amorfo), las investigaciones sobre el mismo y sus aplicaciones.

El problema de la desmineralización del esmalte como punto de partida del proceso de caries es, no solo un problema de la odontología, sino también de la ortodoncia.

El complejo fosfopéptido con fosfato de calcio amorfo proclama fortalecer el esmalte dental, reducir la sensibilidad, neutralizar la acidez de la placa bacteriana, transformar manchas blancas y estimular la salivación.

Muchos países ya poseen patente para sus uso y existen números estudios de investigación al respecto. Gran parte de estos estudios han presentado resultados positivos y, por eso, es usado ya en protocolos de prevención de caries en varios países en el mundo. Sin embargo, más investigación de este producto y sus efectos definitivos es necesaria.

En ortodoncia la evidencia producida por estos ensayos es prometedora; previniendo y revirtiendo lesiones de mancha blanca. Su aplicación ambulatoria y su agradable sabor ofrece una gran ventaja para el paciente en tratamiento ortodóncico y el profesional tratante.

Palabras clave: desmineralización - re-mineralización - ortodoncia - fosfopéptidos con fosfato de calcio amorfo.

ABSTRACT

This article is a review of the literature available in CPP- ACP (casein phosphopeptide–amorphous calcium phosphate), the research studies about it and its applications.

The problem of demineralization of the enamel as a starting point for the decay process is not only a problem of dentistry but of orthodontics as well.

The casein phosphopeptide–amorphous calcium phosphate claims to strengthen enamel, reduce sensitivity, neutralize oral plaque’s low PH, transform white spot lesions and stimulate salivation.

Currently, several countries have obtained a patent for its use and numerous research studies have been done on it. A great number of these studies has shown positive results, with some countries already adopting it on their caries prevention protocols. Nevertheless, more studies on its effects are necessary.

In orthodontics the evidence produced by the research is promising; preventing, reverting white spot lesions. Its ambulatory application and pleasing flavor offers great advantages for both; the orthodontic patient and its treating professional.

Keywords: demineralization, remineralization, orthodontics, CPP-ACP.

INTRODUCCIÓN

Evidencia clínica de la inactivación o arresto de caries dental, existe hace muchos años, y está presente en estudios como en los de Anderson(1) y Backer Dirks.(2) Desde que el proceso de remineralización fue observado por primera vez, ha sido explorado para crear tratamientos no invasivos de caries dental con grandes posibilidades de convertirse en un gran avance en el manejo de esta enfermedad. Entre los agentes remi-

neralizantes estudiados, son de particular interés en este artículo, los derivados de productos lácteos por su alto contenido de iones de calcio y fosfato y su demostrada capacidad anticariógena.(3, 4, 5, 6) Este efecto se ha atribuido con frecuencia a calcio, fosfato y caseína.(4, 7)

GC Corporation, una empresa global de materiales dentales con base en Tokio, ha desarrollado una pasta

concentrada conocida como GC Tooth Mousse® en la mayor parte del mundo y como MI Paste® (Minimal Intervention™) en Latinoamérica y Norte América.

Esta indicada para: lesiones de manchas blancas, alta actividad cariogénica, sensibilidad dental, luego de un blanqueamiento o limpieza profesional, si existe sequedad bucal, durante y al terminar un tratamiento de ortodoncia, en embarazadas y otros pacientes con niveles de acidez superiores a lo normal.

Estos nano complejos se incorporan también en Trident White Gum®, un chicle blanqueante, líder en EEUU y en un chicle a base de Recaldent comercializado en Australasia.

CPP-ACP

Los nano complejos de caseína amorfa pueden ser:

- fosfopéptidos solo de caseína (CPP);
- fosfopéptidos con fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP);
- fosfopéptidos con fosfato de fluoruro de calcio amorfo (CPP-ACFP).

En la Universidad de Melbourne, Australia, el Profesor Eric Reynolds llevó a cabo investigaciones con el fin de producir un nano complejos de CPP-ACP: caseína fosfopéptida amorfa – calcio fosfato (Recaldent). Los nano complejos de esta tecnología previenen la desmineralización y promueven la remineralización. Hoy en día hay una gran cantidad de evidencia científica que sostiene su capacidad de producir regresión de lesiones tempranas de caries(8) y estabilización de caries. (9, 10, 11) Además se demostró inhibición de desmineralización in vitro cuando es incorporada en cremas preparadas comercialmente,(12, 13, 14, 15, 16, 17) en bebidas deportivas experimentales(18), en cemento de ionomero vítreo experimental,(19) materiales restauradores,(19,20) cementos de ortodoncia(21) y soluciones.(22)

Aun en presencia de estas investigaciones con resultados prometedores, algunos artículos de revisión sistemáticas de la literatura han sugerido una falta de investigación científica independiente, ya que la mayoría de los resultados positivos han sido realizados por el mismo equipo de investigación, liderado por Reynolds. Evidentemente debe presentarse más investigación en su uso clínico para que su uso sea considerado definitivamente eficaz.

Aplicación clínica

El sistema CPP-ACP ha sido incorporado comercialmente en diversos productos como geles, pastas, enjuagues bucales, leche, yogurth, bebidas y chicles.

Tooth Mousse® o MI paste® son ingeribles y pueden ser usadas por pacientes de cualquier edad, excepto por aquellos con alergia a la lactosa.

En la mayoría de los protocolos preventivos debe aplicarse diariamente toothmousse en cantidad pequeña (equivalente al tamaño de un poroto o arveja) con un dedo sobre las superficies bucales de los dientes, después de la higiene oral y antes de dormir.

No se debe enjuagar. Su disolución lenta contribuye al calcio y fosfato disponibles en saliva siendo capaz de promover la re-mineralización en el momento en que las defensas salivales están bajas.

Agregado en chicles sin azúcar, ha demostrado su capacidad de remineralizar en lesiones bajo la superficie del esmalte en varios ensayos controlados con selección al azar y doble ciego in situ.(23, 24, 25, 26) El chicle o goma de mascar contiene 18.8mg y 56.4mg de complejos de CPP-ACP por porción. Masticados 20 minutos por día, 4 veces por día por 14 días mostraron mejoría de la sub-superficie del esmalte entre 102% y 152% respectivamente en comparación con chicle sin azúcar.(24, 25, 26)

Además puede ser administrada en la tacita para pulido final después de la profilaxis rutinaria, o en una cubeta personalizada del paciente durante mínimo 3 minutos.

Desmineralización, remineralización y CPP-ACP

Featherson(27) describió el proceso de caries como una continuación que va desde el cambio en los primeros cristales del diente, seguido por una lesión de mancha blanca hasta el compromiso de la dentina y eventual cavitación.

La desmineralización del esmalte suele relacionarse con el tratamiento ortodóncico, ya que la aparatología crea un ambiente propicio para la acumulación de placa bacteriana.

La remineralización(27) es la acumulación de sustancia que se produce por los depósitos de minerales dentro de los tejidos desmineralizados del diente. Este proceso permite que frente a la pérdida previa de iones de fosfato, calcio y otros minerales, puedan reemplazarse por los mismos u otros iones similares provenientes de la saliva.

El mecanismo anticariogénico propuesto para los CPP-ACP consiste en que estos nano complejos se incorporan en la placa y se adhieren a la superficie dental, al actuar como un reservorio de calcio y fosfato. Estas nano partículas, durante condiciones ácidas que favorecen la liberación de iones PO_4^{-3} , OH^- y Ca^{+2} del esmalte, son capaces de capturar este exceso de iones libres y mantienen un ambiente de sobresaturación de estos iones con respecto al esmalte, lo cual impide la desmineralización y promueve la remineralización.(28)

Con este proceso no se recupera la estructura de los prismas del esmalte antes de ser dañados, pero se incrementa la cantidad de material que cubre las porosidades y socavamientos irregulares, reduciendo así el tamaño del defecto.(29)

Las lesiones en esmalte que han sido remineralizadas con exposición tópica a la caseína amorfa han mostrado ser más resistentes a un subsecuente ataque ácido comparado con esmalte normalmente mineralizado, ya que promueve la re-mineralización de la sub-superficie del esmalte con Hydroxiapatita.(30)

Se ha propuesto que estos complejos también pueden causar alteraciones en la composición de la placa bacteriana, previniendo la adherencia y colonización de bacteria cariogénica específica. La inhibición de adherencia bacteriana puede estar asociada a un número de mecanismos.(31,32,33,34)

Investigación en CPP-ACP

El complejo de fosfopéptidos con fosfato de calcio amorfo ha sido puesto a prueba alrededor del mundo. Se han hecho varios estudios comparándolo con flúor en pacientes en tratamiento con resultados positivos(35) y repetibles. En estudios hechos en diente bovinos se demostró reducir la desmineralización y promover la remineralización del esmalte bovino;(35) estudios in vitro demostraron la superior habilidad de este en remineralizar lesiones en el esmalte.(36, 37) Los primeros estudios realizados sobre la reversión de manchas blancas en esmalte se han llevado a cabo en Australia,(38, 39) Japón,(9) Europa,(8) Norte América(40) y en México más recientemente(46). Estos han sido seguidos por estudios de laboratorios creados para lesiones de manchas blancas(26) y pruebas clínicas controladas al azar, en gran escala.(41, 42, 43, 45)

Casos de regresión de fluorosis moderada también han sido presentados.(47, 48)

Otra aplicación particularmente interesante es en el manejo de erosión dental por regurgitación ácida o severo bruxismo.(49)

El tratamiento con CPP-ACP resulta en altos niveles de remineralización demostrado por Reynolds y Cochrane. La dentina también ha mostrado capacidad de remineralizar después del tratamiento con crema o pasta con CPP-ACP.(16)

Investigación en ortodoncia

Estudios in vitro evaluaron el potencial del CPP-ACP de ser usado como agente preventivo durante el tratamiento ortodóncico para prevenir la desmineralización que ocurre alrededor de los brackets.(36, 44) Ella ha sido examinada por Sudjalim(15) y Nasab.(17) Sudjalim encontró que, con el agregado de Fluoruro de sodio 9000ppm o Tooth mousse con Flúor reducía la desmineralización del esmalte cuando se usaba composite como agente cementante. Nasab se encontró con resultados similares, usando una preparación cremosa de CPP-ACP en ciclos de desmineralización y remineralización.

Roberts(22) descubrió que, en preparaciones no comerciales de CPP al 0.5%, sin importar el agregado de ion sodio, calcio, o calcio y fosfato, reducían la desmineralización del esmalte aproximadamente 20%. En comparación, la solución de CPP al 0.5% demostró tener alrededor de un tercio de la eficacia de una solución de Flúor 1000 ppm en prevenir la desmineralización.

Dos estudios clínicos controlados con selección al azar de regresión de manchas blancas con uso de crema dental han sido reportados con CPP- ACP por Andersson(41) y Bailey(43).

En un estudio realizado por Uysal(51) y colaboradores en 2010, el rol positivo de CPP-ACP como tratamiento tópico(50) fue demostrado en adolescentes con brackets. Participaron 21 sujetos con aparatos ortodóncicos, los cuales se dividieron en tres grupos, dos experimentales y uno control. A los grupos experimentales se les aplicó Tooth Mousse® y Fluoridin N5® (gel de flúor) respectivamente, sobre las superficies dentarias alrededor de los brackets de ortodoncia. Los dos grupos experimentales fueron significativamente más eficientes que el grupo control, pero no hubo diferencias significativas entre CPP-ACP y flúor en su capacidad de inhibir desmineralización.

La reducción en la desmineralización del esmalte fue también demostrada in vitro en un estudio hecho por Zhou(44) en 2009 en pacientes con lesiones de

mancha blanca luego del tratamiento de ortodoncia. El uso de pasta con CPP-ACP (Tooth Mousse®) mejoró la apariencia visual de las lesiones.

Se ha estudiado también su aplicación en dientes sometidos a stripping con resultados positivos.(56)

El uso de CPP-ACP y flúor aplicados a superficies desmineralizadas ha resultado en incremento en la fuerza necesaria para descementado de brackets.(51, 52) Se esta estudiando además que, al agregarse estos complejos en cementos y adhesivos,(58) se pueden producir niveles de adhesión bajos pero satisfactorios para su uso.

Sin embargo en estudios como el de Tancan y colaboradores,(53) y el clínico randomizado realizado en 2011 por Brochner y colaboradores,(54) no se pudo demostrar un efecto significativo en el mejoramiento de lesiones de mancha blanca por uso de CPP-ACP.

CONCLUSIÓN

El CPP-ACP parecería ser de gran utilidad en la odontología, pero solo la continuación de su investigación podrá determinar su efectividad.(59).

El CPP-ACP podría ser usado mas extensamente en el futuro dado el rápido desarrollo de técnicas de ingeniería de tejidos y su posible la aplicación de ciencia de materiales.(60) El futuro del CPP-ACP parecería ser de presencia permanente en la odontología preventiva y su aplicación en ortodoncia, una herramienta de gran uso.

BIBLIOGRAFÍA

- ANDERSON BG. Clinical study of arresting dental caries. *J Dent Res*, 1938;V17, p 443-52.
- BACKER DIRKS O. 'Posteruptive changes in dental enamel'. *J Dent Res*; 1938; V45, p 503-11.
- REYNOLDS AND JHONSON IH. 'Effect of milk on caries incidence and bacterial composition of dental plaque in the rat'. *Arch Oral Biol*, 1981; V26, p445-51.
- HARPER DS, OSBORN J, HEFFEREN JJ, CLAYTON R. 'Cariostatic evaluation of cheeses with diverse physical and compositional characteristics'. *Caries Res*, 1986, V 20, p 123-30.
- ROSEN S, MIN DB, HARPER DS, HARPER WJ, BECK EX, BECK FM. 'Effect of cheese, with and without sucrose, on dental caries and recovery of *Streptococcus mutans* in rats'. *J Dent Res*, 1984, V 63, p 894-6.
- KROBICKA A, BOWEN WH, PEARSON S, YOUNG DA. 'The effects of cheese snacks on caries in desalivated rats'. *J Dent Res*. 1987 Jun; V 6; p 1116-9.
- SILVA MF, BURGESS RC, SANDHAM HJ AND JENKINS GN. 'Effects of water-soluble components of cheese on experimental caries in humans'. *J Dent Res*, 1987 Jan, V 66, p 38-41.
- ARDU S, CASTIONI NV, BENBACHIR N, and KREJCI I. 'Minimally invasive treatment of whitespot enamel lesion's. *Quintessence Int* 38(8):633- 636, 2007.
- EC REYNOLDS and LJ WALSH. Additional aids to the remineralization of tooth structure. In: Mount GJ and Hume WR. *Preservation and restoration of teeth*, 2nd edition. Brisbane, Knowledge Books and Software 2005.
- GUZMAN-ARMSTRONG S AND WARREN JJ. 'Management of high caries risk and high caries activity patients: rampant caries control program (RCCP)'. *J Dent Educ*, 2007 Jun, V 71, p 767-75.
- VLACIC J, MEYERS IA AND WALSH LJ. 'Combined CPP-ACP and photoactivated disinfection (PAD) therapy in arresting root surface caries: a case report'. *Br Dent J*, 2007 OCT, V 203, p 457-9.
- YAMAGUCHI K, MIYAZAKI M, TAKAMIZAWA T, INAGE H AND MOORE BK 'Effect of CPP-ACP paste on mechanical properties of bovine enamel as determined by an ultrasonic device'. *J Dent*, 2006 March, V 34, p 230-6.
- YAMAGUCHI K, MIYAZAKI M, TAKAMIZAWA T, INAGE H AND KUROKAWA H. 'Ultrasonic determination of the effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate paste on the demineralization of bovine dentin'. *Caries Res*, 2007, V41, p 204-7.
- OSHIRO M, YAMAGUCHI K, TAKAMIZAWA T, INAGE H, WATANABE T, IROKAWA A, ANDO S AND MIYAZAKI M. 'Effect of CPP-ACP paste on tooth mineralization: an FE-SEM study'. *J Oral Sci*, 2007 Jun, V 49, p 115-20.
- SUDAJALIM TR, WOODS MG, MANTON DJ, REYNOLDS EC. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2007 Jun; Vol 6, p 705-9.
- RAHIOTIS C AND YOUNGIOUKLAKIS G. 'Effect of a CPP-ACP agent on the demineralization and remineralization of dentine in vitro'. *J Dent*, 2007 Aug, Vol 35, p 695-8.
- NASAB NK, KAJAN ZD AND BALAIE A. 'Effect of Topacal C-5 on enamel adjacent to orthodontic brackets. An in vitro study'. *Aust Orthod J*, 2007 May, Vol 23, p 46-9.
- RAMALINGAM L, MESSER LB AND REYNOLDS EC. 'Adding casein phosphopeptideamorphous calcium phosphate to sports drinks to eliminate in vitro erosion'. *Pediatr Dent*, 2005 Jan-Feb, Vol 27, p 61-7.
- MAZZAOUI SA, BURROW MF, TVAS MJ, DSHPER SG, EAKINS D AND REYNOLDS EC 'Incorporation of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate into a glass-ionomer cement'. *J Dent Res*, 2003 Nov, Vol 82, p 914-18.

20. WILSON N. 'Minimally invasive dentistry-The management of dental caries' 1st ed. London; 2007, p. 69-70.
21. TEJAS R, POL CR, NAIK RG, ANURANDHA P AND SANGET S. 'Incorporation of Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate into Glass-Ionomer Cement for Orthodontic Band Cementation – An in vitro Study'. *Int J of Stomat Res*, Vol. 2 No. 1, 2013, pp. 5-10.
22. ROBERTS AI. 'Role of models in assessing new agents for caries prevention – non-fluoride systems'. *Adv Dent Res*, 1995 Nov, vol 9, p 304-11.
23. IJIMA Y, CAI F, SHEN P, WALKER G, REYNOLDS C AND REYNOLDS EC. 'Acid resistance of enamel subsurface lesions remineralized by a sugarfree chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate'. *Caries Res*, 2004; Vol 38, p 551-556.
24. CAI F, SHEN P, MORGAN MV, REYNOLDS EC. 'Remineralization of enamel subsurface lesions in situ by sugar-free lozenges containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate'. *Aust Dent J*. 2003 Dec, Vol 48, p 240-3.
25. SHEN P, CAI F, NOWICKI A, VICENT J AND REYNOLDS EC 'Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate'. *J Dent Res*, 2001 Dec, Vol 80, p 2066-70.
26. MANTON DJ, WALKER GD, CAI F, COCHRANE NJ, SHEN P, REYNOLDS EC. 'Remineralization of enamel subsurface lesions in situ by the use of three commercially available sugar-free gums'. *Int J Paediatr Dent*. 2008 Jul, Vol 18, p 284-90.
27. FEATHERSTONE J. 'The science and practice of caries prevention'. *JADA*. 2000 Jul, Vol 131, p 887-9.
28. REYNOLDS EC. 'Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides'. *J Spec Care Dent*. 1998 Jan- Feb., Vol 18, p 8-16.
29. GUAJARDO HERNANDEZ D E. 'Remineralización del esmalte humano in vitro con Caseína Fosfatada Fosfato de calcio amorfo'. Tesis (Maestría en Ciencias Odontológicas con Especialidad en Odontopediatría) UANL, 2012
30. CASTELLANOS JE, MARIN LM, USUGA MV, USUGA MV, CASTIBLANCO GA, MARTIGNON S. 'La remineralización del esmalte bajo entendimiento actual de la caries dental'. *Univ Odontol* 2013 Jul-Dic, Vol 32, p 49-59.
31. SCHUPBACH P AND NESSER JR. 'Incorporation of caseinoglycomacropptide and caseinophosphopeptide into the salivary pellicle inhibits adherence of mutans streptococci'. *J. Dent. Res* 1996, Vol 75, p 179-188.
32. ROSE RK. 'Effects of an anticariogenic casein phosphopeptide on calcium diffusion in streptococcal model dental plaques'. *Arch Oral Biol*. 2000, Jul, Vol 45, p 569-575.
33. REYNOLDS EC and WONG A. *Infect Immun*. 1983 Mar, Vol 39; p 1285-90.
34. NESSER IR, GOLLIARD M, WOLTZ A, ROUVET M, DILLMAN ML AND GUGGENHEIM B. 'In vitro modulation of oral bacterial adhesion to saliva-coated hydroxyapatite beads by milk casein derivatives'. *Oral Microbiol Immunol*, 2009, Vol 9, p 193-201.
35. YENGOPAL V and MICKENAUTSCH S. 'Caries preventive effect of casein phosphopeptideamorphous calcium phosphate (CPP-ACP): a meta-analysis'. *Acta Odontol Scand*; 2009, Vol 21; p 1-12.
36. GUTAO W, XINGIANG L AND YONGFU H. 'Analysis of the effect of CPP-ACP tooth mousse on enamel remineralization by circularly polarized images'. *The Angle Orthodontist*: September 2010, Vol. 80, No. 5, pp. 933-938.
37. ZABOKOVA-BILIBILOVA, STAFILOV ET, SOTIROVSKA-IVKOVSKA A AND SOKOLOVSKA F. 'Prevention of Enamel Demineralization During Orthodontic Treatment: An In Vitro Study Using GC Tooth Mousse'. *Balk J Stom*, 2008 Jan, Vol 12, p 133-137.
38. WALSH L J. *Tooth Mousse Portfolio 2*. GC Asia Dental Pte Ltd, Singapore, 2004.
39. WALSH L J. *Tooth Mousse: Anthology of Applications*, GC Asia Dental Pte Ltd, Singapore, 2007.
40. MILNAR. F J. 'Considering biomodification and remineralization techniques as adjuncts to vital tooth-bleaching regimens'. *Compend Contin Educ Dent*; 2007, Vol 28, p 234-240.
41. ANDERSSON A, TWETMAN S, SKÖDLARSSON K, and PETERSSON LG. 'Lesion regression with CPP/ACP-containing cream assessed by laser fluorescence'. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 2007 March, Vol 229, p 229-233.
42. KITSAKO Y, COCHRANE NJ, KHAIRUL M, SHIDA K, ADAMS GG, BURROW MF, REYNOLDS EC, TAGAMI J. 'The clinical application of surface pH measurements to longitudinally assess white spot enamel lesions'. *J Dent.*, 2010 jul, Vol 38, p 584-90
43. BAILEY DL, ADAMS GG, TSAO CE, HYSLOP A, ESCOBAR K, MANTON DJ, REYNOLDS EC, MORGAN MV. 'Regression of post-orthodontic lesions by a remineralizing cream'. *J Dent Res*. 2009 Dec, Vol 88, p 1148-53.
44. ZHOU CH, SUN XH, ZHU XC. 'Quantification of remineralized effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on post-orthodontic white spot lesion'. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2009 Oct, Vol 18, p 449-54.
45. YAZICIOGLU O, ULUKAPI H. 'The investigation of non-invasive techniques for treating early approximal carious lesions: an in vivo study'. *Int Dent J*, 2014 Feb, Vol 64, p 1-11.
46. JUAREZ LOPES, M. HERNANDEZ PALACIOS R, HERNANDEZ GUERRERO J C; JIMENEZ FARFAN FARFAN M D; MOLINA FRECHERO N. 'Efecto preventivo y de remineralización de caries incipientes del fosfopéptido de caseína fosfato de calcio amorfo'. *Rev. Invest. Clin*; Vol 66; N 2; 2014, p. 144-151.
47. WALSH L J. 'Tooth whitening products in Europe'. *ADAQ News*, 2003, Vol 481, p 19-20.

48. NG F, MANTON DJ. 'Aesthetic management of severely fluorosed incisors in an adolescent female'. *Aust Dent J*, 2007 Mar; Vol 52, p 243-248.
49. MEYERS I A. 'Diagnosis and management of the worn dentition: risk management and preresorative strategies for the oral and dental environment' *Ann R Australas Coll Dent Surg*, 2008 jun, Vol 19, p 27-30.
50. WD HE, YZ LIU, YY XU, CHEN D. 'Study on application of CPP-ACP on tooth mineralization during orthodontic treatment with fixed appliance'. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2010 Apr, Vol 19, p 140-3.
51. UYSAL T, BAYSAL A, Uysal B, AYDINBELGE M, and AL-QUNAIANQ T. 'Do fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate affect shear bond strength of orthodontic brackets bonded to a demineralized enamel surface?'. *The Angl Ortho*: May 2011, Vol. 81, p. 490-495.
52. ÇEHERELI SB, ŞAR C, POLAT-ÖZSOY O, ÜNVER B and OZSOY S. 'Effects of a fluoride-containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate complex on the shear bond strength of orthodontic brackets'. *Europ. J. Orthod*; 2012 Apr, Vol 34, p 193-7.
53. TANCAN U, MIHRI A, ALP ERDIN K, SUAT O, DENIZ S. 'Amorphous calcium phosphate-containing orthodontic composites. Do they prevent demineralisation around orthodontic brackets?' *Aust Orthod J*, May 2010, Vol 26, p 10-15.
54. BROCHNER A, CHRISTENSEN C, KRISTENSEN B, TRANAEUS S, KARLSSON L, SONNESEN L, TWETMAN S. 'Treatment of post-orthodontic white spot lesions with casein phosphopeptide-stabilised amorphous calcium phosphate'. *Clin Oral Investig*, 2011 JUN, VOL 15, p 369-73.
55. ROJAS V, MARIN P, SANDOVAL F, BADER M. 'Mecanismo de acción y evidencias actuales de CPP-ACP'. *Biomater.Rev Soc Cient Gr Chil Mater Dent*, 2014, Vol 1, p 46-59.
56. GARCIA SOLANO M, SANCHEZ -TAME E., MARTINEZ-GONZALEZ F. 'Evaluacion del efecto del complejo Fosfopeptido de caseina-fosfato de calcio amorfo en organos dentarios sometidos a stripping'. *Rev. Tame* 2013; vol 1; p 66-70.
57. SUDJALIM T R, WOODS M G, MANTON D J AND REYNOLDS E C. 'Prevention of demineralization around orthodontic brackets in vitro'. *Am J Orthod Dentof Orthop*, 2007 jun, Vol 131, p 701-709.
58. FOSTER JA, BERZINS DW, BRADLEY TG: Bond strength of an amorphous calcium phosphate containing orthodontic adhesive. *Angle Orthod*, 2008 March, Vol 78, p 339-344.
59. LYNCH RJM and SMITH SR. 'Remineralization Agents: New and Effective or Just Marketing Hype?'. *Adv Dent Res*, 2012 Sep, Vol 24, p 63-7.
60. ZHAO J, LIU Y, SUN WB, ZHANG H. 'Amorphous calcium phosphate and its application in dentistry'. *Chem. Cent J*; 2011 Jul, Vol 5; p 40.