



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 548**

51 Int. Cl.:

A61K 8/25 (2006.01)

A61K 8/24 (2006.01)

A61K 8/27 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07820823 .8**

96 Fecha de presentación : **02.10.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2068815**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54

Título: **Composición dental, en especial remineralizante desensibilizante, y partículas especiales para la citada composición.**

30

Prioridad: **04.10.2006 DE 10 2006 046 952**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.05.2011

73

Titular/es: **Fritz Ley**
Wingertstrasse 21
53507 Dernau, DE

72

Inventor/es: **Curro, Frederick;**
Albert, Heidi y
Ley, Fritz

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 358 548 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

- 5 Composición dental, en especial remineralizante desensibilizante, y partículas dentales especiales para la citada composición.
- 10 La invención consiste en partículas dentales esféricas, especialmente diseñadas para una composición de efecto remineralizante y desensibilizante, por ejemplo pastas y polvos dentífricos, colutorios, chicles, recubrimientos dentales terapéuticos o similares. La invención concierne, además, a las partículas dentales para la citada composición.
- 15 La superficie de los dientes se encuentra en constante equilibrio entre la pérdida y la absorción de minerales. Este equilibrio es mantenido, en parte, por la composición química de la saliva y del líquido extracelular. La alteración de la integridad de la superficie dental puede ocurrir, por ejemplo, con la toma de alimentos y bebidas ácidos, la sobrecarga bacteriana, la erosión causada por un cepillado dental excesivo y el bruxismo.
- 20 Estos procesos se acompañan de una desmineralización de la superficie dental expuesta que da lugar a trastornos clínicos como la sensibilidad dental y la caries.
- 25 El esmalte dental se compone, sobre todo, de sustancia mineral inorgánica (95% en peso = 86% en volumen). No tiene hidroxiapatita ((Ca₁₀P₀₄)₆(OH)₂) pura, sino una apatita mezclada y defectuosa. La apatita mezclada, en lugar de iones de calcio, puede mostrar iones de magnesio, estroncio u otros iones divalentes positivos, y, en lugar de PO₄³⁻, HPO₄²⁻, H₂PO₄⁻, CO₃²⁻ o HCO₃⁻. En la apatita defectuosa, el lugar ocupado por los iones de calcio en la red cristalina se encuentra vacío.
- 30 En la saliva se disuelven los minerales como calcio y fosfato. Cuando se reduce el pH de la placa y de la saliva, los iones de fosfato disueltos se protonizan y escapan al equilibrio de la disolución. Para restablecer el equilibrio hay que disolver los cristales de apatita del esmalte. Por eso, el esmalte se desmineraliza (lesión inicial). Cuando aumenta el pH ocurre la reacción contraria. Como la saliva está saturada de apatita, se observa una remineralización.
- 35 Inmediatamente encima del esmalte dental aún sano se observa, en la lesión incipiente, una zona translúcida, que contiene cerca de un 1% de poros. En cambio, el esmalte sano sólo presenta un 0,1% de poros. El diámetro de estos poros o microcanales se aproxima a 0,5 -1,5 µm y su longitud a 100 µm, lo que posibilita la penetración de las bacterias.
- 40 Así pues, la desmineralización y las bacterias pueden causar una caries del esmalte y también de la dentina. La sensibilidad dental es un trastorno clínico caracterizado por una reacción exagerada de la pulpa a estímulos como el frío, los dulces, etc. La causa de esta reacción exagerada es la exposición de la dentina a través de la erosión del esmalte/cemento, el retroceso de la encía, las intervenciones de cirugía periodontal, o una combinación de ellos.
- 45 La composición mineral de la dentina representa "únicamente" el 70% en peso y el 45% en volumen. La dentina empieza a disolverse a un pH más alto que el esmalte y, por otra parte, es bastante más porosa. Por eso, la caries, cuando alcanza la dentina, se propaga a mucha más velocidad que en el esmalte. El organismo reacciona con una esclerosis de la dentina en un esfuerzo por erradicar las bacterias situadas entre la caries y la pulpa. En los túbulos se depositan minerales que, aparte de impedir el paso de las bacterias, evitan la difusión de ácidos, sustancias tóxicas y enzimas proteolíticas.
- 50 Se han propuesto numerosas medidas para combatir la hipersensibilidad de la dentina. Una de ellas consiste en reducir la sensibilidad del nervio del diente afectado modificando el entorno químico. Para ello se emplean compuestos que reducen la sensibilidad dental. En la actualidad existen varios compuestos que desensibilizan el nervio. Con este fin se ha utilizado sobre todo el nitrato potásico, incluido en pastas dentífricas comerciales para la desensibilización dental (patentes estadounidenses 3.863.006, 4.009.327 y 4.751.072). Allí se describen fundamentalmente formulaciones y composiciones que contienen sales de potasio, como el bicarbonato potásico y el cloruro potásico.
- 55 Otro método basado en el estado actual de conocimientos consiste en controlar la hipersensibilidad de la dentina utilizando compuestos que obturen de manera parcial o total los túbulos. Estos compuestos se denominan bloqueadores tubulares. En la patente estadounidense 4.990.327 se da a conocer la desensibilización de los dientes con iones de estroncio y fluoruro. Por otra parte, en la patente estadounidense 3.888.976 se describe el tratamiento de los dientes sensibles con iones de zinc y de estroncio. La patente estadounidense 5.211.937 describe el uso de esferas de poliestireno cargadas como sustancia química inerte que taponan mecánicamente la superficie de los túbulos. Las patentes estadounidenses 4.634.589 y 4.710.372 se ocupan de la utilización de arcillas, como laponita y hectorita, para sellar los túbulos. En la patente estadounidense 5.270.031 se describe el uso de ácidos poliacrílicos, con un peso molecular habitualmente comprendido entre 450.000 y 4.000.000 aproximadamente, como bloqueadores de los túbulos dentinarios. Asimismo, en la patente estadounidense 4.362.713 se menciona el uso como bloqueadores tubulares de polielectrolitos, hidrosolubles o hidrófilos, y sus sales.
- 60 Otra medida basada en el estado actual de conocimientos consiste en la utilización de sustratos en forma de micropartículas esféricas a los que se adsorbe una sustancia química activa mediante unión química, electrostática o

iónica para acelerar la velocidad de cicatrización de las heridas una regeneración ósea. De este modo, se pueden liberar de forma controlada sustancias químicas activas con efecto terapéutico. Estas microesferas pueden estar huecas o llenas; la sustancia química se puede adsorber en la superficie o encapsular en el interior.

- 5 En la memoria de la patente estadounidense 5.037.639 se cita el uso de compuestos de calcio amorfos, por tanto no esféricos, aplicados sobre la dentina, que después forman apatita in situ. Esta formación de apatita origina una remineralización de los dientes y reduce la hipersensibilidad de la dentina.
- 10 La DE (patente alemana) 695 24 747 T2 contiene una revisión extensa del estado actual de los métodos para aliviar la hipersensibilidad de la dentina con micropartículas y describe el uso de partículas coloidales de carga catiónica en un medio acuoso. Por ejemplo, se propone la utilización de partículas de dióxido de silicio comercial no esférico (con un tamaño medio de 20 nm) recubiertas de óxido de aluminio (con un tamaño de partículas de 2 nm). Este producto se presenta en una dispersión coloidal acuosa de micropartículas de aluminio. Para las composiciones dentales se utilizan cantidades del producto y del medio que varían entre 0,1 y 10% (en peso).
- 15 En la tesis doctoral de Gerd Fischer, titulada "Entwicklung, Charakterisierung und Anwendung neuer Hybridmaterialien" (desarrollo, caracterización y uso de materiales híbridos) y presentada ante la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad Eberhard-Karl de Tubinga en 2004, se describe la fabricación controlable de partículas esféricas monodispersas de gel de silicio con un tamaño medio de 0,2 a 1,8 µm según el método de sol-gel y su combinación con otros materiales. Entre otros, se menciona el recubrimiento y co-condensación con hidroxiapatita para obtener partículas monodispersas con un tamaño de grano de 1,5 a 3,5 µm.
- 20 La combinación de ambos materiales en las partículas de gel de sílice hace posible que la forma y el tamaño de la hidroxiapatita se asemejen a los del material dental; se cree que la hidroxiapatita repara las pérdidas del esmalte.
- 25 En la memoria de patente europea 0 216 278 B1 se menciona la fabricación, con el método de sol-gel, de partículas de gel de sílice esféricas monodispersas no porosas o con la mínima porosidad posible, poniéndose énfasis en la producción de partículas con un tamaño de 0,05 a 10 µm.
- 30 La DE 103 30 204 A1 describe un método de sol-gel para fabricar partículas de gel de sílice esféricas monodispersas no porosas, en particular con un tamaño de 0.2 a 1.2 µm, que a través del denominado espaciador portan en su superficie moléculas inmovilizadoras.
- 35 Por otra parte, la WO 02/30380 A1 se ocupa de la desensibilización dental mediante la introducción de un material para la regeneración ósea que sella los túbulos dentinarios. Se propone, entre otros, el uso de hidroxiapatita, fluoroapatita, cloroapatita, fosfato tricálcico y otros compuestos basados en fosfato de calcio. Estos compuestos pueden estar provistos, entre otros, de un sustrato de gel de sílice y el tamaño de las partículas del sustrato debe ser < 10 µm. Las partículas, porosas o no porosas, que contienen el compuesto desensibilizante deben representar del 1 al 70% (en peso) de las composiciones dentales, sean estomatológicas o desensibilizantes, como pastas dentífricas, colutorios, polvos dentífricos, recubrimientos, chicle o similares. Las composiciones pueden llevar, además, otros elementos habituales, por ejemplo abrasivos, y otras sustancias desensibilizantes o de otra naturaleza.
- 40 Uno de los inconvenientes de los compuestos utilizados para la desensibilización dental según el estado actual de conocimientos es que alivian los síntomas sólo de forma pasajera, sin producir un sellado permanente de los túbulos abiertos a través del depósito y de la remineralización (es decir, del crecimiento cristalino), puesto que sólo actúan en la superficie. La sensibilidad dental sólo puede prevenirse mediante un sellado duradero de los túbulos.
- 45 Estas sustancias de acción superficial conformes al estado actual de conocimientos no logran este objetivo, porque penetran de manera insuficiente o nula en los túbulos dentinarios y no modifican, es decir, no impiden la transmisión de los estímulos hacia el nervio. Dada la estructura química de estas sustancias, que no se incorporan a la estructura dental o apenas lo hacen, la remineralización resulta insuficiente y los túbulos no se sellan.
- 50 Esto no ocurre sólo con la dentina, sino también con el esmalte. Según el estado actual de conocimientos, en multitud de patentes se describe la remineralización de las lesiones del esmalte y la prevención de las caries. En la patente estadounidense 3.175.951 se menciona por ejemplo el uso de los fluoruros para combatir la caries.
- 55 Se ha podido demostrar in vitro e in vivo que las lesiones incipientes, como mínimo, se remineralizan y, como máximo, se restablecen en toda su integridad con el uso de fluoruros. Los fluoruros logran inclinar el balance desequilibrado entre desmineralización y remineralización a favor de esta última. El fluoruro penetra en el esmalte a través de canales de difusión. Allí se forma un fluoruro estable unido a la sustancia dura del diente, es decir, fluoroapatita o hidroxiapatita fluorada. En la capa externa del esmalte, se sustituyen por fluoruro menos del 10% de los grupos OH-, y a una profundidad de 50 µm lo hace tan sólo un 1%. En la saliva, la hidroxiapatita se desmineraliza ya con un pH de aproximadamente 5,5, mientras que la fluoroapatita sólo se desintegra con un pH de 4,6. Durante la reacción contraria, es decir la remineralización, puede darse, en condiciones ideales, una remineralización con un pH de 4,6 si hay suficiente fluoruro, mientras que sin fluoruro esto sólo ocurre cuando el pH alcanza 5,5.
- 60
- 65

- 5 Otro método para fomentar remineralización consiste en el empleo de sales solubles de calcio. En la patente estadounidense 4.080.440 se describe el uso de sales solubles calcio con fluoruros solubles para la remineralización del esmalte. En la patente estadounidense 4.048.300 se expone el empleo de fosfatos de calcio, como la fluoroapatita, la fluorohidroxiapatita, y la hidroxiapatita, así como de monofluorofosfato y carbonato, y de cationes divalentes como el zinc.
- 10 Las patentes estadounidenses 6.733.818 y 6.846.500 combinan el fosfato de calcio amorfo con fosfopéptidos de la caseína y bicarbonato en forma de chicle o de dulce. Las patentes estadounidenses 5.858.333 y 5.603.922 describen el uso de productos en tubos con 2 cámaras, en una de las cuales hay sales solubles de calcio y en la otra fosfato y fluoruro. Cuando se exprime el tubo, se mezclan los componentes de las dos cámaras y se facilita la remineralización in situ. En las patentes estadounidenses 5.534.244, 5.437.857 y 5.460.803 se describe el empleo de fosfatos amorfos de estroncio y calcio, con fluoruro o sin él, para la remineralización del esmalte.
- 15 La patente estadounidense 6.521.215 expone composiciones y métodos ventajosos para el blanqueado y la remineralización de los dientes con hipersensibilidad y para el tratamiento de las caries con un fosfato de calcio soluble compuesto por uno o más grupos monofosfato de calcio, fosfato tricálcico y fosfato tetracálcico. En la patente estadounidense 4.923.683 se describe el uso de hidroxiapatita microencapsulada, fluoruro o ambos.
- 20 El objeto de la invención es elaborar partículas dentales y composiciones dentales que, por un lado, penetren de manera suficiente en el material dental para facilitar la remineralización de la estructura dental del esmalte y de la dentina y, por el otro, estimulen la remineralización y el crecimiento cristalino en los poros del esmalte y en los túbulos dentinarios además de producir un sellado físico de los túbulos que bloquee el transporte de sustancias y la transmisión de estímulos hacia los túbulos con la desensibilización consiguiente de los dientes. Gracias a esta remineralización de la dentina se reduce, por una parte, la hipersensibilidad de la dentina y, por otra, se regenera la estructura dental nativa o se preserva frente a la carga cariogena. La remineralización del esmalte a través del depósito de partículas dentales en la superficie y en los poros (microcanales) del esmalte debería igualmente regenerar la estructura dental nativa o preservarla frente a la carga cariogena. De esta manera, se previenen además otras enfermedades dentales debidos a defectos de la estructura mineral, como por ejemplo erosiones y similares.
- 25 30
- 35 La WO 00/59460 A describe partículas de gel de sílice con un tamaño de 0,05 a 3 μm . Las partículas de gel de sílice se incluyen en una cantidad de 0,5 a 15 % (en peso) en una composición dental que, además, contiene aditivos hidrosolubles desensibilizantes y otros. Las partículas de gel de sílice obturan los túbulos, suprimiendo las corrientes de los líquidos. Las partículas de gel de sílice o de ácido silícico precipitado no son esféricas pero sí porosas.
- Esta misión se resuelve a través de las reivindicaciones 1 y 2. En las subreivindicaciones se especifican otras mejoras ventajosas de la invención.
- 40 Así pues, la invención prevé la fabricación de partículas de gel de sílice no porosas, esféricas, en particular monodispersas, mediante la combinación en bloque en forma de recubrimiento o co-condensación o mezcla con un agente de combinación, escogido a partir de al menos un fosfato insoluble de los metales de los grupos II y III del sistema periódico de elementos o de zinc o estaño o de al menos un compuesto oxigenado insoluble en agua, un hidróxido, hidrogenocarbonato o carbonato de los mismos grupos, en especial partículas dentales de acción terapéutica con un tamaño de 0,1 a 2 μm , en particular de 0,5 a 1,5 μm , y llevar dichas partículas a una composición dental, en la que la cantidad de SiO_2 resultante del gel de sílice sea menor que 1% (en peso), a ser posible de 0,1 a 0,9% o mejor aún de 0,3 a 0,7%. En el contexto de esta invención, insoluble en agua no significa una ausencia total de solubilidad en el agua, sino una solubilidad escasa, en la que se liberen pocos iones en condiciones fisiológicas para los procesos de remineralización expuestos.
- 45 50
- 55 La fabricación de este tipo de partículas dentales mediante recubrimiento y co-condensación es conocida. La tercera variante de producción de la combinación en bloque se basa en una mezcla de partículas granuladas, en la que se mezclan de preferencia, por ejemplo, partículas monodispersas de gel de sílice con partículas monodispersas de fosfato (del mismo tamaño), un compuesto oxigenado insoluble en agua, un hidróxido, hidrogenocarbonato o carbonato en una mezcladora-granuladora, por ejemplo, y se granulan. Durante esta operación se mezclan partículas de 0,05 a 1,2 μm , en particular de 0,1 a 1,0 μm , y, mediante granulación, se obtienen las partículas dentales con el tamaño de gránulo indicado anteriormente.
- 60 Para obtener las partículas dentales se combina de preferencia, como mínimo, una apatita, en particular de los metales calcio, magnesio, estroncio y bario, sobre todo hidroxiapatita, con las partículas de gel de sílice. Además, también se pueden emplear, por ejemplo, los fosfatos siguientes: fluoroapatita, cloroapatita, fosfato tricálcico y otros compuestos basados en fosfatos de calcio, como fosfato monocálcico, fosfato tricálcico y fosfato tetracálcico. Las combinaciones con los compuestos oxigenados citados, como por ejemplo MgO , SrO , BaO , Al_2O_3 , ZnO , SnO y SnO_2 , e incluso con boratos, aluminatos, etc., y los hidróxidos, hidrogenocarbonatos o carbonatos de estos metales también resultan
- 65 válidas.

- 5 Las partículas dentales, en especial las que contienen hidroxiapatita, fosfatos, compuestos oxigenados, hidróxidos, hidrogenocarbonatos y carbonatos deben figurar en cantidades de 1 a 5% (en peso) en la composición dental acabada. Las propias partículas dentales portan o contienen una fracción de SiO_2 del gel de sílice que varía entre 10 y 90% (en peso), en especial entre 30 y 70% (en peso).
- 10 El resto de los componentes hasta completar el 100% de las partículas dentales consta de los compuestos desensibilizantes citados con anterioridad, como hidroxiapatita, hidroxiapatita de estroncio, hidroxiapatita de magnesio u otros fosfatos, compuestos oxigenados, hidróxidos, hidrogenocarbonatos o carbonatos de los metales de los grupos principales II y III del sistema periódico o de zinc o estaño.
- De preferencia se fabrican partículas dentales con una masa aparente de 1,0 a 4,0 y, en especial, de 1,5 a 3 g/cm^3 . La masa aparente se determina según prescribe la norma DIN 53 912.
- 15 Se ha comprobado que las composiciones dentales ajustadas a la invención fomentan la aposición o incorporación de las partículas dentales esféricas a la superficie o estructura dental y a los túbulos dentinarios merced a la interacción entre el gel de sílice y el material de combinación, hecho que no resulta factible con la aplicación por separado de los fosfatos o de las partículas de gel de sílice o con la combinación con otras sustancias. La incorporación o la aposición regulares de las partículas esféricas, como puede observarse en las fig. 1 y 2, tiene lugar al parecer por la interacción con la carga superficial del diente, caracterizada por las fuerzas de van der Waals y la unión iónica, y por la interacción con la carga superficial de los túbulos, así como por la interacción con el líquido dentinario extracelular, o bien por una combinación de estas tres acciones. En cualquiera de los casos se produce una inmovilización o adherencia sorprendentemente rápidas de las partículas dentales, requisito imprescindible para su acción sobre las regiones dentales dañadas.
- 20 La fig. 1 muestra un corte de la dentina de un diente así como una partícula dental apuesta e incorporada conforme a la invención, 2, 3, y los túbulos, 5.
- 25 La fig. 2 ilustra un esquema de una parte de la superficie dentinaria, 4, de un diente, con los túbulos abiertos, 5.
- 30 La peculiar carga de las partículas dentales esféricas conformes a la invención se obtiene por la geometría de las partículas esféricas, que producen un efecto piezoeléctrico, y por las sustancias iónicas combinadas con las partículas de SiO_2 .
- 35 De manera sorprendente, las concentraciones bajas de sílice, es decir, menos del 1% (en peso), de la composición acabada optiman la interacción electrostática con la superficie dental correspondiente. Esto se atribuye a la geometría de las partículas esféricas, que produce un efecto electrostático, por el que las concentraciones superiores de sílice disminuyen la interacción electrostática entre la partícula dental y la superficie del diente.
- 40 Además de la interacción electrostática, los cationes presentes en las partículas dentales constituyen un reservorio o semilla de cristalización para la formación de los tipos de hidroxiapatita dependientes de los cationes. La dependencia catiónica se manifiesta, por ejemplo, en el depósito preferente del calcio en la superficie dental, mientras que otros cationes, como estroncio y magnesio, se depositan principalmente dentro de los túbulos dentinarios.
- 45 Las partículas dentales esféricas se adhieren a la superficie de la sustancia dental correspondiente a través de su carga intrínseca, como se ha señalado. Las partículas dentales esféricas rellenan además los orificios del esmalte y de la superficie dental. Asimismo, ocurre una migración física de las partículas dentales esféricas hacia los poros del esmalte y los túbulos dentinarios. Las partículas dentales esféricas, con su geometría y características de carga singulares, se adhieren y permanecen en los poros del esmalte y en los túbulos dentinarios. A través de su presencia en los túbulos, las partículas dentales esféricas interaccionan con el líquido dentinario mediante la adsorción de este a su superficie. De este modo, se limita o reduce la tasa de recambio del líquido dentinario. Al reducirse el flujo del líquido dentinario en virtud de los cambios en la superficie creados por agentes externos, los cuerpos o las prolongaciones de los odontoblastos ya no se excitan con los estímulos externos y no desencadenan por lo tanto ningún potencial de acción en los nervios de la pulpa.
- 50 La elección de partículas dentales esféricas garantiza, en virtud de su forma esférica, la máxima compactación para el sellado de los poros del esmalte y de los túbulos, en particular si se usan las partículas dentales esféricas de distinto diámetro conformes a la invención, así como el reparto ventajoso, ya indicado, de la carga eléctrica sobre la superficie de la partícula dental, que propicia sobre todo la inmovilización.
- 55 En el marco de la invención se incluye la combinación de partículas dentales de diferente diámetro en las composiciones dentales. Por razones análogas, en este mismo marco se sitúa el uso en una misma composición de partículas dentales combinadas con diferentes compuestos, bien entendido que dichas partículas pueden presentar diámetros diferentes.
- 60

Las partículas poseen la singularidad de su densidad y geometría, que garantiza su penetración en los poros y túbulos y un período de permanencia, de tal suerte que las partículas se activan para desensibilizar los dientes hipersensibles y remineralizar la superficie dental preservando su integridad.

5 Los diámetros diferentes y las densidades diferentes de las partículas esféricas se corresponden con los tamaños variados de poro de la superficie de la dentina y del esmalte, que dependen de la profundidad con que actúan las noxas, la edad de la persona y posición de la pieza dental en la arcada.

10 La invención se diferencia del estado actual de conocimientos en que se ha descubierto que puede optimarse la geometría de las partículas haciéndolas esféricas y también el intervalo de tamaños de las mismas, adaptándolas a las dimensiones diversas de los orificios de la superficie dental. Las partículas conformes a la invención penetran en la superficie y permanecen el tiempo suficiente dentro de los túbulos y poros para fomentar el proceso de remineralización y desplegar así su eficacia terapéutica.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Partículas dentales esféricas no porosas, sobre todo las destinadas a composiciones dentales con efecto remineralizante y desensibilizante, como pastas dentífricas, polvos dentífricos, colutorios, chicles, formulaciones dentales o similares, que contienen
- 10 a) Gel de sílice con
b) un tamaño de partículas de 0,1 a 2 μm
c) combinadas en bloque con
d) al menos un compuesto insoluble en agua
e) que, en condiciones fisiológicas, libere pequeñas cantidades de iones para la remineralización del material dental
- 15 f) y que se ha escogido como mínimo a partir de un fosfato, un óxido, otro compuesto oxigenado en forma de boratos, aluminatos, un hidróxido, un hidrogenocarbonato o un carbonato
- 20 de los metales de los grupos II y III del sistema periódico, o de zinc o estaño,
g) las partículas dentales contienen una fracción de SiO_2 procedentes del gel de sílice que varía entre 10 y 90% (en peso), el resto de los componentes

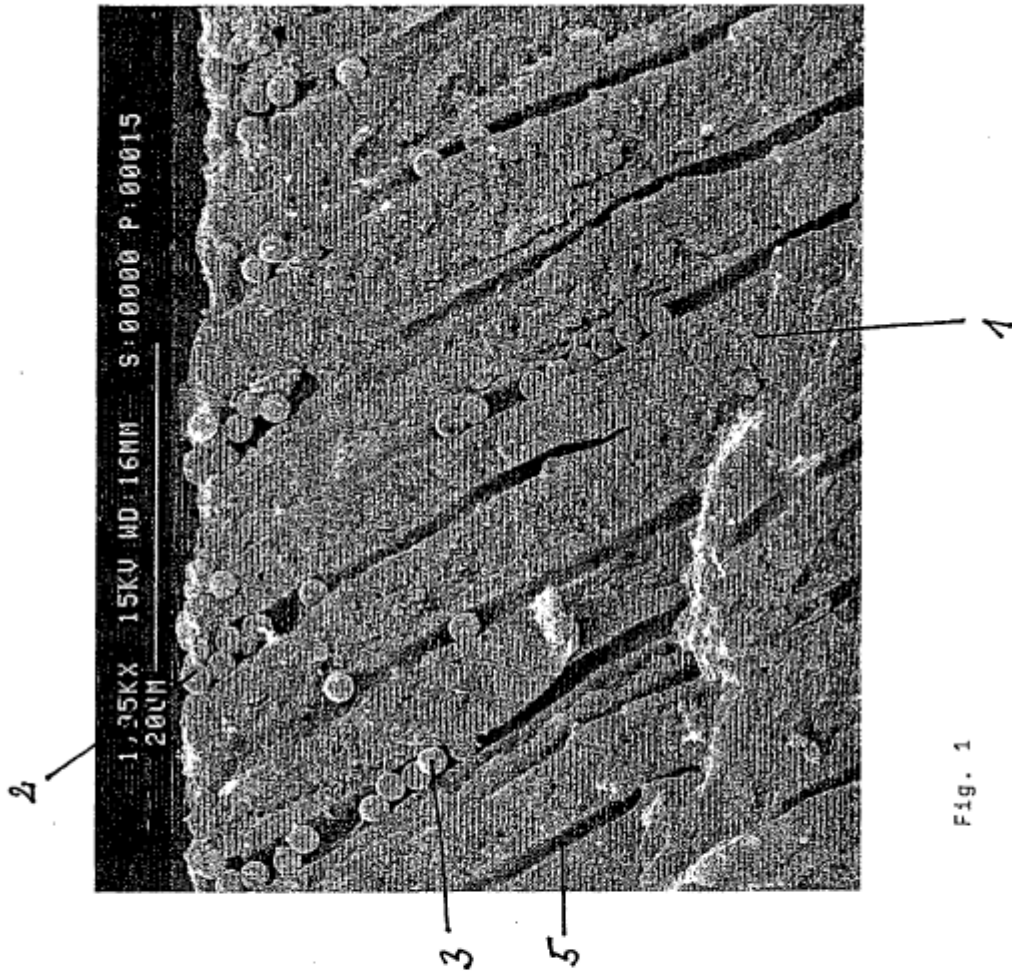


Fig. 1

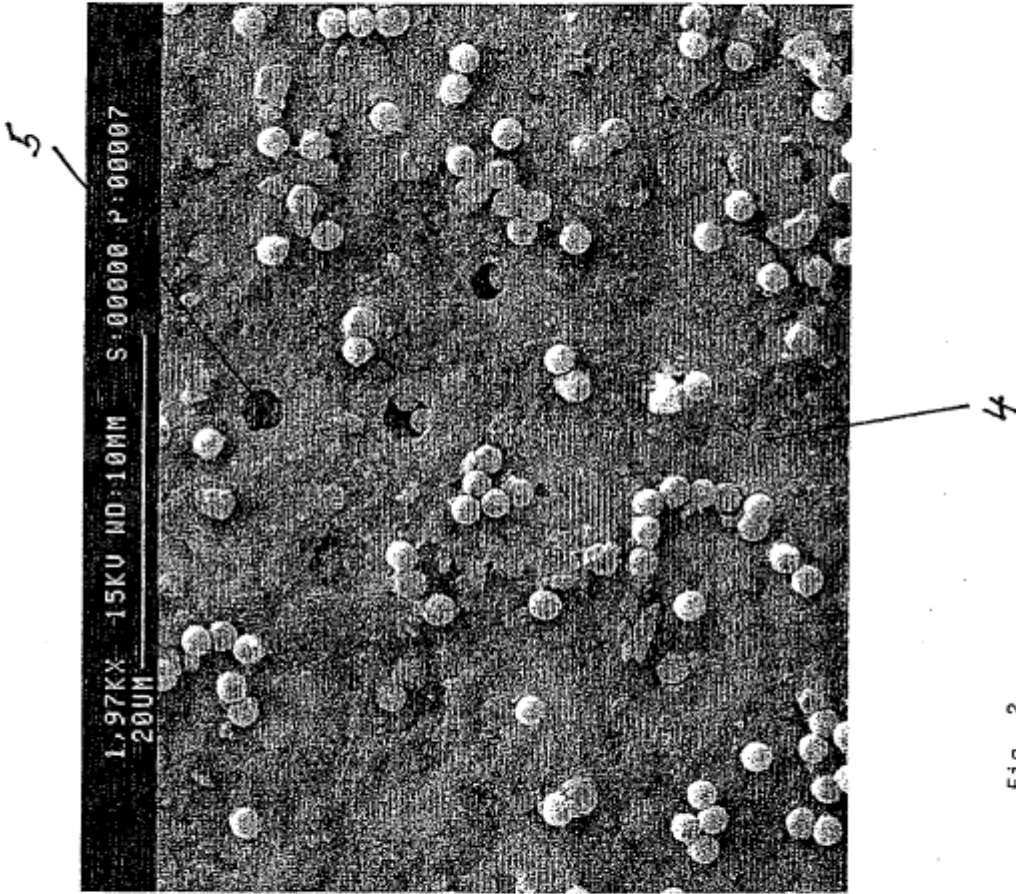


Fig. 2