



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 991**

51 Int. Cl.:
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/08 (2006.01)
A61K 33/10 (2006.01)
A61K 33/42 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07847756 .9**
96 Fecha de presentación : **04.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2089038**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2009**

54 Título: **Producto para el cuidado oral.**

30 Prioridad: **05.12.2006 PCT/CN2006/003278**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.05.2011

73 Titular/es: **UNILEVER plc.**
Unilever House 100 Victoria Embankment
London EC4Y 0DY, GB
UNILEVER N.V.

72 Inventor/es: **Butler, Michael Francis;**
Deng, Yan;
Heppenstall-Butler, Mary;
Joiner, Andrew;
Li, Haiyan y
Li, Xiaoke

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 357 991 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a un producto para el cuidado oral adecuado para el mantenimiento y/o la potenciación de la calidad de los dientes. El producto comprende un agente blanqueante insoluble y un sistema de suministro de composición dual para dicho agente blanqueante.

5 La capa de esmalte del diente es por naturaleza de un color blanco o ligeramente blanquecino opaco; sin embargo, esta capa de esmalte puede llegar a mancharse o decolorarse. La capa de esmalte del diente está compuesta de cristales minerales de hidroxiapatito que crean una superficie algo porosa. Se estima que esta naturaleza porosa de la capa de esmalte permite que los agentes productores de manchas y las sustancias decolorantes permeen el esmalte y decoloren el diente.

10 Muchas sustancias pueden manchar o reducir la blancura de los dientes de una persona; en particular, ciertos alimentos, productos del tabaco, y fluidos tales como té y café. Estas sustancias productoras de manchas y decolorantes son frecuentemente capaces de permear la capa de esmalte. Este problema se produce gradualmente a lo largo de muchos años, pero produce una marcada decoloración del esmalte de los dientes de una persona.

15 Actualmente, se usan una diversidad de productos para el blanqueamiento de los dientes. Frecuentemente, dichos productos comprenden un compuesto peróxido (solo o en combinación con enzimas). Dichos productos pueden usarse en la forma de tiras. Generalmente dichos productos tienen que eliminarse después de un tiempo bien definido, ya que si se deja demasiado tiempo, el peróxido causa daños a los dientes y/o encías. Un problema particular con el peróxido (y las pastas dentales que comprenden limpiadores abrasivos) es que pueden abrasionar la superficie de los dientes.

20 Se conocen ciertos tratamientos de la técnica anterior que conducen a la producción de hidroxiapatito sobre la superficie del diente.

La Patente de EE.UU. 5.605.675 (Enamelon, 1997) divulga un procedimiento para la remineralización del esmalte dental mediante la aplicación de una composición de dos fases; una fase que contiene un compuesto de calcio soluble en agua y una fase que contiene un fosfato inorgánico soluble en agua y un compuesto de flúor soluble en agua.

25 La Patente de EE.UU. 4.083.955 (P&G, 1978) divulga un procedimiento para la remineralización del esmalte dental mediante la aplicación secuencial de dos composiciones, comprendiendo la primera iones calcio y comprendiendo la segunda iones fosfato, o *viceversa*.

30 La Patente WO 04/017929 (Septodon ou Specialites Sepodont S.A., 2004) divulga una preparación que contiene: una parte líquida acuosa, una parte sólida que comprende al menos un silicato seleccionado entre silicato tricálcico y silicato dicálcico; cloruro cálcico y un agente reductor del agua, para ser usada para restaurar una sustancia mineralizada, particularmente en el campo dental.

La Patente de EE.UU. 4.080.440 describe una pasta dental que comprende dos composiciones separadas, una de las cuales contiene fosfato disódico y la otra contiene cloruro cálcico. El cloruro cálcico proporciona iones calcio que se difunden a la sub-superficie de los dientes para efectuar la remineralización.

35 Un objeto de la presente invención es suministrar un agente blanqueante insoluble a la superficie de los dientes, al tiempo que simultáneamente posibilita la producción de hidroxiapatito sobre la superficie de los dientes.

40 La presente invención implica el suministro de una sal de calcio insoluble que tiene una solubilidad en agua menor de 0,01 mol/l a 25°C, a la superficie de los dientes y que finalmente convierte los iones calcio en hidroxiapatito *in situ* mediante la aplicación simultánea o secuencial de una fuente de iones fosfato. La sal de calcio insoluble y la fuente de iones fosfato son suministradas a partir de fases independientes y, por tanto, se minimiza su capacidad de interactuar prematuramente.

45 La generación *in situ* de hidroxiapatito da como resultado la remineralización de los dientes, reduciendo potencialmente la probabilidad de deterioro del diente y mejorando el aspecto de los dientes, en particular su blancura, que se agrega al efecto blanqueante producido por la deposición del agente blanqueante. Igualmente, los dientes pueden parecer más suaves y brillantes como un resultado de ello. Puesto que muchos tratamientos "blanqueantes" dan como resultado una rugosidad de la superficie del diente, la capacidad para blanquear y además reducir la rugosidad de la superficie es un beneficio particular de la presente invención.

Los beneficios suministrados por la presente invención están principalmente dirigidos al esmalte; sin embargo, se espera igualmente que pueda resultar beneficiosamente afectada cualquier parte de dentina expuesta.

50 En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un producto para el cuidado oral que comprende una sal de calcio insoluble que tiene una solubilidad en agua menor de 0,01 mol/l a 25°C, una fuente de iones fosfato, y un agente blanqueante insoluble para deposición sobre los dientes que tiene una solubilidad en agua menor de 0,01 mol/l a 25°C, caracterizado porque la sal de calcio insoluble y la fuente de iones fosfato están físicamente separadas antes del uso del producto.

En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de suministro de un agente blanqueante insoluble que tiene una solubilidad en agua menor de 0,01 mol/l a 25°C a los dientes, comprendiendo dicho procedimiento la aplicación del agente blanqueante insoluble en combinación con una sal de calcio insoluble que tiene una solubilidad en agua menor de 0,01 mol/l a 25°C, y una fuente de iones fosfato, caracterizado porque la sal de calcio insoluble y la fuente de iones fosfato se aplican a partir de composiciones físicamente separadas.

En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un producto de acuerdo con el primer aspecto de la invención para uso como un medicamento.

En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de:

1. una sal de calcio insoluble que tiene una solubilidad en agua menor de 0,05 mol/l a 25°C;
2. una fuente físicamente independiente de iones fosfato, y
3. un agente blanqueante insoluble que tiene una solubilidad en agua menor de 0,01 mol/l a 25°C para deposición sobre los dientes,

en la fabricación de un producto para el cuidado oral para uso para mejorar la blancura del diente.

Los productos de acuerdo con la invención comprenden un agente blanqueante insoluble que tiene una solubilidad en agua menor de 0,01 mol/l a 25°C a los dientes, y un sistema de suministro dual, comprendiendo dicho sistema de suministro dual típicamente una primera composición que comprende una sal de calcio insoluble que tiene una solubilidad en agua menor de 0,01 mol/l a 25°C y una segunda composición que comprende una fuente de iones fosfato.

El agente blanqueante insoluble funciona al ser depositado sobre los dientes y, en consecuencia, cambiar su aspecto. Se estima que la deposición sobre los dientes está ayudada por el sistema de suministro dual, es decir, la aplicación de iones calcio e iones fosfato procedentes de fuentes independientes. Puede usarse cualquier agente blanqueante insoluble que funcione de la manera anterior.

Los agentes blanqueantes insolubles adecuados son sólidos en partículas. Estos pueden comprender partículas blancas o pueden comprender partículas azules; las partículas azules proporcionan a los dientes el aspecto de blancura incrementada al disminuir el "amarilleamiento" (b') de los dientes. Se ha encontrado que el agente blanqueante insoluble actúa sinérgicamente con el sistema de suministro dual para suministrar beneficios blanqueantes potenciados.

Las "partículas blanqueantes insolubles" son insolubles en agua a las temperaturas típicamente encontradas en la cavidad oral. Las partículas blanqueantes insolubles tienen una solubilidad menor de 0,01 mol/l a 25°C.

Preferiblemente, las partículas blanqueantes insolubles tienen un tamaño de partícula promedio de desde 200 nm hasta 300 nm, más preferiblemente desde 220 nm hasta 280 nm, y lo más preferiblemente desde 245 nm hasta 265 nm. Dichos tamaños de partículas son preferidos debido a que proporcionan la dispersión de luz más fuerte de la luz azul (longitud de onda aprox. 450 nm) y, como resultado de ello, la mejor característica blanqueante. El tamaño de partícula promedio se considera sobre una base numérica y puede calcularse a partir del análisis de imágenes de imágenes mediante Microscopio de Barrido Electrónico (SEM) tomadas en modo de Imagen de Electrón Secundario (SEI).

Preferiblemente, las partículas blanqueantes insolubles se incorporan en la composición de la cual forman parte en una proporción de desde 0,01% hasta 5% y más preferiblemente desde 0,03% hasta 2,5% en peso.

Se prefieren las partículas blanqueantes insolubles que son partículas blancas, en partículas dióxido de titanio y óxido de cinc. Cuando se usan, dichas partículas se incorporan preferiblemente en la composición de la cual forman parte en una proporción de desde 0,1% hasta 5%, más preferiblemente desde 0,25% hasta 3% en peso, y lo más preferiblemente desde 0,5 hasta 2,5% en peso.

En el contexto de la presente invención, las partículas azules tienen un ángulo de tono de color, h, en el sistema CIELAB de desde 220 hasta 320 grados, preferiblemente desde 250 hasta 290 grados; cuando se usan, dichas partículas se incorporan preferiblemente en la composición de la cual forman parte en una proporción de desde 0,01% hasta 0,3%, más preferiblemente 0,02% a 0,1% en peso, y lo más preferiblemente desde 0,03 hasta 0,08% en peso. Las partículas azules son pigmentos azules; preferiblemente Pigment Blue 15; más preferiblemente Pigment Blue 15:1, 15:2, 15:3, 15:4, 15:5 ó 15:6; lo más preferiblemente Pigment Blue 15:1.

La composición de la invención comprende una sal de calcio insoluble que tiene una solubilidad en agua menor de 0,01 mol/l a 25°C. Se estima que el calcio se deposita sobre el diente antes de que pueda ocurrir cualquier interacción prematura con fosfato en la saliva de la cavidad oral. Una vez que se ha depositado sobre el esmalte dental y/o la dentina, la lenta reacción con el fosfato presente en la saliva y, de manera importante, agregado con la segunda composición, da como resultado que el hidroxiapatito se produzca exactamente en donde se le requiere y ayude a la deposición del agente blanqueante insoluble.

Las sales de calcio insolubles adecuadas puede ser cualquier sal capaz de suministrarse a la superficie de los dientes cuando se aplica la composición, distinta de un fosfato cálcico, el cual no es una sal de calcio insoluble de

acuerdo con la presente invención. Por tanto, las sales de calcio tales como hidroxiapatito y fluoroapatito no son sales de calcio insolubles adecuadas.

Una sal de calcio insoluble preferida es silicato cálcico (CS), presente como el material compuesto óxido de calcio-sílice: CaO-SiO_2 . El uso de esta sal de calcio insoluble se prefiere dada su excelente conversión a hidroxiapatito sobre la superficie dental. Sin desear teorizar, se estima que el CS reacciona con iones fosfato para formar un cemento de fosfato-silicato cálcico (CSPC) y que este material se une fuertemente a los dientes y, a continuación, se transforma gradualmente en hidroxiapatito sobre la superficie dental. Se estima que la alta afinidad del CSPC por la superficie dental subraya la superior remineralización y beneficios blanqueantes obtenidos.

Cuando se usa CS, su relación de calcio a sílice (Ca:Si) puede ser de desde 1:10 hasta 3:1. Preferiblemente, la relación Ca:Si es desde 1:5 hasta 2:1, más preferiblemente desde 1:3 hasta 1:1, y lo más preferiblemente es aproximadamente de 1:2. El CS puede comprender silicato monocálcico, silicato bicalcico, o silicato tricálcico. Se prefieren relaciones altas de calcio a sílice dado que dichas relaciones se estima que potencian la unión activa a la superficie dental y la subsiguiente transformación en hidroxiapatito; sin embargo, se prefieren relaciones bajas por facilidades de obtención del pH deseado (véase más adelante).

A lo largo de la presente memoria descriptiva, debería entenderse que las relaciones de calcio a sílice (Ca:Si) son relaciones de átomos.

Preferiblemente, la sal de calcio insoluble es un "biomaterial", por el cual se entiende un material que es capaz de unirse al tejido humano y/o animal. Se prefiere de manera especial que el biomaterial sea capaz de unirse al esmalte dental y/o la dentina dental.

Las "sales de calcio insolubles" son insolubles en agua a las temperaturas que típicamente se encuentra la cavidad oral. Las sales de calcio insolubles tienen una solubilidad menor de 0,01 mol/l a 25°C.

Las sales de calcio insolubles adecuadas pueden estar en un estado cristalino o amorfo; preferiblemente están en un estado amorfo; más preferiblemente están en un estado mesoporoso, es decir, es un material que tiene poros con diámetros de desde 1 hasta 50 micrómetros. El silicato cálcico mesoporoso es particularmente preferido y, en la presente memoria descriptiva, se abrevia como MCS.

En un aspecto de la invención, el MCS está presente con un tamaño de poro promedio (diámetro) de preferiblemente desde 0,4 hasta 4 nm, más preferiblemente desde 0,4 hasta 3,5 nm, y lo más preferiblemente desde 0,4 hasta 3 nm.

En otro aspecto de la invención, el MCS está presente con un tamaño de poro promedio (diámetro) de preferiblemente desde 2 hasta 4 nm, más preferiblemente desde 2 hasta 3,5 nm, y lo más preferiblemente desde 2 hasta 3 nm.

En un aspecto adicional de la invención, el MCS está presente con un tamaño de poro promedio (diámetro) de preferiblemente desde 1 hasta 2,7 nm, y más preferiblemente desde 1,35 hasta 2,45 nm.

El tamaño del poro puede medirse usando cualquier procedimiento o medio adecuado. Por ejemplo, el tamaño del poro puede medirse usando técnicas de porosimetría de mercurio o de absorción de nitrógeno BET (particularmente, técnicas de absorción de nitrógeno BET).

Típicamente, el contenido de la sal de calcio insoluble es desde 0,05 hasta 25%, particularmente desde 0,5 hasta 15%, y especialmente desde 2,5 hasta 10% en peso de todos los componentes de la formulación del producto a aplicar a los dientes. En términos de la composición específica de la cual esta forma una parte, la sal de calcio insoluble está presente típicamente desde 0,1 hasta 50%, particularmente desde 1 hasta 30%, y especialmente desde 5 hasta 20% en peso.

Preferiblemente, la sal de calcio insoluble está presente en una composición que está substancialmente libre de iones fosfato. Por el término "substancialmente libre", los autores de la presente invención quieren indicar que, con relación al peso de los iones calcio, la cantidad de iones fosfato es menor del 2,5%, particularmente menor del 1%, más particularmente menor del 0,1%, y especialmente menor del 0,01% en peso. Es posible preparar óxido de calcio-sílice conteniendo menos del 0,005% en peso de iones fosfato usando materiales de partida de alta pureza, por ejemplo, usando nitrato cálcico suministrado por China National Pharmaceutical Group Corporation (SINOPHARM), Beijing, el cual tiene una pureza superior al 99%.

Preferiblemente, la sal de calcio insoluble está presente en una composición que está substancialmente libre de iones fosfato. Por el término "substancialmente libre", los autores de la presente invención quieren indicar que, con relación al peso del calcio en la sal de calcio insoluble, la cantidad de iones fosfato es menor del 2,5%, particularmente menor del 1%, más particularmente menor del 0,1%, y especialmente menor del 0,01% en peso.

El silicato cálcico adecuado para uso en la presente invención puede prepararse mediante los procedimientos descritos en nuestra Solicitud de Patente en tramitación con la presente PCT/EP 2007/057556.

5 La sal de calcio insoluble está presente preferiblemente en una composición que tiene un pH de desde 7 hasta 11, más preferiblemente desde 8 hasta 10,5, y lo más preferiblemente desde 9 hasta 10. Preferiblemente, dichas composiciones comprenden un tamponamiento ácido, tal como ácido cítrico. Dichos agentes hacen posible que la composición sea formulada al pH deseado y son particularmente deseables a relaciones de Ca:Si altas, por ejemplo 1:1 y superiores, y especialmente 2:1 y superiores.

La fuente de iones fosfato usada puede ser cualquier fuente capaz de suministrar iones fosfato a los dientes. Preferiblemente, la fuente es una sal soluble en agua (véase más adelante). Las sales solubles en agua adecuadas incluyen fosfato trisódico, fosfato ácido disódico, y fosfato diácido sódico.

10 Para evitar dudas, la fuente de iones fosfato se agrega a la cavidad oral conjuntamente con la sal de calcio insoluble. Aunque la saliva presente de manera natural en la cavidad oral proporciona una fuente de iones fosfato, esta saliva no debería considerarse como una fuente de iones fosfato de acuerdo con la presente invención.

La fuente de iones fosfato está presente preferiblemente en una composición a una concentración de desde 1 mM hasta 100 mM, más preferiblemente 5 mM a 50 mM, y lo más preferible 10 mM a 40 mM.

15 Preferiblemente, la fuente de iones fosfato está presente en una composición que está substancialmente libre de iones calcio. Por el término "substancialmente libre", los autores de la presente invención quieren indicar que, con relación al peso de los iones fosfato, la cantidad de iones calcio es menor del 2,5%, particularmente menor del 1%, más particularmente menor del 0,1%, y especialmente menor del 0,01% en peso.

20 La fuente de iones fosfato está presente preferiblemente en una composición que comprende una fuente de iones fluoruro. La fuente puede ser, por ejemplo, fluoruro sódico o monofluorofosfato sódico. La proporción de iones fluoruro presente puede ser desde 200 ppm hasta 10.000 ppm, preferiblemente desde 1.000 ppm hasta 4.000 ppm, y más preferiblemente desde 2.000 ppm hasta 3.000 ppm. Los iones fluoruro, particularmente en las concentraciones preferidas, pueden ayudar a la reacción entre la sal de calcio insoluble y los iones fosfato agregados procedentes de la segunda composición y presentes en la saliva.

25 La sal de calcio insoluble y la fuente de iones fosfato se mantienen típicamente separadas una de otra al estar contenidas en composiciones independientes. El suministro de estas composiciones diferentes a los dientes puede ser secuencial o simultáneo. En ciertas realizaciones, por ejemplo pastas dentales de fase dual, las composiciones se suministran preferiblemente de manera simultánea.

30 Los medios de suministro pueden implicar un tubo dual que tiene un primer compartimento para una primera composición que comprende la sal de calcio insoluble y un segundo compartimento, independiente, para una segunda composición que comprende la fuente de iones fosfato. Típicamente, un tubo dual de este tipo tiene uno de los compartimentos rodeando al otro. Típicamente, el tubo dual permite la co-extrusión de las dos composiciones.

35 Los medios de suministro pueden implicar un único tubo que tiene la primera y segunda composiciones tal como se han descrito anteriormente presentes como composiciones independientes dentro del mismo tubo. En dichas realizaciones, la composiciones o fases se extruyen del tubo tal cual, denominándose a dicha extrusión "extrusión de contacto". En dichas realizaciones, una de las composiciones puede estar presente en forma de tiras dentro de la otra composición. En realizaciones preferidas, una de las composiciones está presente en forma de un recubrimiento, que rodea la otra composición en el núcleo. En realizaciones particularmente preferidas, la composición del núcleo comprende la sal de calcio insoluble y la composición del recubrimiento comprende una fuente de iones fosfato.

40 Cuando dos composiciones están presentes como composiciones independientes dentro del mismo tubo, la cantidad de agua dentro de cada una de las composiciones es, preferiblemente, menor del 35%, más preferiblemente menor del 30%, y lo más preferiblemente menor del 25% en peso. En una realización especialmente preferida de este tipo, la primera composición tiene menos del 20% en peso de agua y la segunda composición tiene menos del 25% en peso en agua. Se ha encontrado que minimizando las cantidades de agua se reduce la interacción prematura de la sal de calcio y la fuente de iones fosfato.

45 En una realización preferida, el producto de acuerdo con la invención comprende una composición en gel. Preferiblemente, dicha composición en gel comprende la sal de calcio insoluble. En ciertas realizaciones, existen dos composiciones en gel independientes, comprendiendo la primera la sal de calcio insoluble y comprendiendo la segunda la fuente de iones fosfato. El tratamiento con composiciones en gel independientes implica, típicamente, el mezclado de las composiciones durante la aplicación y el dejar la composición mezclada en contacto con los dientes. Después de dicha aplicación, las composiciones mezcladas típicamente se dejan sobre los dientes desde 10 minutos hasta 10 horas y más típicamente desde 30 minutos hasta 8 horas. La aplicación puede llevarse a cabo diariamente. Las composiciones pueden aplicarse a partir de compartimentos independientes de un tubo de compartimento dual o a partir de fases independientes de un producto contenido dentro de único envase, el cual típicamente es un tubo.

55 En ciertas realizaciones, en particular aquellas que implican una composición en gel, los medios de suministro pueden implicar una cinta, en particular una cinta adhesiva, sobre la cual se aplica la sal de calcio insoluble y la fuente de iones fosfato, antes de que la tira se coloque en contacto con los dientes. Usando estos medios de suministro, las composiciones pueden mantenerse en contacto íntimo con la superficie dental, facilitando una alta concentración de sal

de calcio y/o fuente de iones fosfato junto a la superficie dental. Usando estos medios de suministro, se pierde(n) mucho menos de la composición(es) en la saliva.

Las composiciones en gel implican el uso de un gel. Típicamente, el gel comprende una matriz polímera, y más típicamente es un hidrogel (véase más adelante). Excluyendo cualquier cantidad de agua presente, la matriz polímera está presente típicamente desde 1 hasta 25% en peso de la composición(es) de la cual es una parte.

En el contexto de la presente invención, un "gel" es un sistema coloidal en el cual una red porosa de nanopartículas interconectadas se extienden en el volumen de un medio líquido; en general, los geles son materiales tipo jalea, aparentemente sólidos. Tanto por peso como por volumen, los geles son en su mayor parte líquidos en cuanto a su composición y, en consecuencia, muestran densidades similares a los líquidos; sin embargo, tienen la coherencia estructural de un sólido.

El material de la matriz polímera puede ser un hidrogel, el cual, en el contexto de la presente invención, es una red polímera insoluble que contiene una fase acuosa absorbida. Típicamente, la red polímera está reticulada. Típicamente, el contenido de otros componentes líquidos en la composición(es) que comprende el hidrogel no es mayor del 10% en peso. Típicamente, el contenido en agua en la composición(es) que comprende un hidrogel es desde 80 hasta 99%.

Los monómeros usados para preparar hidrogeles pueden seleccionarse entre alcohol vinílico y acrilato, en particular acrilato sódico. Igualmente, pueden usarse otros monómeros que comprenden una abundancia de grupos hidrófilos.

Los hidrogeles preferidos comprenden un polisacárido, poliacrilamida, o ácido poliacrílico.

Los polisacáridos adecuados pueden ser polisacáridos de almacenamiento, tal como almidón o glucógeno, o polisacáridos estructurales, tales como celulosa o quitina.

Los polisacáridos adecuados pueden incluir unidades sacáridas seleccionadas entre uno o más de los siguientes: isomaltosa, glucosa, fructosa, galactosa, xilosa, mannososa, sorbosa, arabinosa, ramnosa, fucosa, maltosa, sacarosa, lactosa, maltulosa, ribosa, lixosa, alosa, altrosa, gulosa, idosa, talosa, trehalosa, nigerosa, kojibiosa, y lactulosa.

Los hidrogeles preferidos comprenden uno o más polisacáridos seleccionados entre el grupo constituido por: goma de tamarindo, goma guar, goma de la falsa acacia, Tara, heno griego, Aloe, Chia, semilla de lino, semilla de Psyllium, semilla de membrillo, xantano, gellano, welano, ramsano, dextrano, curdlano, pullulano, escleroglucano, esquizofilano, quitina, hidroxialquil celulosa, arabinano, arabinano des-ramificado, arabinosilano, galactano, galactano péptico, galactomannano, glucomannano, liquenano, mannano, paquimano, ramnogalacturonano, goma arábiga, agar, alginatos, carrageenano, quitosano, clavano, ácido hialurónico, heparina, inulina, celodextrinas, celulosa, y derivados de celulosa.

Los hidrogeles particularmente preferidos comprenden polisacáridos seleccionados entre el grupo constituido por: alginato sódico, alginato de hidroxiprolilo, goma carrageenano, goma guar, goma karaya, quitosano, pectina, y almidón.

Otros componentes formadores de hidrogel preferidos son los polímeros Carbopol, los cuales se encuentran comercialmente disponibles de Noveon.

Las composiciones usadas de acuerdo con la invención pueden comprender igualmente otros ingredientes que son comunes en la técnica, tales como:

- agentes antimicrobianos, por ejemplo, Tricosan, clorhexidina, sales de cobre, cinc y estannosas tales como citrato de cinc, sulfato de cinc, glicinato de cinc, citrato de cinc y sodio y pirofosfato estannoso, extracto de sanguinaria, metronidazol, compuestos de amonio cuaternario, tal como cloruro de cetilpiridinio; bis-guanidas, tal como digluconato de clorhexidina, hexetidina, octenidina, alexidina; y compuestos bisfenólicos halogenados, tal como 2,2'-metilenobis-(4-cloro-6-bromofenol);

- agentes anti-inflamatorios tales como ibuprofeno, flurbiprofeno, aspirina, indometacina, etc.;

- agentes anti-carries tales como trimetafosfato sódico y caseína;

- tampones de la placa tales como urea, lactato cálcico, glicerofosfato cálcico y poliacrilatos de estroncio;

- vitaminas tales como Vitaminas A, C y E;

- extractos de plantas;

- agentes des-sensibilizantes, por ejemplo, citrato potásico, cloruro potásico, tartrato potásico, bicarbonato potásico, oxalato potásico, y nitrato potásico;

- agentes anti-cálculos, por ejemplo, pirofosfatos de metales alcalinos, polímeros que contienen hipofosfito, fosfocitratos y fosfonatos orgánicos, etc.;
- biomoléculas, por ejemplo, bacteriocinas, anticuerpos, enzimas, etc.;
- aromas, por ejemplo, aceites de menta piperita y de menta spicata;
- 5 · materiales proteináceos, tal como colágeno;
- conservantes;
- agentes opacificantes;
- agentes colorantes;
- agentes de ajuste del pH;
- 10 · agentes edulcorantes;
- vehículos aceptables farmacéuticamente, por ejemplo, almidón, sacarosa, agua o sistemas de agua/alcohol, etc.;
- tensioactivos, tales como tensioactivos aniónicos, no iónicos, catiónicos y zwitteriónicos o anfóteros;
- materiales abrasivos en partículas, tales como sílices, alúminas, carbonatos cálcicos, fosfatos dicálcicos, pirofosfatos cálcicos, hidroxiapatitos, trimetafosfatos, hexametafosfatos insolubles, etc., incluyendo materiales abrasivos en partículas aglomerados, usualmente en cantidades entre 3 y 60% en peso de la composición para el cuidado oral;
- 15 · humectantes, tales como glicerol, sorbitol, propilenoglicol, xilitol, lactitol, etc.;
- aglomerantes y espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, goma xantano, goma arábica, etc., así como polímeros sintéticos, tales como poliacrilatos y polímeros de carboxivinilo tal como Carbopol®;
- 20 · compuestos polímeros que pueden potenciar el suministro de ingredientes activos, tales como agentes antimicrobianos pueden también incluirse. Los ejemplos de dichos polímeros son copolímeros de polivinilmetiléter con anhídrido maléico y otros polímeros potenciadores del suministro similares, por ejemplo, los descritos en el Documento DE-A-3.942.643 (Colgate);
- tampones y sales para tamponar el pH y la concentración iónica de la composición para el cuidado oral; y
- 25 · otros ingredientes opcionales que pueden incluirse son, por ejemplo, agentes de blanqueo tales como compuestos peroxi, por ejemplo, peroxidifosfato potásico, sistemas efervescentes tales como sistemas de bicarbonato sódico/ácido cítrico, sistemas de cambio de color, etc.

Sumario de las Figuras

30 Fig. 1. Imagen por microscopía electrónica de barrido (SEM) de la morfología de la superficie del esmalte dental humano de (a) antes del tratamiento y (b) después del tratamiento durante dos semanas con gel de MCS en saliva que contiene fosfato en un tratamiento cíclico de 8 horas/día.

Fig. 2. Imagen por SEM de una vista en sección transversal de los dientes tratados. Sobre el esmalte dental original (área izquierda) se ha formado una capa fina de 5 micrómetros de espesor (área brillante derecha).

35 Fig. 3. Análisis elemental por rayos X de energía dispersiva (EDX) de Ca y P escaneado (izquierda a derecha) a través de la línea oscura indicada sobre la imagen de la sección transversal por SEM de la Fig. 2. Las "distancias" indicadas son distancias en micrómetros.

Fig. 4. Espectro Raman de la superficie dental antes y después del tratamiento con gel de MCS en la presencia de una composición que contiene fosfato.

Fig. 5a. Imagen por SEM de una superficie dental antes del "ataque" con ácido fosfórico.

40 Fig. 5b. Imagen por SEM de una superficie dental después del ataque con ácido fosfórico.

Fig. 6a. Espectro Raman de la superficie dental atacada con ácido fosfórico.

Fig. 6b. Espectro Raman de la superficie dental atacada con ácido fosfórico después del tratamiento con la composición de gel de MCS y composición que contiene fosfato durante una semana.

Fig. 7. Imagen por SEM de materia prima de dióxido de titanio usada en los Ejemplos 14 y 15.

Fig. 8. Imagen por SEM de disco de HAP tratado con el Ejemplo 14.

Fig. 9. Espectro de energía dispersiva (EDS) de disco de HAP tratado con el Ejemplo 14.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención, sin limitarla a ellos. Salvo que se establezca lo contrario, los porcentajes y partes son en peso.

5 Ejemplos

Etapa I - Preparación de composiciones de gel que comprenden MCS

10 Se formaron suspensiones homogéneas de polvo fino de MCS (Ca:Si = 1:2) en agua destilada dentro de un intervalo de concentraciones de desde aproximadamente 0,5% hasta 5%, tal como se indica en la tabla 1, usando ultrasonidos. A continuación, se agregaron partículas de gel de alginato sódico con agitación vigorosa. Después de aproximadamente 5 a 15 minutos, se obtuvieron suspensiones de gel blanco uniformes. Los pH de las suspensiones de gel se midieron e igualmente se indican en la Tabla 1.

Tabla 1: Composiciones de MCS

	1	2	3	4
Polvo de MSC (g)	0,5	1,5	3	5
Agua (g)	100	100	100	100
Alginato sódico (g)	5	5	5	5
pH	9,32	9,72	9,76	10,03

15 Se prepararon composiciones adicionales tal como se ha descrito anteriormente con alginato sódico presente a 1 g, 1,5 g, y 3 g. La viscosidad de la composición resultante se encontró que era función de la proporción de alginato, siendo mayor a las concentraciones más altas de alginato.

Etapa II – Aplicación de las composiciones de gel que comprenden MCS

20 Se limpiaron dientes humanos extraídos usando alcohol al 75% y se cepillaron usando pasta dental para eliminar las bacterias y restos de la superficie. La composición designada como 4 en la Tabla 1 se pintó uniformemente sobre los dientes a una proporción de 1,0 g por cada seis dientes. A continuación, los dientes se sumergieron en saliva humana a 37°C. Después de ocho horas, el gel se eliminó por lavado con agua corriente y los dientes se sumergieron nuevamente en la saliva a 37°C durante el resto del día. Este tratamiento se continuó durante dos semanas.

25 La saliva humana usada se recolectó a partir de muchos sujetos. Su concentración en calcio varió desde 23 hasta 60 ppm y su concentración en fósforo (presente como iones fosfato) varió desde 124 hasta 154 ppm.

30 La morfología de la superficie de los dientes se investigó usando SEM antes y después del tratamiento. La Figura 1(a) representa el aspecto antes del tratamiento y la Figura 1(b) representa el aspecto después del tratamiento. Puede observarse que antes del tratamiento la superficie es lisa y después del tratamiento han crecido ciertas nuevas estructuras cristalinas a partir de la superficie lisa original. Con una ampliación de 10.000, puede observarse claramente estructuras cristalinas menudas, que miden aproximadamente 100 nm.

35 Con el fin de cuantificar la cantidad de hidroxiapatito recién formado, las muestras de dientes antes y después del tratamiento se seccionaron y pulieron para ser examinadas mediante SEM. En la Figura 2 se muestra el resultado. Puede observarse claramente que se ha-bía formado una capa de recubrimiento fina sobre la parte superior del esmalte original. El espesor de la capa varía desde 2 hasta 10 micrómetros, pero parece tener una relación positiva con la rugosidad de la superficie del diente. De acuerdo con ello, parecería que el tratamiento se orienta hacia aquellos dientes que más necesitan ser reparados.

40 La naturaleza química del nuevo material cristalino producido por el tratamiento se investigó mediante análisis elemental con EDX (véase Figura 3) y espectroscopia Raman (véase Figura 4). La Figura 3 muestra que el contenido de calcio y fósforo en el hidroxiapatito recién formado es muy similar al del esmalte dental original de debajo. La Figura 4 indica que la naturaleza química del fosfato presente en el hidroxiapatito recién formado es esencialmente la misma que la de los dientes no tratados, lo que sugiere firmemente que únicamente se ha agregado a los dientes hidroxiapatito "natural".

Ensayo de dureza usando nano-indentación

45 En este experimento, se investigaron las propiedades mecánicas de la capa de esmalte regenerada. La robustez mecánica es de crucial importancia para la estabilidad a largo plazo del esmalte y es esencial para el mantenimiento

de los dientes durante la masticación y comida de alimentos. Es de desear que el esmalte tenga un alto grado de dureza mecánica.

Usando los mismos procedimientos tal como se han descrito en la "Etapa II" (véase más arriba), en primer lugar las muestras de diente humano se lavaron y, a continuación, se trataron con la Composición 5 y saliva que contenía fosfato sobre una base diaria durante dos semanas. Sin embargo, en esta ocasión, se introdujo una etapa adicional: después de las ocho horas de inmersión de los dientes pintados en saliva, los dientes se cepillaron durante un minuto con una pasta dental que contenía creta. A continuación, se volvieron a sumergir en saliva como en el procedimiento de la "Etapa II" descrito anteriormente.

Se usó el estado de la técnica sobre la instrumentación por nano-indentación para medir la dureza de la película fina de película recién depositada de hidroxiapatito sobre la superficie de los dientes. Se midieron tres muestras de dientes tratados y, sobre cada muestra, se hicieron nueve indentaciones. Tal como se muestra en la Tabla 3, la dureza de la capa remineralizada está dentro del intervalo de 5,4 a 5,7 GPa. Esto está muy cerca de la dureza de la superficie del esmalte original, tal como se muestra en la Tabla 3. Otro parámetro mecánico importante es el módulo de Young, un valor básico para la elasticidad de un material. Cuanto mayor sea el valor, más rígido es el material. Es deseable que la capa de remineralización sea similar a la del esmalte natural. A partir de los resultados indicados en la Tabla 2, resulta evidente que la película remineralizada tiene propiedades mecánicas similares a las del esmalte original.

Tabla 2: Propiedades mecánicas de dientes antes y después del tratamiento

	Dureza (GPa)	Módulo de Young (GPa)
Antes del tratamiento (valores de la literatura)	5,0-6,0	95-120
Después de formación de la nueva capa de esmalte	5,4-5,7	111-121

Regeneración de los dientes dañados

Con el fin de imitar la desmineralización de los dientes por muchos tipos de zumos de frutos ácidos, se atacaron dientes humanos usando ácido fosfórico al 37% en peso durante un minuto. Mediante SEM se tomaron imágenes de los dientes originales y los dientes atacados con ácido fosfórico. La Figura 5a representa una superficie dental antes del ataque y la Figura 5b representa una superficie dental después del ataque. Mediante tratamiento con la Composición 5 (descrita más adelante) y saliva que contenía fosfato de la misma manera descrita anteriormente, se encontró posible curar el ataque causado por el ácido fosfórico en una semana.

Composición 5: MCS en polvo (0,5 g) agregado a agua (10 g) y dispersado tal como se ha descrito anteriormente y, a continuación, se agregó alginato sódico (0,3 g) con agitación vigorosa. Después de aproximadamente diez minutos de agitación, se formó un gel uniforme.

Se encontró que las muestras tratadas habían desarrollado un espesor significativo de una nueva capa. La capa recién formada se caracterizó mediante espectroscopia Raman. La Figura 6a es el espectro Raman de una superficie dental antes del tratamiento y la Figura 6b es el espectro Raman de una superficie dental después del tratamiento. La Tabla 3 indica la posición de los picos principales antes y después del tratamiento. Existe un pico a $961,42 \text{ cm}^{-1}$ que corresponde a la banda de fosfato principal. La muestra de después del tratamiento dio un espectro Raman esencialmente idéntico al de la muestra de antes del tratamiento, incluyendo la localización de la banda de fosfato a $961,42 \text{ cm}^{-1}$. Esto implica que el material agregado es idéntico al del originalmente presente y es un resultado algo sorprendente.

Tabla 3: Posiciones de los picos Raman de esmalte dental humano antes y después del tratamiento

Banda	Posición antes del tratamiento	Posición después del tratamiento
$\nu_1 \text{ PO}_4^{3-}$	961	961
$\nu_2 \text{ PO}_4^{3-}$	445	444
$\nu_3 \text{ PO}_4^{3-}$	1072	1069
$\nu_4 \text{ PO}_4^{3-}$	579	579

Las bandas Raman ν_1 , ν_2 , ν_3 y ν_4 , son características de la cristalinidad/perfección de la red del cristal de apatito.

Ejemplo 6: Producto en gel de fase dual

Se preparó un producto que comprendía dos composiciones en gel: Gel I y Gel II. En la Tabla 4 se muestran los detalles. Dentro del Gel I se incorporó polvo de MSC tal como se ha descrito anteriormente bajo la designación de "Etapa I", mediante el procedimiento descrito bajo la designación "Etapa I". El Gel II se preparó agregando alginato sódico a una solución de tampón de fosfato y fluoruro sódico.

5 Tabla 4: Producto en gel de fase dual

	Polvos de MCS (% en peso)	Polvos de alginato (% en peso)	Fosfato (mM)	Fluoruro (mM)
Gel I	5	3	0	0
Gel II	0	3	25	25

10 El producto se aplicó mezclando pesos iguales de Gel I y Gel II y pintando la mezcla (peso total 2 g) sobre seis dientes usando un copo de algodón. Los dientes tratados se sumergieron en saliva humana (15 ml) durante una hora, a 37°C, con agitación suave. Después de este tiempo, los dientes se lavaron y limpiaron usando un copo de algodón para eliminar todo el gel remanente. A continuación, se introdujeron en saliva reciente durante otras dos horas. Este procedimiento se llevó a cabo dos veces al día durante dos semanas, proporcionando un total de 28 tratamientos.

15 En un experimento adicional, el Ejemplo 6 tal como se ha descrito anteriormente (es decir, una mezcla 1:1 en peso de Gel I y Gel II) se aplicó a una cinta de plástico adhesiva. A continuación, la cinta se enrolló alrededor de cada diente y los dientes enrollados se sumergieron en saliva durante ocho horas. La dosificación aplicada fue de 2 g de la mezcla de Gel I y Gel II por cada 6 dientes. Después de este tiempo, los dientes se lavaron con agua y, a continuación, se introdujeron en saliva reciente. Este procedimiento se repitió durante dos semanas, incluyendo un cepillado del diente cada día para simular el uso en la vida real.

20 Los efectos de los tratamientos anteriores con el Ejemplo 6, con respecto al blanqueamiento del diente, se investigaron conjuntamente con un tratamiento de "control" que implica el cepillado del diente (una vez al día) y tratamiento con saliva únicamente.

25 El efecto blanqueante se midió usando un Minolta Chromameter CR-321 (3 mm de apertura, 45/0) para medir cuantitativamente el valor L^* y b^* de cada diente antes y después del tratamiento. L^* representa la intensidad de luz total que es reflejada a partir de la superficie de ensayo y b^* representa la contribución de la luz procedente del amarillo-azul. El blanqueamiento del diente se indica mediante un incremento en la intensidad de luz reflejada (L^*) y una disminución en el "amarilleamiento" (b^*). En la Tabla 5 se muestran los resultados. Los cambios de color promedio después de dos semanas de tratamiento están expresados como ΔL^* y Δb^* . Se observaron buenos efectos blanqueantes con ambos tratamientos de acuerdo con la invención.

Tabla 5: Efecto blanqueante después de tratamiento con el Ejemplo 6

	Aplicación	ΔL^*	Δb^*
Tratamientos	Pintura	1,88	-1,08
	Tira	4,99	-2,24
Control	Saliva únicamente	0,57	-0,91

30 Ejemplos 7-9: Productos de pasta dental de fase dualTabla 6: Detalles de la composición

Componente	Primera composición				Segunda composición
	7	8	9	A	
Silicato cálcico	30	20	10	-	-
FGNC [†]	10	20	30	40	-
NaH ₂ PO ₄	-	-	-	-	6,4
Na ₃ PO ₄	-	-	-	-	7,6

Tabla 6: Detalles de la composición (Cont.)

Sorbitol (acuoso al 70%)	20	20	20	20	64
PEG 1500	-	-	-	-	2
Sílice abrasiva	-	-	-	-	9
Sílice para espesamiento	-	-	-	-	4,8
SLS ²	13,5	13,5	13,5	13,5	-
SCMC ³	0,2	0,2	0,2	0,2	0,5
Aroma	1	1	1	1	1
Sacarina	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Agua y cantidades menores ⁴	25	25	25	25	4,4
1. Creta natural molida fina. 2. Carboximetilcelulosa sódica. 3. Laurilsulfato sódico. 4. 0,25% de nitrato potásico, 0,05% de formaldehído, y 0,15% de Triclosan en cada "Primera composición".					

Con referencia a la Tabla 6:

Ejemplo 7: Mezcla 1:1 en peso de la Primera composición 7 y la Segunda composición;

5 Ejemplo 8: Mezcla 1:1 en peso de la Primera composición 8 y la Segunda composición;

Ejemplo 9: Mezcla 1:1 en peso de la Primera composición 9 y la Segunda composición;

Ejemplo A: Mezcla 1:1 en peso de la Primera composición A y la Segunda composición.

10 Estos ejemplos se usaron para tratar bloques de esmalte dental pulidos. El tratamiento implicó el cepillado con una suspensión de la pasta dental de fase dual en agua (1 parte de pasta dental en 2 partes de agua) durante 3 minutos, seguido de incubación de los bloques en saliva durante 2 horas a 37°C. Este procedimiento se realizó dos veces al día durante un periodo de cuatro semanas. Se usó una pasta dental "blanqueante" como un control, al igual que agua.

El color de los bloques de esmalte dental se monitorizó usando un Chromameter, tal como se ha descrito anteriormente. Los resultados finales se indican en la Tabla 7, en la cual ΔL^* y ΔW^* representan los cambios en "luminosidad" y "blancura" antes y después del tratamiento. "W" es una "medida de blancura" calculada como:

15
$$W = 100 - \sqrt{\{(100 - L^*)^2 + a^{*2} + b^{*2}\}}$$

Tabla 7: Resultados de blanqueamiento después del uso de productos de pastas dentales de fase dual

Ejemplo usado	ΔL^*	ΔW^*
7	2,32	1,91
A	1,21	1,09
Pasta dental de control	0,73	0,36
Agua de control	0,56	0,21

Estos resultados indican que el Ejemplo 7 proporciona "luminosidad" y "blanqueamiento" superiores en comparación con los controles.

20 El valor L^* de uso del Ejemplo 7 se encontró que aumentaba con el tiempo. Este resultado se ilustra por los valores de la Tabla 8.

Tabla 8: Efecto de la duración del tratamiento

Tratamiento (semanas)	0	1	2	3	4
L*	63,52	64,82	65,37	65,85	65,84

5 Igualmente, se investigó el efecto de los tratamientos sobre la dureza de los bloques de esmalte dental pulidos. Esto se realizó midiendo la dureza Knoop usando una máquina de ensayo de dureza HM-122 (de Mitutoyo, Japón). Para cada tratamiento se midieron 10 muestras y para cada muestra se realizaron 5 indentaciones. Los resultados mostrados en la Tabla 9 ilustran que los Ejemplos 8 y 9 conducen a un incremento significativo ($p < 0,05$) en la dureza del esmalte.

Tabla 9: Resultados de dureza después del uso de productos de pastas dentales de fase dual

Ejemplo usado	Dureza (GPa)	
	Antes	Después
8	266	318
9	276	333
A	281	271
Pasta dental de control	274	287
Agua de control	296	283

10

Igualmente, se investigó el efecto de los tratamientos sobre la rugosidad de los bloques de esmalte dental pulidos. Esto se realizó usando un medidor de perfiles de superficies (SV 2000 de Mitutoyo, Japón). Para cada tratamiento se midieron 10 muestras. Los resultados mostrados en la Tabla 10 ilustran que los Ejemplos 8 y 9 conducen a una disminución significativa en la rugosidad del esmalte, es decir, un incremento significativo en la lisura y brillo.

15

Tabla 10: Efecto de los tratamientos sobre la rugosidad del esmalte

Ejemplo usado	Cambio de rugosidad (%)
8	-10,9
9	-10,2
A	+5,2
Pasta dental de control	+20
Agua de control	-2,2

20

En un estudio independiente, se examinó el efecto de los tratamientos sobre la blancura de los dientes enteros. El procedimiento experimental fue esencialmente el mismo que el descrito con respecto a los bloques de esmalte dental pulidos (descrito anteriormente), siendo la única diferencia el uso de dientes enteros. Los resultados mostrados en la Tabla 11 ilustran la eficacia superior del Ejemplo 7 en comparación con una pasta dental blanqueante convencional.

Tabla 11: Resultados de blanqueamiento sobre dientes enteros

Ejemplo usado	ΔL^*	Δb^*	ΔW^*
7	1,76	-0,77	1,88
Pasta dental de control	0,20	-0,28	0,26

Ejemplo 10: Producto de pasta dental de fase dual

Las dos composiciones detalladas en la Tabla 12 se destinaron para uso en una relación 1:1 en peso. Estas composiciones son adecuadas para extrusión como composiciones/fases independientes procedentes de dentro del mismo compartimento del mismo tubo, por ejemplo, con la primera composición formando un núcleo y la segunda composición formando un recubrimiento a su alrededor. La cantidad de agua en las composiciones de este Ejemplo es particularmente baja.

5

Tabla 12: Pasta dental de fase dual para extrusión por contacto

Componente	Primera composición	Segunda composición
Silicato cálcico	20	-
Na ₂ HPO ₄	-	10
Sorbitol (acuoso al 70%)	48	61
PEG 1500	2	2
Sílice abrasiva	9	9
Sílice para espesamiento	8,5	7,5
SLS	6,6	6,6
SCMC	0,6	0,6
Aroma	1,3	1,3
Sacarina	0,2	0,2
Agua y cantidades menores	3,8	1,8
*2 ppm de pigmento azul en la "Primera composición"		

Ejemplos 11-13: Producto en pasta de fase dual

10

Los Ejemplos siguientes fueron mezclas 50:50 en peso de la "Primera" composición indicada en la Tabla 13 y de cada una de las "Segundas" composiciones detalladas en la Tabla 13. De acuerdo con ello:

Ejemplo 11: Primera composición + Segunda composición B;

Ejemplo 12: Primera composición + Segunda composición C;

Ejemplo 13: Primera composición + Segunda composición D.

15

Tabla 13

Componente	Primera composición	Segunda composición		
		B	C	D
Silicato cálcico	20	-	-	-
NaH ₂ PO ₄	-	10	10	10
Sorbitol (acuoso al 70%)	60	60	60	60
PEG 1500	2	2	2	2
Sílice abrasiva	2	8	8	8
Sílice para espesamiento	8	6	6	6
SLS	3	3	3	3
SCMC	0,4	0,8	0,8	0,8

Aroma	1	-	-	-
-------	---	---	---	---

Tabla 13 (Cont.)

Sacarina	0,1	0,1	0,1	0,1
Dióxido de titanio	-	5	2	-
Oxido de cinc	-	-	-	2
Agua	3,5	5,1	8,1	8,1

5 Los Ejemplos 11, 12, y 13 se usaron para tratar discos de hidroxiapatito (n = 6-8) durante 30 minutos al día durante un período de 4 semanas. Después del tratamiento de 30 minutos, cada día, los discos se sumergieron en fluido oral simulado. El color de los discos de hidroxiapatito se monitorizó usando un Chromameter, tal como se ha descrito anteriormente. Al final de la Tabla 14 se indican los resultados finales.

Tabla 14

Componente (proporciones tal como se aplicaron)	Ejemplo		
	11	12	13
Silicato cálcico	10	10	10
Dióxido de titanio	2,5	1	-
Otros componentes	Hasta 100	Hasta 100	Hasta 100
ΔL^*	1,51	1,06	2,59
Δb^*	-7,63	-2,12	-0,79

10 Estos resultados ilustran los excelentes beneficios blanqueantes que pueden obtenerse mediante el uso de la presente invención.

Ejemplos 14-15 y Ejemplo Comparativo H

Estos Ejemplos fueron mezclas 50:50 en peso de una "Primera" composición y una "Segunda" composición procedentes de la Tabla 15. De acuerdo con ello:

Ejemplo 14: Primera composición E + Segunda composición 14;

15 Ejemplo 15: Primera composición F + Segunda composición 15;

Ejemplo G: Primera composición E + Segunda composición G.

Tabla 15

Componente	Primera composición		Segunda composición		
	E	F	14	15	G
Silicato cálcico	30	20	-	-	-

Tabla 15 (Cont.)

Fosfato potásico (solución acuosa 1 M)	-	-	95	98	100
FGNC	10	20	-	-	-
Sorbitol (acuoso al 70%)	40	40	-	-	-
SLS	4	4	-	-	-
SCMC	0,5	0,5	-	-	-
Dióxido de titanio	-	-	5	2	-

Agua	15,5	15,5	-	-	-
------	------	------	---	---	---

5 Los Ejemplos 14, 15, y Ejemplo Comparativo G se usaron para tratar discos de hidroxiapatito pulidos que habían sido manchados con té negro y café durante 2-4 semanas a 37°C y, a continuación, cepillados con agua. El tratamiento comprendió mezclar las composiciones y, a continuación, pintarlas sobre la superficie de los discos manchados (n = 5). El tratamiento se dejó durante 30 minutos cada día, durante un período de 2 semanas. Después del tratamiento de 30 minutos, cada día, los discos se lavaron con agua y, a continuación, se sumergieron en fluido oral simulado. Igualmente, los discos se cepillaron cada día, para simular el uso en la vida real.

10 El dióxido de titanio usado tenía un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 255 nm; en la Figura 7 se muestra una imagen por SEM del material. En la Figura 8 se muestra una imagen por SEM de la superficie de un disco de hidroxiapatito tratado con el Ejemplo 14. Puede observarse que el dióxido de titanio ha sido embebido en la capa de hidroxiapatito recién formada y que esta ha mantenido su morfología. La Figura 9 es un espectro por EDS de la superficie del disco tratado y muestra picos de titanio específicos (indicados por flechas hacia abajo), lo cual prueba adicionalmente la incorporación del agente blanqueante dentro de la superficie de hidroxiapatito.

15 El color de los discos de hidroxiapatito se monitorizó usando un Chromameter, tal como se ha descrito anteriormente. Los resultados finales están indicados en la parte inferior de la Tabla 16.

Tabla 16

Componente (proporciones tal como se aplicaron)	Ejemplo		
	14	15	G
Silicato cálcico	15	10	15
Dióxido de titanio	2,5	1	-
Fosfato potásico	0,5 M	0,5 M	0,5 M

Tabla 16 (Cont.)

Otros componentes	Hasta 100	Hasta 100	Hasta 100
ΔL^*	3,15	1,06	1,03
Δb^*	-3,03	-2,12	-0,59

20 Estos resultados ilustran adicionalmente los excelentes beneficios blanqueantes que pueden obtenerse mediante el uso de la presente invención.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un producto para el cuidado oral que comprende una sal de calcio insoluble, que tiene una solubilidad en agua menor de 0,01 mol/l a 25°C, una fuente de iones fosfato, y un agente blanqueante insoluble para deposición sobre los dientes, que tiene una solubilidad en agua menor de 0,01 mol/l a 25°C, caracterizado porque la sal de calcio insoluble, y la fuente de iones fosfato están físicamente separadas antes del uso del producto.
- 2.** Un producto para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende silicato cálcico.
- 3.** Un producto para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el silicato cálcico tiene una relación Ca:Si de desde 1:3 hasta 3:1.
- 10 **4.** Un producto para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el silicato cálcico es mesoporoso.
- 5.** Un producto para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el silicato cálcico mesoporoso tiene un tamaño de poro promedio (diámetro) de desde 0,4 hasta 4 nm.
- 6.** Un producto para el cuidado oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que la sal de calcio insoluble está presente desde 0,5 hasta 15% en peso del producto tal como ha de aplicarse.
- 15 **7.** Un producto para el cuidado oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una composición que tiene un pH de desde 8,5 hasta 10.
- 8.** Un producto para el cuidado oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la fuente de iones fosfato es una sal soluble en agua.
- 20 **9.** Un producto para el cuidado oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una composición en gel.
- 10.** Un producto para el cuidado oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende unos medios de suministro que implican un tubo dual que tiene un primer compartimento para una composición que comprende la sal de calcio insoluble y un segundo compartimento, independiente, para una composición que comprende la fuente de iones fosfato.
- 25 **11.** Un producto para el cuidado oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende unos medios de suministro que implican una cinta, en particular, una cinta adhesiva, sobre la cual se aplica la sal de calcio insoluble y la fuente de iones fosfato, antes de colocar la tira en contacto con los dientes.
- 30 **12.** Un producto para el cuidado oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende unos medios de suministro que implican un único tubo que tiene una primera composición que comprende la sal de calcio insoluble y una segunda composición, independiente, que comprende la fuente de iones fosfato, estando presentes ambas composiciones dentro del mismo tubo.
- 13.** Un producto para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la cantidad de agua dentro de cada composición es menor del 30% en peso.
- 35 **14.** Un producto para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la primera composición tiene menos del 20% en peso de agua y la segunda composición tiene menos del 25% en peso de agua.
- 40 **15.** Un procedimiento de suministro de un agente blanqueante insoluble que tiene una solubilidad en agua menor de 0,01 mol/l a 25°C a los dientes, comprendiendo dicho procedimiento la aplicación del agente blanqueante insoluble en combinación con una sal de calcio insoluble que tiene una solubilidad en agua menor de 0,1 mol/l a 25°C y una fuente de iones fosfato, caracterizado porque la sal de calcio insoluble y la fuente de iones fosfato se aplican a partir de composiciones físicamente separadas.
- 16.** Un producto de acuerdo con la reivindicación 1, para uso como un medicamento.
- 17.** El uso de:
1. una sal de calcio insoluble que tiene una solubilidad en agua menor de 0,01 mol/l a 25°C;
2. una fuente físicamente independiente de iones fosfato; y
- 45 3. un agente blanqueante insoluble que tiene una solubilidad en agua menor de 0,1 mol/l a 25°C para deposición sobre los dientes, para mejorar la blancura del diente.

Fig.1(a).

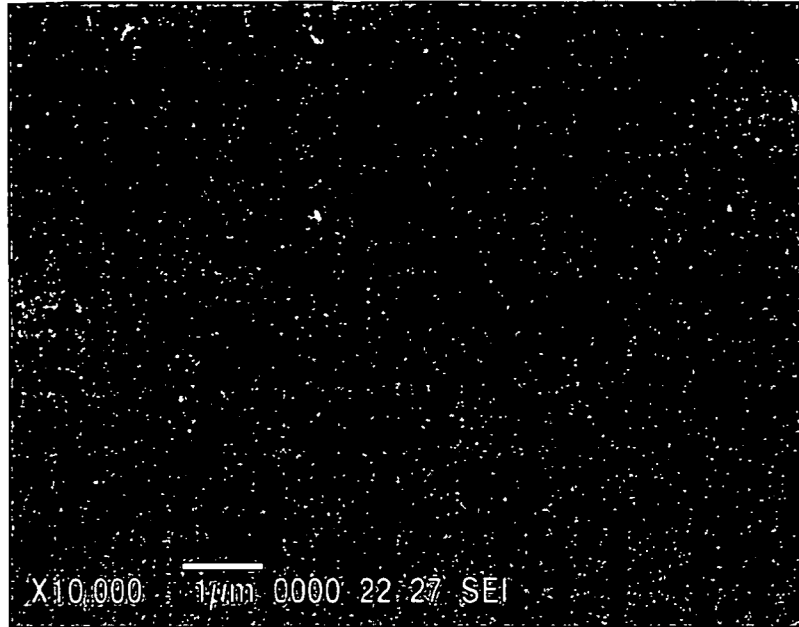


Fig.1(b).

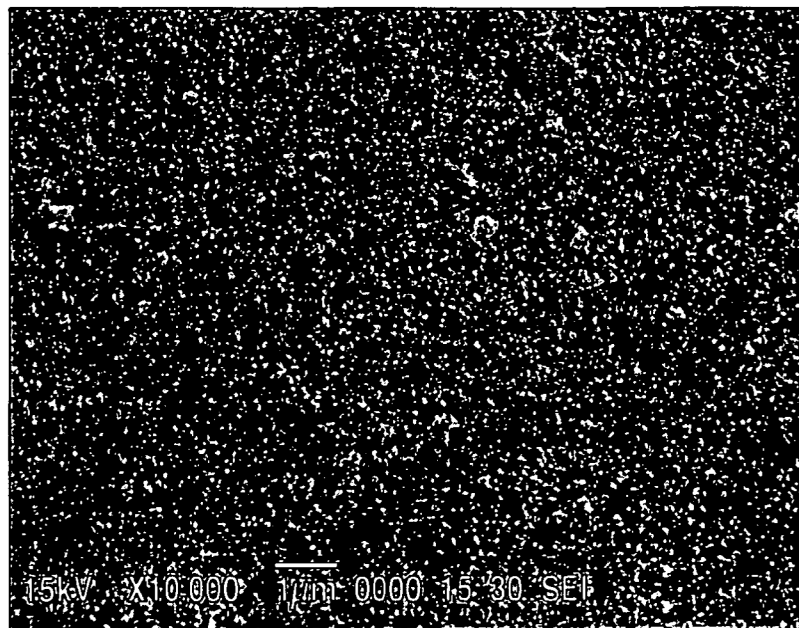


Fig.2.



Fig.3.

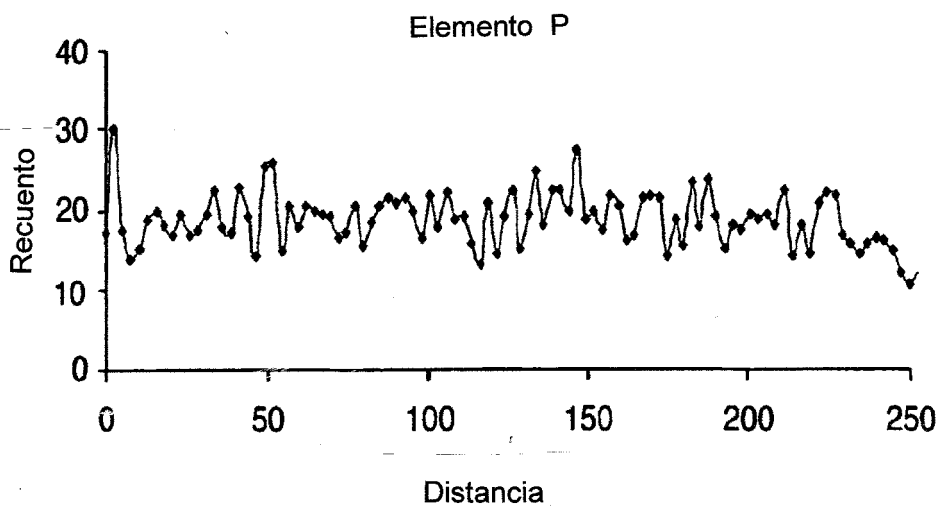
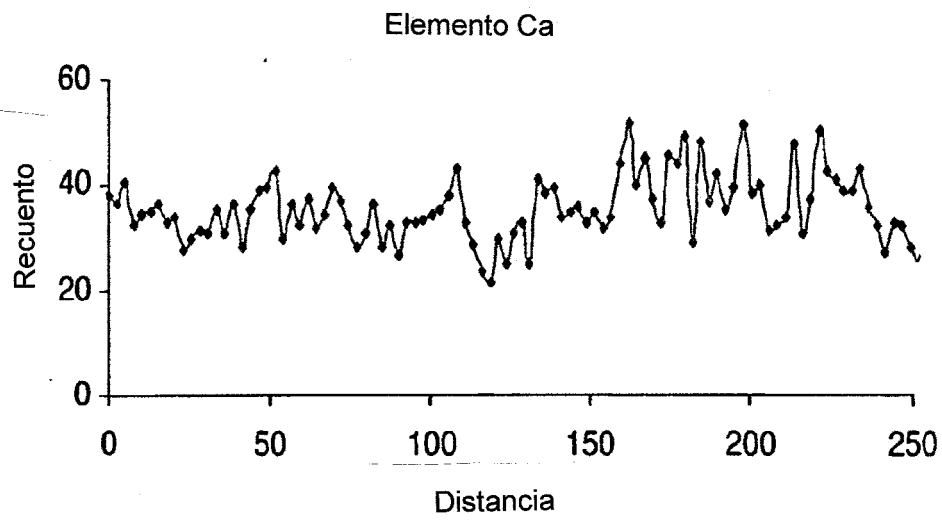


Fig.4.

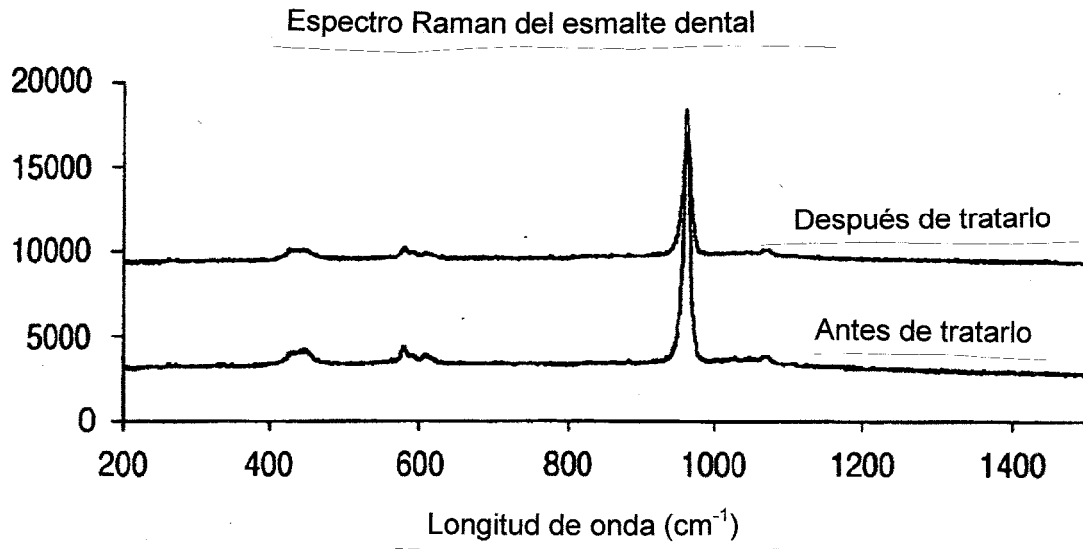


Fig.5(a).

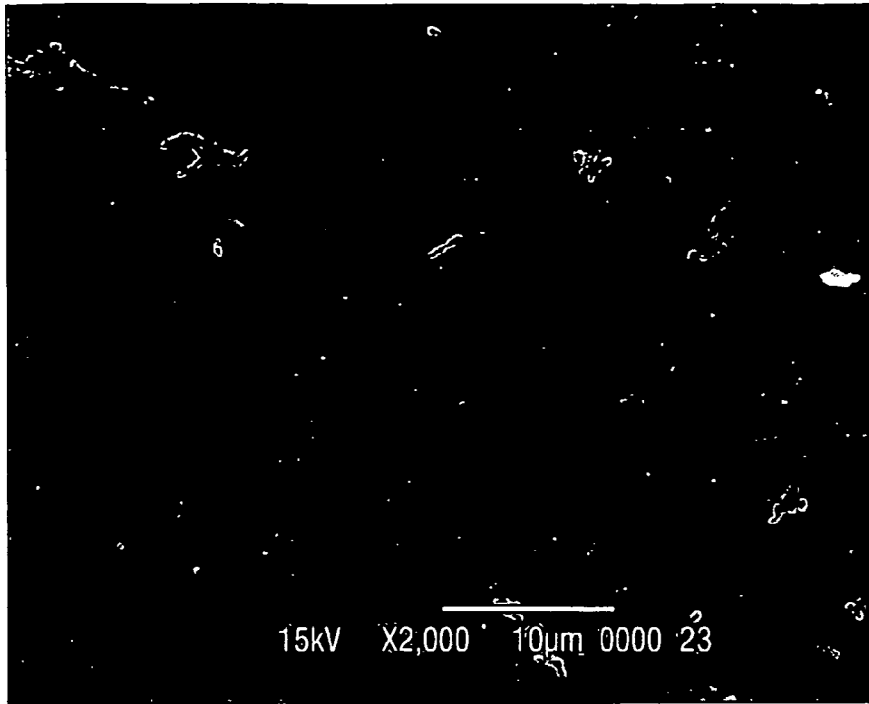


Fig.5(b).

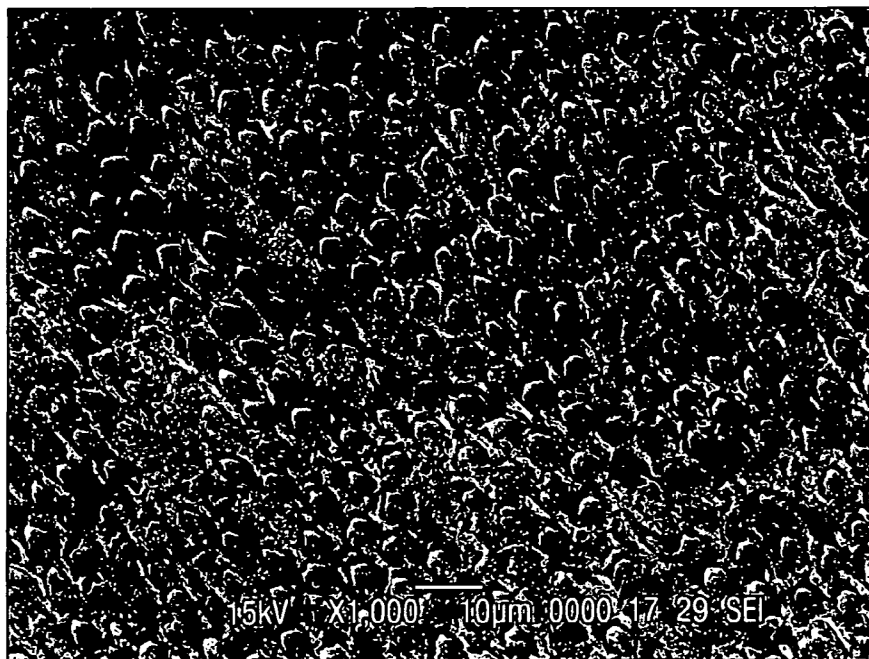


Fig.6(a).

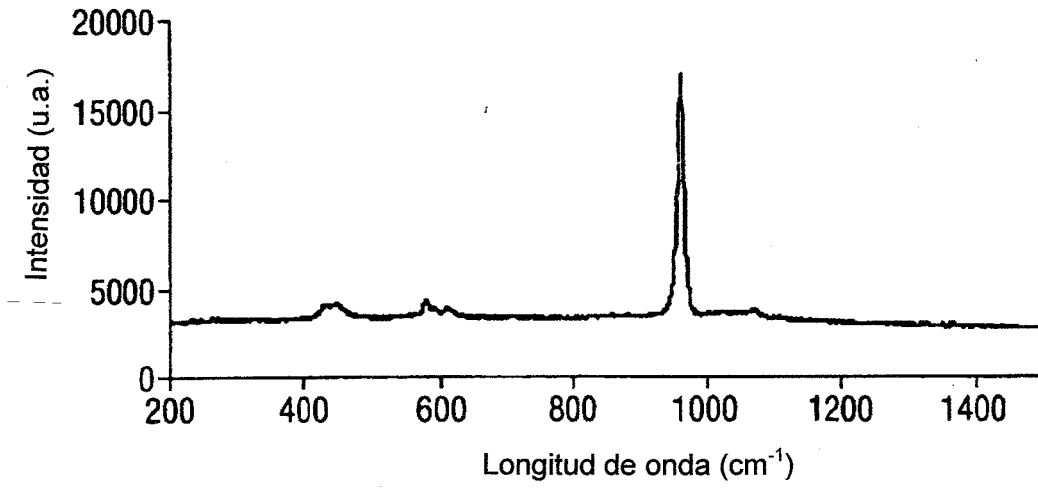


Fig.6(b).

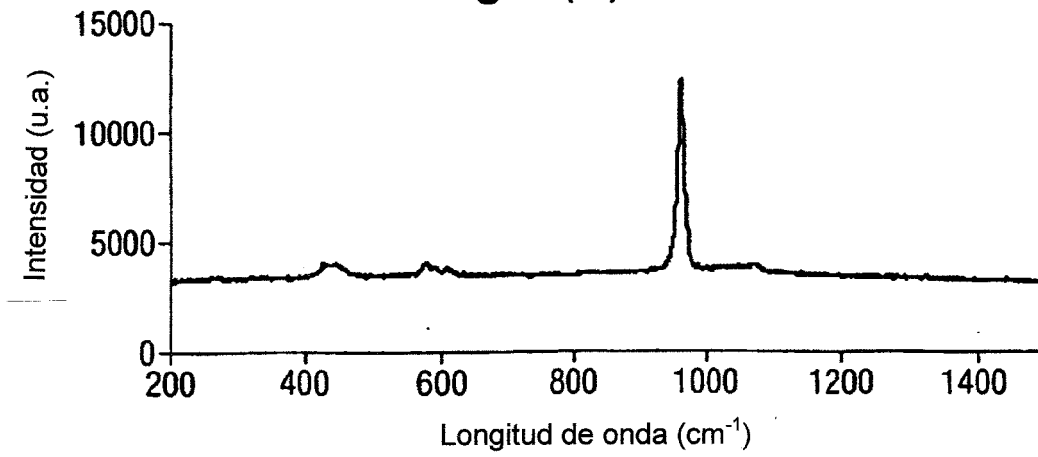


Fig.7.

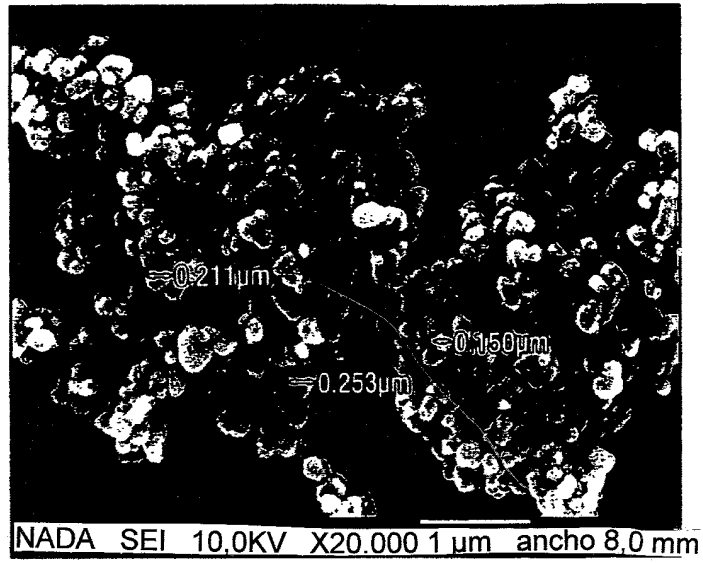


Fig.8.

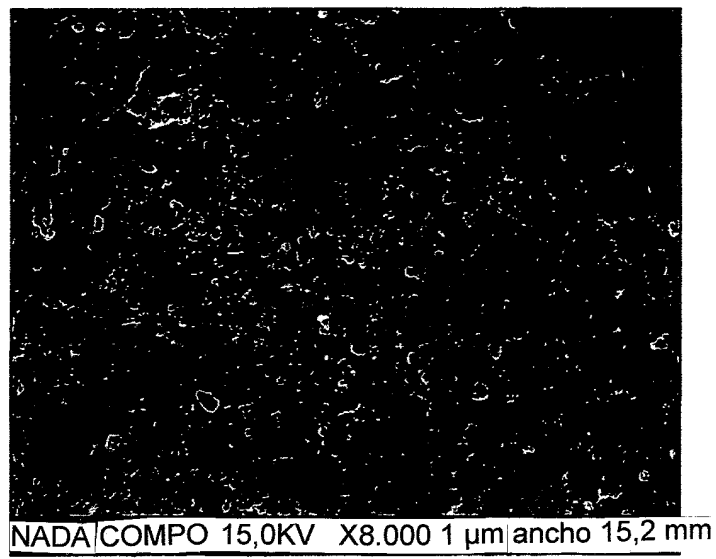


Fig.9.

