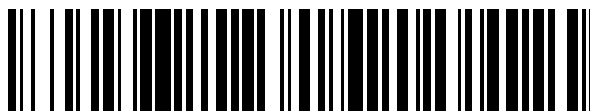


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 282**

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: **07822840 .0**  
96 Fecha de presentación: **23.11.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2089040**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2009**

54 Título: **Producto para el cuidado bucal**

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

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.04.2012**

73 Titular/es:  
**Unilever N.V.**  
**Weena 455**  
**3013 AL Rotterdam , NL**

72 Inventor/es:  
**BUTLER, Michael Francis;**  
**DENG, Yan;**  
**HEPPENSTALL-BUTLER, Mary;**  
**JOINER, Andrew;**  
**LI, Haiyan y**  
**LI, Xiaoke**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 378 282 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).

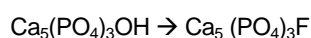
## DESCRIPCIÓN

Producto para el cuidado bucal

5 La presente invención se refiere a un producto para el cuidado bucal adecuado para mantener y/o mejorar la calidad de los dientes. El producto comprende composiciones que reaccionan entre sí para formar, finalmente, hidroxiapatita sobre la superficie de los dientes, un material que puede conducir a la remineralización y/o el blanqueamiento de los dientes.

10 Debido a los estilos de vida actuales, con un creciente consumo de alimentos y bebidas ácidas, la erosión dental es cada vez más frecuente y común. El esmalte, el revestimiento protector, duro, del diente, es susceptible al ataque por ácido, causando que el esmalte se haga más suave y, finalmente, conduciendo a la exposición de la dentina sensible debajo del esmalte. Hay una necesidad de reducir o contrarrestar la erosión del esmalte de los dientes de las personas con el fin de mantener una buena salud bucal.

Muchos productos para el cuidado bucal tratan de contrarrestar la erosión del esmalte mediante una "remineralización", usando iones fluoruro según el siguiente esquema de reacción:



15 El ion hidroxilo es remplazado por el ión fluoruro y la composición de fluorapatita resultante es más dura que la composición de hidroxiapatita original y más resistente al ataque ácido. Desafortunadamente, sin embargo, dicho reemplazo de iones mediante un tratamiento de fluoruro no puede conseguir una recuperación completa de los minerales perdidos. El procedimiento es un tratamiento preventivo y no recupera, de manera activa, los dientes desmineralizados a su estado mecánico y químico original.

20 La capa de esmalte de los dientes es, naturalmente, de un color blanco opaco o ligeramente blanquecino; sin embargo, esta capa de esmalte puede ser tintada o decolorada. La capa de esmalte de los dientes está compuesta de cristales minerales de hidroxiapatita que crean una superficie algo porosa. Se cree que esta naturaleza porosa de la capa de esmalte es lo que permite que los agentes de tinción y decolorantes penetren en el esmalte y decoloren el diente.

25 Muchas sustancias pueden tinter o reducir la blancura de los dientes de una persona; en particular, ciertos alimentos, productos de tabaco y líquidos, tales como té y café. Frecuentemente, estas sustancias de tinción y decolorantes son capaces de penetrar en la capa de esmalte. Este problema ocurre gradualmente a lo largo de muchos años, pero imparte una decoloración visible del esmalte de los dientes de una persona.

30 En la actualidad, se usan una diversidad de productos para blanquear los dientes. Frecuentemente, dichos productos comprenden un compuesto de peróxido (solo o en combinación con enzimas). Dichos productos pueden ser usados en forma de tiras. Generalmente, dichos productos tienen que ser retirados después de un tiempo bien definido, ya que el peróxido causa daños a los dientes y a las encías si se deja durante mucho tiempo. Un problema particular con el peróxido (y con las pastas dentífricas que comprenden limpiadores abrasivos) es que puede producir rugosidad en la superficie de los dientes.

35 El documento US 5.605.575 (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.

El documento WO 2008/015117 describe un biomaterial de compuesto de sílice-óxido de calcio que tiene un tamaño medio de poro en el intervalo de 0,8 a 40 nm, que puede ser usado en forma de una pasta, gel o cemento para la regeneración ósea y/o dental.

40 El documento US 4.083.953 (P&G, 1978) describe un procedimiento para la remineralización del esmalte dental, mediante una aplicación secuencial de dos composiciones, en la que la primera comprende iones de calcio y la segunda comprende iones de fosfato, o viceversa.

45 El documento WO 04/017929 (Septodont 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 de entre silicato tricálcico y silicato dicálcico; cloruro de calcio y un agente reductor de agua, para ser usada para restaurar una sustancia mineralizada, particularmente en el campo dental.

Los documentos US 5.485.708, US 5.858.333 y WO98/07448 divulgan el uso de una pasta de dientes dual que comprende sales de calcio, con el fin de remineralizar los dientes. Todos estos documentos requieren que el calcio tenga al menos un grado de solubilidad en agua, tal como sulfato, gluconato o lactato de calcio.

50 Un objeto de la presente invención es proporcionar un producto que remineralice los dientes erosionados y/o blanquee los dientes sin la necesidad de productos químicos blanqueantes.

La presente invención implica suministrar una sal de calcio insoluble a la superficie de los dientes y convertir *in situ* esta sal en hidroxiapatita, mediante la aplicación simultánea o secuencial de una fuente de iones fosfato. La sal de calcio insoluble y los iones fosfato son suministrados a partir de composiciones independientes y su capacidad para interactuar prematuramente es minimizada, de esta manera.

5 La generación *in situ* de hidroxiapatita resulta en la remineralización de los dientes, reduciendo, potencialmente, la probabilidad de caries dental y mejorando la apariencia de los dientes, en particular, su blancura. Como resultado, los dientes pueden parecer también más suaves y brillantes. Debido a que muchos tratamientos "blanqueantes" resultan en un aumento de la rugosidad de la superficie del diente, la capacidad de blanquear y, sin embargo, reducir la rugosidad superficial, es un beneficio particular de la presente invención.

10 La generación *in situ* de hidroxiapatita está dirigida, principalmente, al esmalte, sin embargo, se espera también que cualquier dentina expuesta pueda verse afectada, beneficiosamente, en una manera similar.

15 En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un producto para el cuidado bucal que comprende una primera composición que comprende una sal de calcio insoluble que tiene una solubilidad en agua de menos de 0,01 mol/L a las temperaturas que se encuentran en la cavidad oral, que no es una sal de fosfato de calcio, una segunda composición independiente que comprende una fuente de iones fosfato, y unos medios para suministrar cada una de las composiciones a la superficie de los dientes, en el que la sal de calcio insoluble es un silicato de calcio.

20 En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de remineralización y/o blanqueamiento de dientes que comprende las etapas de tratar los dientes con una primera composición, que comprende una sal de calcio insoluble, que tiene una solubilidad en agua menor de 0,01 mol/L a las temperaturas encontradas en la cavidad oral, que no es una sal de fosfato de calcio y una segunda composición independiente que comprende una fuente de iones fosfato, en la que la sal de calcio insoluble es silicato de calcio.

25 En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un producto que comprende una primera composición que comprende una sal de calcio insoluble, que tiene una solubilidad de 0,01 mol/L a las temperaturas encontradas en la cavidad oral, que no es una sal de fosfato de calcio, en combinación con una segunda composición independiente que comprende una fuente de iones fosfato para su uso como un medicamento, en el que la sal de calcio insoluble es un silicato de calcio.

30 Se cree que el uso de una fuente insoluble de iones de calcio permite que el calcio sea depositado sobre los dientes antes de que pueda ocurrir una interacción prematura con el fosfato en la saliva de la cavidad oral. Habiendo sido depositado sobre el esmalte dental y/o la dentina, una reacción lenta con el fosfato presente en la saliva y, de manera importante, con el añadido con la segunda composición, resulta en la producción de hidroxiapatita exactamente donde se requiere.

La sal de calcio insoluble usada en la primera composición puede ser cualquier silicato de calcio capaz de ser suministrada a la superficie de los dientes cuando la composición es aplicada, diferente de fosfato de calcio. De esta manera, las sales de calcio, tales como hidroxiapatita y fluorapatita, no se incluyen como sales adecuadas.

35 Preferentemente, el silicato de calcio es silicato de calcio, presente como materiales compuestos de óxido de calcio/sílice:  $\text{CaO-SiO}_2$ . El uso de este silicato de calcio es preferente debido a su excelente conversión a hidroxiapatita en la superficie del diente. Sin desear estar limitado por la teoría, se cree que el silicato de calcio reacciona con iones fosfato para formar un cemento silicato de calcio-fosfato (CSPC) y que este material se une fuertemente a los dientes y, a continuación, se transforma gradualmente en hidroxiapatita sobre la superficie del diente. Se cree que la alta afinidad del CSPC para la superficie del diente subyace en los superiores beneficios de remineralización y blanqueamiento obtenidos.

40 La relación de calcio a silicio (Ca:Si) en el silicato de calcio puede ser de 1:10 a 3:1. La relación Ca:Si es, preferentemente, de 1:5 a 2:1, más preferentemente, de 1:3 a 1:1 y, más preferentemente, es de aproximadamente 1:2. El silicato de calcio puede comprender silicato de mono-calcio, silicato de bi-calcio o silicato de tri-calcio. Las relaciones de calcio a silicato más altas son preferentes ya que se cree que dichas relaciones mejoran la unión activa a la superficie del diente y su posterior transformación en hidroxiapatita; sin embargo, las relaciones más bajas son preferentes por su facilidad para obtener el pH deseado (véase más adelante).

45 A lo largo de la presente especificación, las relaciones de calcio a silicio (Ca:Si) deben entenderse como relaciones atómicas.

50 Preferentemente, el silicato de calcio es un "biomaterial" mediante el cual se hace referencia a un material que es capaz de unirse a tejido humano y/o animal. Es especialmente preferente que el biomaterial sea capaz de unirse al esmalte dental y/o la dentina del diente.

Debería entenderse que los términos "insoluble" y "soluble", tal como se usan en la presente especificación, se refieren a la insolubilidad o solubilidad de un material en agua, a las temperaturas que se encuentran, típicamente, en la cavidad

oral. Las sales de calcio insolubles tienen una solubilidad menor de 0,01 mol/L.

Típicamente, el contenido de silicato de calcio en la primera composición es del 0,1 al 50%, particularmente, del 1 al 30%, y, especialmente, del 5 al 20% en peso.

5 El silicato de calcio puede estar en un estado cristalino o amorfo, preferentemente se encuentra en un estado amorfo; más preferentemente está en un estado mesoporoso, es decir, es un material que tiene poros con diámetros entre 1 y 50 micrómetros. El silicato cálcico mesoporoso es particularmente preferente, y se abrevia como MCS en la presente especificación.

En un aspecto de la invención, hay presente un MCS que, preferentemente, tiene un tamaño medio de poro (diámetro) de 0,4 a 4 nm, más preferentemente, de 0,4 a 3,5 nm y, más preferentemente, de 0,4 a 3 nm.

10 En otro aspecto de la invención, hay presente un MCS que, preferentemente, tiene un tamaño medio de poro (diámetro) de 2 a 4 nm, más preferentemente, de 2 a 3,5 nm y, más preferentemente, de 2 a 3 nm.

En un aspecto adicional de la invención, hay presente un MCS que, preferentemente, tiene un tamaño medio de poro (diámetro) de 1 a 2,7 nm y, más preferentemente, de 1,35 a 2,45 nm.

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

20 Preferentemente, la primera composición está sustancialmente libre de iones fosfato. Mediante la expresión "sustancialmente libre", se hace referencia a que, respecto al peso de los iones de 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 que contiene menor del 0,005% en peso de iones fosfato usando materiales iniciales de alta pureza, por ejemplo usando nitrato de calcio suministrado por China National Pharmaceutical Group Corporation (SINOPHARM), Pekín, que tiene una pureza mayor del 99%.

25 Preferentemente, la primera composición está sustancialmente libre de iones fluoruro. La expresión "sustancialmente libre" significa que, con respecto al peso del calcio en el silicato de calcio, la cantidad de iones fluoruro es menor del 2,5%, particularmente, menor del 1%, más particularmente, menor del 0,1% y, especialmente, menor del 0,01% en peso. En la primera composición, en conjunto, el contenido de iones fluoruro es, preferentemente, menor del 0,1%, más preferentemente, menor del 0,01% y, más preferentemente, menor del 0,001% en peso.

El silicato de calcio adecuado para su uso en la presente invención, puede ser preparado mediante los procedimientos descritos en la solicitud PCT/EP2007/057555, en tramitación junto con la presente.

30 El pH de la primera composición es, preferentemente, de 7 a 11, más preferentemente, de 8 a 10,5 y, más preferentemente, de 9 a 10.

Un componente preferente adicional en la primera composición es un tampón ácido, tal como ácido cítrico. Dichos agentes permiten que la composición sea formulada al pH deseado y son particularmente deseables en relaciones Ca:Si mayores, por ejemplo 1:1 y mayores y, especialmente, 2:1 y mayores.

35 Para evitar dudas, la segunda composición es añadida a la cavidad oral, junto con la primera composición. Aunque la saliva presente, de manera natural, en la cavidad oral proporciona una fuente de iones fosfato, esta saliva no debe ser considerada como una segunda composición según la presente invención. Mediante la adición de la segunda composición, junto con la primera composición, simultánea o secuencialmente, se consiguen resultados de remineralización y/o blanqueamiento superiores.

40 La fuente de iones fosfato usada en la primera composición puede ser cualquier fuente capaz de suministrar iones fosfato cuando la composición se aplica a los dientes. Preferentemente, la fuente será una sal soluble en agua. Las sales solubles en agua adecuadas incluyen fosfato de tri-sodio, hidrogenofosfato de disodio y dihidrogenofosfato de sodio.

45 Un componente preferente adicional en la segunda composición es una fuente de iones fluoruro. La fuente puede ser, por ejemplo, fluoruro de sodio, fluoruro de estaño o monofluorofosfato de sodio. El nivel de iones fluoruro presentes en la segunda composición es, típicamente, de 10 mM a 100 mM, preferentemente, de 25 mM a 75 mM y, más preferentemente, de 40 mM a 60 mM. Los iones fluoruro, en particular a las concentraciones preferentes, pueden ayudar a la reacción entre el silicato de calcio y los iones de fosfato añadidos desde la segunda composición y presentes en la saliva.

50 Los medios para suministrar cada una de las composiciones a la superficie de los dientes puede ser cualquier medio que permita que tanto el silicato de calcio en la primera composición como el fosfato en la segunda composición sean

suministrados a los dientes. El suministro de las composiciones puede ser secuencial o simultáneo. En ciertas realizaciones, por ejemplo pastas de dientes de doble fase, las composiciones son suministradas, preferentemente, de manera simultánea.

5 Los medios de suministro pueden implicar un tubo doble que tiene un primer compartimiento para la primera composición y un segundo compartimiento independiente para la segunda composición. En dicho tubo doble, típicamente, uno de los compartimientos rodea al otro. Típicamente, el tubo doble permite la co-extrusión de las dos composiciones.

10 Los medios de suministro pueden implicar un único tubo que tiene la primera composición y la segunda composición presentes como composiciones independientes dentro del mismo tubo. En dichas realizaciones, las composiciones o fases son extruidas desde el tubo como una sola, denominándose dicha extrusión "extrusión de contacto". En dichas realizaciones, una de las composiciones puede estar presente como tiras en el interior de la otra composición. En realizaciones preferentes, una de las composiciones está presente como una vaina que rodea a la otra composición en el núcleo. En realizaciones particularmente preferentes, la primera composición está presente como una composición de núcleo y la segunda composición rodea la misma, como una composición de vaina.

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

20 Las composiciones pueden ser aplicadas a los dientes como una pasta de dientes de doble fase, implicando dicha aplicación el mezclado de las composiciones (fases) e implicando, típicamente, su aplicación usando un cepillo de dientes.

25 Una, o preferentemente ambas, de entre las composiciones pueden ser aplicadas a los dientes como una composición de gel, implicando el tratamiento el mezclado de las composiciones en la aplicación e implicando, típicamente, dejar las composiciones mezcladas sobre los dientes, después de la aplicación. Típicamente, después de dicha aplicación, las composiciones mixtas se dejan en los dientes durante entre 10 minutos y 10 horas y, más típicamente, entre 30 minutos y 8 horas. La aplicación puede ser realizada a diario. Las composiciones pueden ser aplicadas desde compartimientos independientes de un tubo de doble compartimiento o desde fases independientes de un producto contenido en el interior de un único contenedor, que es típicamente un tubo.

30 En ciertas realizaciones, en particular aquellas que implican una composición de gel, los medios de suministro pueden implicar una cinta, en particular, una cinta adhesiva, sobre la que se aplica una, o preferentemente ambas, de entre las composiciones, antes de que la cinta sea colocada en contacto con los dientes. Usando estos medios de suministro, las composiciones pueden ser mantenidas en estrecho contacto con la superficie del diente, facilitando una alta concentración de silicato de calcio y/o fuente de iones fosfato cerca de la superficie del diente. Se pierde mucha menos cantidad de la composición o composiciones en la saliva usando este medio de suministro.

35 Las composiciones de gel implican el uso de un gel. En una realización preferente, la primera composición comprende un gel. Típicamente, el gel comprende una matriz polimérica y, más típicamente, es un hidrogel (véase más adelante). Excluyendo cualquier agua presente, la matriz polimérica está presente, típicamente, en una cantidad del 1 al 25% en peso de la composición o composiciones de las cuales es una parte.

40 En el contexto de la presente invención, un "gel" es un sistema coloidal en el que una red porosa de nano-partículas interconectadas extiende el volumen de un medio líquido. En general, los geles son aparentemente materiales sólidos, similares a gelatina. Tanto en peso como en volumen, los geles son en su mayoría de composición líquida y, de esta manera, exhiben densidades similares a los líquidos; sin embargo, tienen la coherencia estructural de un sólido.

45 El material de matriz polimérica puede ser un hidrogel que, en el contexto de la presente invención, es una red polimérica insoluble que contiene una fase acuosa absorbida. Típicamente, la red polimérica está reticulada. Típicamente, el contenido de otros componentes líquidos en la composición o composiciones que comprenden el hidrogel no es mayor del 10% en peso. Típicamente, el contenido de agua en la composición o composiciones que comprenden un hidrogel es del 80 al 99%.

50 Los monómeros usados para preparar hidrogeles pueden ser seleccionados de entre alcohol de vinilo y acrilato, en particular, acrilato de sodio. Pueden usarse también otros monómeros que comprenden una abundante cantidad de grupos hidrófilos.

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

Los polisacáridos adecuados pueden ser polisacáridos de almacenamiento, tales como almidón o glucógeno, o

polisacáridos estructurales, tales como celulosa o quitina.

Los polisacáridos adecuados pueden incluir unidades de sacárido seleccionadas de entre una o más de las siguientes: isomaltosa, glucosa, fructosa, galactosa, xilosa, manosa, sorbosa, arabinosa, ramnosa, fucosa, maltosa, sacarosa, lactosa, maltulosa, ribosa, lioxosa, alosa, altrosa, gulosa, idosa, talosa, trehalosa, nigerosa, kojibiosa y lactulosa.

- 5 Los hidrogeles preferentes comprenden uno o más polisacáridos seleccionados de entre el grupo que consiste en: goma de tamarindo, goma guar, goma de algarrobo, Tara, alholva, aloe, chia, linaza, semillas de psyllium, semilla de membrillo, xantano, gelano, welan, ramsan, dextrano, curdlan, pululano, escleroglucano, esquizofilano, quitina, hidroxialquil celulosa, arabinano, arabinano desramificado, arabinoxilano, galactano, galactano péctico, galactomanano, glucomanano, lichenan, manano, paquimano, ramnogalacturonano, goma arábica, agar, alginatos, carragenina, chitosán, clavan, ácido hialurónico, heparina, inulina, celodextrinas, celulosa y derivados de celulosa. Los hidrogeles particularmente preferentes
- 10 comprenden polisacáridos seleccionados de entre el grupo formado por: alginato de sodio, alginato de hidroxipropilo, goma carragenina, goma grabic, goma guar, goma de karaya, quitosano, pectina y almidón.

Otros componentes formadores hidrogel preferentes son el polímero de carbopol, disponible comercialmente en Noveon.

- 15 Una o ambas de entre las composiciones usadas según la invención pueden comprender también otros ingredientes que son comunes en la técnica, tales como:

- agentes antimicrobianos, por ejemplo, triclosán, clorhexidina, sales de cobre, zinc y estaño, tales como citrato de zinc, sulfato de zinc, glicinato de zinc, citrato de zinc de sodio y pirofosfato de estaño, extracto de sanguinarina, metronidazol, compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de cetilpiridinio; bis-guanidas, tales como digluconato de clorhexidina, hexetidina, octenidina, alexidina, y compuestos bisfenólicos halogenados, tales como 2,2' metilénbis-(4-cloro-6-bromofenol);
- agentes anti-inflamatorios, tales como ibuprofeno, flurbiprofeno, aspirina, indometacina, etc;
- agentes anticaries, tales como trimetafosfato de sodio y caseína;
- tampones de placa tales como urea, lactato de calcio, glicerofosfato de calcio y poliácridatos de estroncio;
- vitaminas, tales como vitaminas A, C y E;

25

- extractos de plantas;
- agentes desensibilizantes, por ejemplo, citrato de potasio, cloruro de potasio, tartrato de potasio, bicarbonato de potasio, oxalato de potasio, nitrato de potasio y sales de estroncio;
- agentes anti-cálculos, por ejemplo, pirofosfatos de metales alcalinos, polímeros que contienen hipofosfito, fosfocitratos y fosfonatos orgánicos, etc.;

30

- biomoléculas, por ejemplo, bacteriocinas, anticuerpos, enzimas, etc.;
- sabores, por ejemplo aceites de menta y hierbabuena;
- materiales proteínicos, tales como colágeno;
- conservantes;
- agentes opacificantes;

35

- agentes colorantes;
- agentes reguladores del pH;
- agentes edulcorantes;
- portadores farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, almidón, sacarosa, agua o sistemas agua/alcohol, etc.;
- tensoactivos, tales como tensoactivos aniónicos, no iónicos, catiónicos y zwitteriónicos o anfóteros;

40

- materiales abrasivos particulados, tales como sílices, alúminas, carbonatos de calcio, fosfatos dicálcicos, pirofosfatos de calcio, hidroxapatitas, trimetafosfatos, hexametafosfatos insolubles, etc., incluyendo materiales abrasivos particulados aglomerados, normalmente, en cantidades entre el 3 y el 60% en peso de la composición para el cuidado bucal.

- humectantes, tales como glicerol, sorbitol, propilenglicol, xilitol, lactitol, etc.;
- aglutinantes y espesantes, tales como carboximetilcelulosa de sodio, goma xantana, goma arábica, etc., así como polímeros sintéticos, tales como poliacrilatos y polímeros de carboxivinilo, tales como Carbopol®;
- 5     • pueden incluirse también compuestos poliméricos que pueden mejorar el suministro de ingredientes activos, tales como agentes antimicrobianos. Los ejemplos de dichos polímeros son copolímeros de polivinilmetiléter con anhídrido maleico y otros polímeros similares de mejora de suministro, por ejemplo, los descritos en el documento DE-A-3.942.643 (Colgate);
- tampones y sales para tamponar el pH y la fuerza iónica de la composición para el cuidado bucal, y
- 10    • otros ingredientes opcionales que pueden ser incluidos son, por ejemplo, agentes blanqueantes, tales como compuestos peroxi, por ejemplo, peroxidifosfato de potasio, sistemas efervescentes, tales como sistemas bicarbonato de sodio/ácido cítrico, sistemas de cambio de color, etc.

### Resumen de las figuras

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

**Fig. 2.** Imagen SEM de una vista en sección transversal de un diente tratado. Se ha formado una capa delgada de 5 micrómetros de espesor (área derecha brillante) en el esmalte dental original (zona izquierda).

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

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

**Fig. 5a.** Imagen SEM de una superficie dental antes de la "corrosión" con ácido fosfórico.

**Fig. 5b.** Imagen SEM de una superficie dental después de la corrosión con ácido fosfórico.

**Fig. 6a.** Espectro Raman de una superficie dental corroída con ácido fosfórico.

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

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención sin limitar la invención a los mismos. Mientras no se indique lo contrario, los porcentajes y partes son en peso. Los ejemplos según la invención se indican mediante números y los ejemplos comparativos se indican mediante letras.

### 30     Ejemplos

#### Etapa I - Preparación de composiciones de gel que comprenden MCS

35     Se formaron suspensiones homogéneas de MCS en polvo fino (Ca:Si = 1:2) en agua destilada, en un intervalo de concentraciones de aproximadamente el 0,5% al 5%, tal como se indica en la Tabla 1, usando ultra sonicación. A continuación, se añadieron partículas de gel de alginato de sodio, con agitación vigorosa. Después de aproximadamente 5 a 15 minutos, se obtuvieron suspensiones de gel blancas y uniformes. Se midió el pH de las suspensiones de gel y estos valores se indican también en la Tabla 1.

Tabla 1: "Primeras" composiciones

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

5 Se prepararon composiciones adicionales, tal como se ha descrito anteriormente, con el alginato de sodio presente en 1 g, 1,5 g y 3 g. Se encontró que la viscosidad de la composición resultante era una función del nivel de alginato, siendo mayor a niveles más altos de alginato.

#### Etapa II - Aplicación de las composiciones de gel que comprenden MCS

10 Dientes humanos extraídos fueron limpiados con alcohol al 75% y fueron cepillados usando pasta de dientes para eliminar bacterias y suciedad de la superficie. La composición indicada con el número de referencia 4 en la Tabla 1 fue pintada uniformemente sobre los dientes, a un nivel de 1,0 g por cada seis dientes. A continuación, los dientes fueron sumergidos en saliva humana a 37°C. Después de ocho horas, el gel fue lavado con agua corriente y los dientes fueron sumergidos de nuevo en la saliva a 37°C durante el resto del día. Este tratamiento fue continuado durante dos semanas.

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

15 La morfología de la superficie de los dientes fue investigada mediante 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 era lisa y después del tratamiento han crecido ciertas estructuras cristalinas nuevas desde la superficie lisa original. Con un aumento de 10.000, pueden observarse claramente diminutas estructuras cristalinas, que miden aproximadamente 100 nm.

20 Para cuantificar la cantidad de hidroxiapatita recién formada, las muestras dentales antes y después del tratamiento fueron seccionadas y pulidas antes de ser examinadas mediante SEM. El resultado se muestra en la Figura 2. Puede observarse claramente que se ha formado una delgada capa de recubrimiento en la parte superior del esmalte original. El espesor de la capa varía de 2 a 10 micrómetros, pero parece tener una relación positiva con la rugosidad de la superficie dental. De esta manera, parecería que el tratamiento va dirigido a los dientes con mayor necesidad de reparación.

25 La naturaleza química del nuevo material cristalino producido mediante el tratamiento fue investigada mediante análisis EDX elemental (véase la Figura 3) y espectroscopía Raman (véase la Figura 4). La Figura 3 muestra que el contenido de calcio y fósforo en la hidroxiapatita recién formada es muy similar al de la original debajo del esmalte dental. La Figura 4 indica que la naturaleza química del fosfato presente en la hidroxiapatita recién formada es esencialmente la misma que la de los dientes no tratados, lo que sugiere fuertemente que sólo se ha añadido hidroxiapatita "natural" a los dientes.

#### Ensayo de dureza con nano-muestras

30 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 cuando se muerden y se comen alimentos. Se desea que el esmalte tenga un alto nivel de dureza mecánica.

35 Usando los mismos procedimientos que los descritos en la "Etapa II" (véase más adelante), las muestras dentales humanas fueron limpiadas primero y, a continuación, fueron tratadas con la Composición 5 y saliva que contiene fosfato, diariamente, durante dos semanas. En esta ocasión, sin embargo, se introdujo una etapa adicional: después de una inmersión de ocho horas de los dientes pintados en la saliva, los dientes fueron cepillados durante un minuto con una pasta de dientes que contenía tiza. A continuación, fueron sumergidos de nuevo en saliva, tal como en el procedimiento de la "Etapa II", descrito anteriormente.

40 Se usó instrumentación de nano-muestras del estado de la técnica para medir la dureza de la delgada película de la película de hidroxiapatita recién depositada en la superficie de los dientes. Tres muestras dentales tratadas fueron medidas, y en cada muestra, se realizaron nueve muescas. Tal como se muestra en la Tabla 3, la dureza de la capa remineralizada está en el intervalo de 5,4 y 5,7 GPa. Esta es muy parecida a la dureza de la superficie del esmalte original, mostrada también en la Tabla 3. Otro parámetro mecánico importante es el módulo de Young, un valor básico para la



elasticidad de un material. Cuanto más alto sea el valor, más rígido es el material. Es deseable que la capa de remineralización sea similar al esmalte natural. A partir de los resultados indicados en la Tabla 3, es evidente que la película remineralizada tiene propiedades mecánicas similares a las del esmalte original.

Tabla 3: Propiedades mecánicas de los 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 la formación de una nueva capa de esmalte	5,4-5,7	111-121

5

#### Regeneración de los dientes dañados

Para imitar la desmineralización de los dientes por muchos tipos de zumo de fruta ácida, los dientes humanos fueron corroídos usando ácido fosfórico al 37% en peso, durante un minuto. Las imágenes de los dientes originales y los dientes corroídos con ácido fosfórico fueron tomadas mediante SEM. La Fig. 5a representa una superficie dental antes de la corrosión y la Fig. 5b representa una superficie dental después de la corrosión. Mediante el tratamiento con la Composición 5 (descrita más adelante) y saliva que contiene fosfato, en la manera descrita anteriormente, se encontró que era posible curar la corrosión causada por el ácido fosfórico en una semana.

10

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

15

Se encontró que las muestras tratadas habían hecho crecer una nueva capa de un espesor considerable. La capa recién formada fue caracterizada mediante espectroscopía Raman. La Fig. 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 2 indica la posición de los picos principales antes y después del tratamiento. Hay un pico a  $961,42 \text{ cm}^{-1}$  que corresponde a la banda de fosfato principal. La muestra después del tratamiento proporcionó un espectro Raman esencialmente idéntico al de la muestra antes del tratamiento, incluyendo la localización de la banda de fosfato a  $961,42 \text{ cm}^{-1}$ . Esto implica que el material añadido es idéntico al que estaba presente originalmente, y es un resultado algo sorprendente.

20

Tabla 2: Posiciones de los picos Raman del esmalte dental humano antes y después del tratamiento

Banda	Posición antes del tratamiento	Posición después del tratamiento
$V_1 \text{ PO}_4^{3-}$	961	961
$V_2 \text{ PO}_4^{3-}$	445	444
$V_3 \text{ PO}_4^{3-}$	1.072	1.069
$V_4 \text{ PO}_4^{3-}$	579	579

25 Las bandas Raman  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_3$  y  $V_4$  son características de la cristalinidad/perfección de la red cristalina de apatita.

#### Ejemplo 6: Producto de gel de doble fase

Se preparó un producto que comprendía dos composiciones de gel: Gel I y Gel II. Los detalles se proporcionan en la Tabla 4. Un polvo de MSC, tal como se ha descrito más adelante en la "Etapa I", fue incorporado en el Gel I mediante el procedimiento divulgado en la "Etapa I". El Gel II fue preparado añadiendo alginato de sodio a una solución de tampón fosfato y fluoruro de sodio.

30

Tabla 4: Producto de gel de doble fase

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

5 El producto fue aplicado mezclando pesos iguales de Gel I y Gel II y aplicando la mezcla (2 g de peso total) sobre seis dientes, usando un bastoncillo de algodón. Los dientes tratados fueron sumergidos en saliva humana (15 ml) durante una hora, a 37°C, con agitación suave. Después de este tiempo, los dientes fueron enjuagados y limpiados usando un bastoncillo de algodón para eliminar cualquier gel restante. A continuación, fueron colocados en saliva fresca durante dos horas adicionales. Este procedimiento se repitió dos veces al día durante dos semanas, proporcionando un total de 28 tratamientos.

10 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) fue aplicado a una cinta adhesiva de plástico. A continuación, la cinta fue envuelta alrededor de cada diente y los dientes envueltos fueron sumergidos en saliva durante ocho horas. La dosis aplicada fue de 2 g de la mezcla de Gel I y Gel II para 6 dientes. Después de este tiempo, los dientes fueron enjuagados con agua y, a continuación, fueron colocados en saliva fresca. Este procedimiento fue repetido durante dos semanas, incluyendo un cepillado de los dientes cada día, para simular el uso de la vida real.

15 Los efectos de los tratamientos anteriores con el Ejemplo 6, con respecto al blanqueamiento de los dientes, fueron investigados junto con un tratamiento de "control" que implica un cepillado de dientes (una vez al día) y tratamiento solamente con saliva.

20 El efecto blanqueante fue medido usando un cromómetro Minolta CR-321 (abertura de 3 mm, 45/0) para medir cuantitativamente el valor L\* y b\* de cada diente, antes y después del tratamiento. El valor L\* representa la intensidad total de la luz que es reflejada desde la superficie ensayada y el valor b\* representa la contribución de la luz de color amarillo-azul. El blanqueamiento dental se indica mediante un aumento en la intensidad de luz reflejada (L\*) y una disminución de la "amarillez" (b\*). Los resultados se muestran en la Tabla 5. Los cambios de color promediados después de dos semanas de tratamiento se expresan como  $\Delta L^*$  y  $\Delta b^*$ . Se observaron buenos efectos blanqueantes con ambos tratamientos según la invención.

25 Tabla 5: Efecto blanqueante después del tratamiento con el Ejemplo 6

	Aplicación	$\Delta L^*$	$\Delta b^*$
Tratamientos	Pintado	1,88	-1,08
	Cinta	4,99	-2,24
Control	Solo saliva	0,57	-0,91

Ejemplos 7-9: Productos de pasta de dientes de doble fase

Tabla 6: Detalles de la composición

Componente	Primera Composición				Segunda Composición
	7	8	9	A	
Silicato de calcio	30	20	10	-	-
Tiza natural, molida en grano fino	10	20	30	40	-
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	-	-	-	-	6,4
Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	-	-	-	-	7,6
Sorbitol (70% acu.)	20	20	20	20	64

(Cont.)

PEG 1500	-	-	-	-	2
Sílice abrasiva	-	-	-	-	9
Sílice espesante	-	-	-	-	4,8
Lauril sulfato de sodio	13,5	13,5	13,5	13,5	-
Carboximetilcelulosa de sodio	0,2	0,2	0,2	0,2	0,5
Sabor	1	1	1	1	1
Sacarina	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Agua y elementos secundarios*	25	25	25	25	4,4
* 0,25% de nitrato de potasio, 0,05% formaldehído, y 0,15% triclosán 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 fueron usados para tratar bloques de esmalte dental pulido. El tratamiento implicó un cepillado con una suspensión de la pasta de dientes de doble fase en agua (1 parte de pasta de dientes a 2 partes de agua) durante 3 minutos, seguido por incubación de los bloques en saliva durante 2 horas a 37°C. Este procedimiento se realizó dos veces al día durante un período de cuatro semanas. Una pasta de dientes "blanqueante" convencional fue usada como control, al igual que el agua.

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

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

Tabla 7: Resultados de blanqueamiento después del uso de los productos de pasta de dientes de doble fase

Ejemplo usado	ΔL*	ΔW*
7	2,32	1,91
A	1,21	1,09
Control de pasta de dientes	0,73	0,36
Control de agua	0,56	0,21

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

Se encontró que el valor L\* en el uso del Ejemplo 7 incrementaba con el tiempo. Este resultado es ilustrado mediante las cifras en 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 También se investigó el efecto de los tratamientos sobre la dureza de los bloques de esmalte dental pulido. Esto se hizo midiendo la dureza Knoop, usando una máquina de ensayo de dureza HM-122 (de Mitutoyo, Japón). Se midieron 10 muestras para cada tratamiento y se realizaron 5 muescas para cada muestra. Los resultados mostrados en la Tabla 9 ilustran que los Ejemplos 8 y 9 condujeron a un aumento considerable ( $p < 0,05$ ) en la dureza del esmalte.

Tabla 9: Resultados de dureza después del uso de productos de pasta de dientes de doble fase

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

10 También se investigó el efecto de los tratamientos sobre la rugosidad de los bloques de esmalte dental pulido. Esto se realizó usando un perfilómetro de superficie (SV2000 de Mitutoyo, Japón). Se midieron 10 muestras para cada tratamiento. Los resultados mostrados en la Tabla 10 ilustran que los Ejemplos 8 y 9 condujeron a una disminución considerable en la rugosidad del esmalte, es decir, un aumento considerable en la suavidad y brillo.

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

Ejemplo usado	Cambio en la dureza (%)
8	-10,9
9	-10,2
A	+5,2
Pasta de dientes de control	+20
Agua de control	-2,2

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

Tabla 11: Resultados de blanqueamiento en dientes enteros

Ejemplo usado	$\Delta L^*$	$\Delta b^*$	$\Delta W^*$
7	1,76	-0,77	1,88
Pasta de dientes de control	0,20	-0,28	0,26

Ejemplo 10: Producto de pasta de dientes de doble fase

Las dos composiciones detalladas en la Tabla 12 están destinadas para su uso en una relación 1:1 en peso. Estas composiciones son adecuadas para su extrusión como fases/composiciones independientes desde el interior del mismo compartimiento del mismo tubo, por ejemplo, con la primera composición formando un núcleo y la segunda composición formando una vaina circundante. La cantidad de agua en las composiciones de este Ejemplo es particularmente baja.

5

Tabla 12: Pasta de dientes de doble fase para extrusión de contacto

Componente	Primera Composición	Segunda Composición
Silicato de calcio	20	-
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	-	10
Sorbitol (70% acu.)	48	61
PEG 1500	2	2
Sílice abrasiva	9	9
Sílice espesante	8,5	7,5
Lauril sulfato de sodio	6,6	6,6
Carboximetilcelulosa de sodio	0,6	0,6
Sabor	1,3	1,3
Sacarina	0,2	0,2
Agua y elementos secundarios*	3,8	1,8
* 2 ppm de pigmento azul en la "Primera Composición"		

Ejemplo 11: Producto de pasta de dientes de doble fase

Las dos composiciones ("Primera" y "Segunda") detalladas en la Tabla 13 están destinadas para su uso en una relación de 1:1 en peso.

10

Tabla 13

Componente	Primera Composición	Segunda Composición
Silicato de calcio	20	-
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	-	10
Sorbitol (70% acu.)	60	60
PEG 1500	2	2
Sílice abrasiva	2	8
Sílice espesante	8	6
Lauril sulfato de sodio	3	3
Carboximetilcelulosa de sodio	0,4	0,8
Sabor	1	-

ES 2 378 282 T3

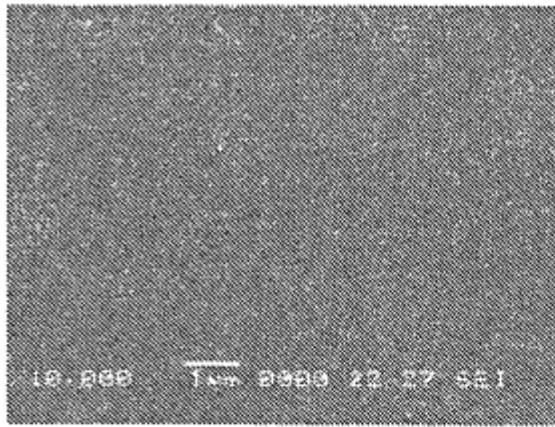
(Cont.)

Sacarina	0,1	0,1
Dióxido de titanio	-	5
Agua	3,5	5,1

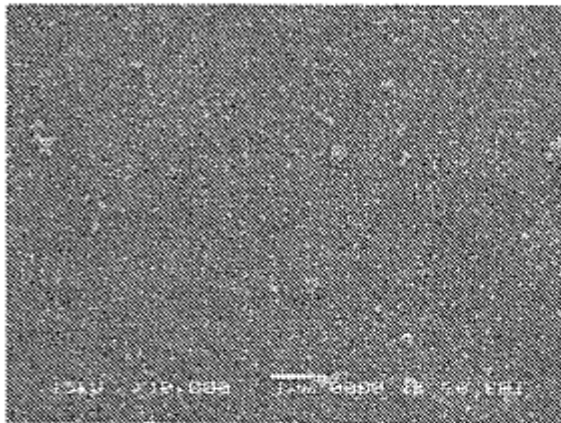
**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Producto para el cuidado bucal que comprende una primera composición que comprende una sal de calcio insoluble que tiene una solubilidad en agua menor de 0,01 mol/L a las temperaturas que se encuentran en la cavidad oral, que no es una sal de fosfato de calcio, una segunda composición independiente que comprende una fuente de iones fosfato, y unos medios para suministrar cada una de las composiciones a la superficie de los dientes, en el que la sal de calcio insoluble es un silicato de calcio.
2. Producto para el cuidado bucal según la reivindicación 1, en el que el silicato de calcio tiene una relación Ca:Si de 1:3 a 3:1.
- 10 3. Producto para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal de calcio insoluble es un biomaterial.
4. Producto para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal de calcio insoluble es mesoporosa.
5. Producto para el cuidado bucal según la reivindicación 4, en el que la sal de calcio mesoporosa tiene, preferentemente, un tamaño medio de poro (diámetro) de 0,4 a 4 nm.
- 15 6. Producto para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal de calcio insoluble está presente en la primera composición de 5 a 20% en peso de dicha composición.
7. Producto para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la primera composición comprende menos del 0,1% en peso de iones fosfato.
- 20 8. Producto para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la primera composición tiene un pH de 8,5 a 10.
9. Productos para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la fuente de iones fosfato es una sal soluble en agua.
10. Producto para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que una o más de las composiciones es aplicada como un tratamiento de gel.
- 25 11. Producto para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los medios de suministro implican un tubo doble que tiene un primer compartimento para la primera composición y un segundo compartimento, independiente, para la segunda composición.
12. Producto para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los medios de suministro implican una cinta, en particular, una cinta adhesiva, sobre la cual una o, preferentemente ambas, de las composiciones son aplicadas antes de que la tira sea colocada en contacto con los dientes.
- 30 13. Producto para el cuidado bucal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que los medios de suministro implican un único tubo que tiene la primera composición y la segunda composición presentes como composiciones independientes en el interior del mismo tubo.
14. Producto para el cuidado bucal según la reivindicación 13, en el que la cantidad de agua en el interior de cada una de las composiciones es menor del 30% en peso.
- 35 15. Producto para el cuidado bucal según la reivindicación 14, 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.
16. Procedimiento cosmético de remineralización y/o blanqueamiento de dientes, que comprende las etapas de tratar los dientes con una primera composición que comprende una sal de calcio insoluble que tiene una solubilidad en agua menor de 0,01 mol/L a temperaturas que se encuentran en la cavidad oral, que no es una sal de fosfato de calcio, y una segunda composición independiente que comprende una fuente de iones fosfato, en el que la sal de calcio insoluble es un silicato de calcio.
- 40 17. Producto que comprende una primera composición que comprende una sal de calcio insoluble que tiene una solubilidad en agua de menos de 0,01 mol/L a las temperaturas que se encuentran en la cavidad oral, que no es una sal de fosfato de calcio, en combinación con una segunda composición independiente que comprende una fuente de iones fosfato para su uso como un medicamento, en el que la sal de calcio insoluble es un silicato de calcio.
- 45

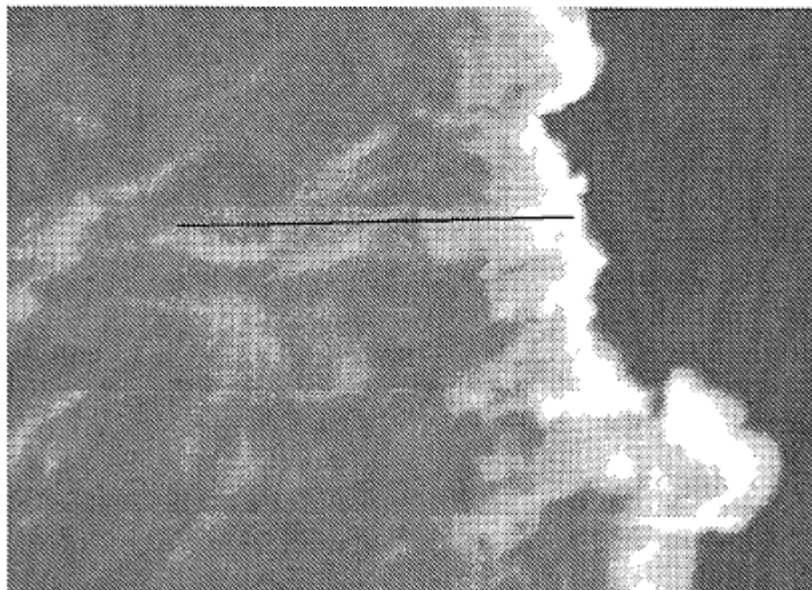
**Figura 1** (a)



**Figura 1** (b)

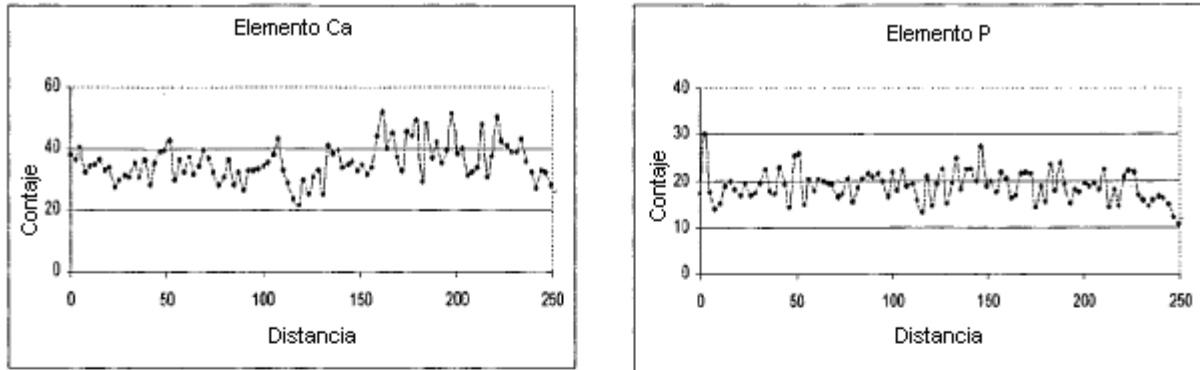


**Figura 2**

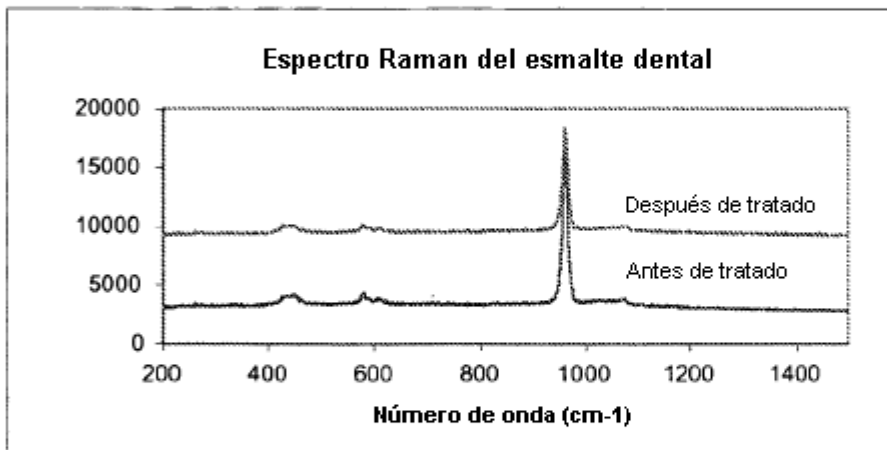




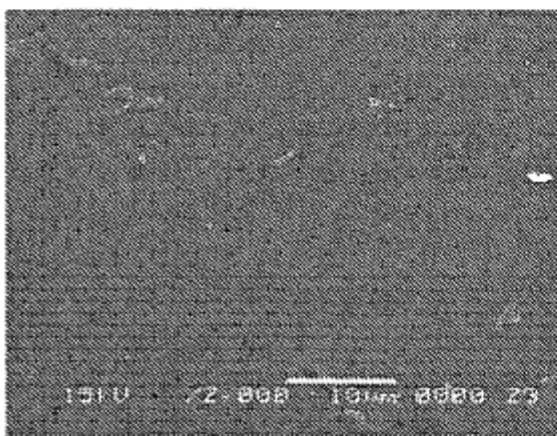
**Figura 3**



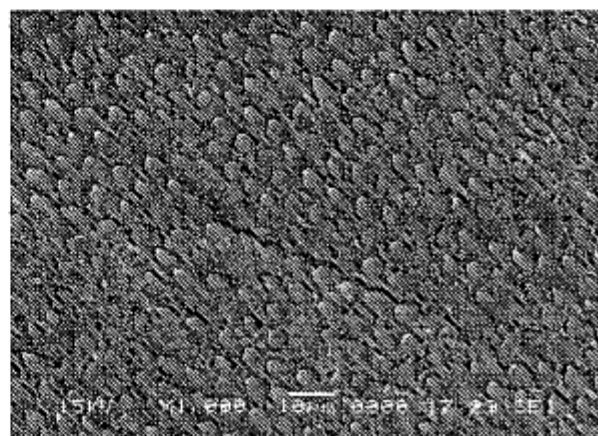
**Figura 4**



**Figura 5(a)**



**Figura 5(b)**



**Figuras 6(a) y 6(b)**

5

