

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 396**

51 Int. Cl.:

A61K 8/24 (2006.01)

A61K 8/64 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2006 E 06752630 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 1901702**

54 Título: **Complejos iónicos**

30 Prioridad:

24.06.2005 US 694019 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.03.2015

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF MELBOURNE (100.0%)
GRATTAN STREET
PARKVILLE, VICTORIA 3052, AU**

72 Inventor/es:

REYNOLDS, ERIC CHARLES

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 530 396 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

Complejos iónicos

- 5 La presente invención se refiere a complejos supercargados de fosfato de calcio amorfo y/o fluoruro y fosfato de calcio amorfo estabilizados por fosfopéptidos/fosfoproteínas. Estos complejos supercargados tienen propiedades anticariogénicas útiles para proteger los dientes y estructuras óseas ya que remineralizan (reparan) las etapas tempranas de la caries dental, así como otras aplicaciones dentales/médicas (Incluyendo antisarro, antierosión/corrosión y antihipersensibilidad dentinaria). Se proporcionan también procedimientos de preparación de los complejos supercargados de la invención y el uso de los mismos en el tratamiento o prevención de caries dental, sarro dental, erosión/corrosión dental e hipersensibilidad dental.

Antecedentes

- 15 A caries dental se inicia por la desmineralización del tejido duro de los dientes habitualmente por ácidos orgánicos producidos por la fermentación del azúcar dietético por bacterias odontopatogénicas de la placa dental. La caries dental sigue siendo un importante problema de salud pública. Adicionalmente, las superficies dentales restauradas pueden ser susceptibles de caries dental adicional alrededor de los márgenes de la restauración. Aunque la prevalencia de la caries dental ha disminuido por el uso de fluoruro en la mayoría de países desarrollados, la enfermedad sigue siendo un importante problema de salud pública. La erosión/corrosión dental es la pérdida de mineral dental por ácidos dietéticos o regurgitados. La hipersensibilidad dental es debida a túbulos dentinales expuestos por la pérdida de la capa mineralizada protectora, el cemento, y el sarro dental es la acumulación indeseada de minerales de fosfato de calcio sobre la superficie dental. Todas estas afecciones, caries dental, erosión/corrosión dental, hipersensibilidad dental y sarro dental, son por lo tanto desequilibrios en el nivel de fosfatos de calcio. Caries dental, erosión/corrosión dental e hipersensibilidad dental pueden tratarse con fosfato de calcio amorfo estabilizado (FCA), proporcionando iones de calcio y fosfato biodisponibles para reemplazar al mineral de fosfato de calcio perdido. El FCA estabilizado puede unirse también a la superficie de sarro dental y prevenir una acumulación adicional. El FCA estabilizado y fluoruro y fosfato de calcio amorfo estabilizado (FFCA) pueden desempeñar por lo tanto un papel importante en la prevención y el tratamiento de enfermedades orales y otras afecciones médicas.

- La caseína está presente en la leche en forma de micelas, que se cree que son partículas aproximadamente esféricas con un radio de aproximadamente 10 nm dispersadas en una fase continua de agua, sal, lactosa y proteínas de suero. Las micelas de caseína sirven como portador de fosfato de calcio, proporcionando una fuente biodisponible de iones de calcio y fosfato para la formación de huesos y dientes. La capacidad de las micelas de caseína de mantener los iones de calcio y fosfato en un estado soluble y biodisponible se retiene por los péptidos multifosforilados trípticos de las caseínas conocidos como fosfopéptidos de caseína (FPC). EL documento WO 98/40406 describe complejos de fosfopéptidos de caseína-fosfato de calcio amorfo (FPC-FCA) y complejos de fluoruro y fosfato de calcio amorfos estabilizados con FPC (FPC-FFCA) que se han producido a pH alcalino. Se ha mostrado que dichos complejos previenen la desmineralización del esmalte y promueven la remineralización de las lesiones subsuperficiales del esmalte en modelos *in situ* de caries en animales y seres humanos.

- Los fosfopéptidos que son activos en la formación de complejos lo son tanto si son parte de una proteína de caseína completa como si no. Los fosfopéptidos de caseína activos (FPC) formados por digestión tríptica se han especificado en la patente de EE.UU. nº 5.015.628 e incluyen péptidos Bos α_{s1} -caseína X-5P (f59-79) [1], Bos β -caseína X-4P (f1-25) [2], Bos α_{s2} -caseína X-4P (f46-70) [3] y Bos α_{s2} -caseína X-4P (f1-21) [4] como sigue:

[1] Gln⁵⁹-Met-Glu-Ala-Glu-Ser(P)-Ile-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ile-Val-Pro-Asn-Ser(P)-Val-Glu-Gln-Lys⁷⁹
 α_{s1} (59-79)

[2] Arg¹-Glu-Leu-Glu-Glu-Leu-Asn-Val-Pro-Gly-Glu-Ile-Val-Glu-Ser(P)-Leu-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser-Ile-Thr-Arg²⁵ β (1-25)

[3] Asn⁴⁶-Ala-Asn-Glu-Glu-Glu-Tyr-Ser-Ile-Gly-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser(P)-Ala-Glu-Val-Ala-Thr-Glu-Glu-Val-Lys⁷⁰ α_{s2} (46-70)

[4] Lys¹-Asn-Thr-Met-Glu-His-Val-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser-Ile-Ile-Ser(P)-Gln-Glu-Thr-Tyr-Lys²¹
 α_{s2} (1-21)

- 50 Otros fosfopéptidos de caseína que tienen actividad para ayudar a la estabilización de complejos de fosfato de calcio amorfo supercargados son aquellos péptidos que contienen las secuencias Ser(P)-Xaa-Glu/Ser(P), en las que Ser(P) representa un residuo de fosfoserilo. Por lo tanto, los fosfopéptidos/fosfoproteínas activos en la estabilización de complejos de fosfato de calcio amorfo y fluoruro y fosfato de calcio amorfo supercargados son aquellos que

contienen la secuencia -A-B-C-, en la que A es un fosfoaminoácido, preferiblemente fosfoserina; B es cualquier aminoácido que incluya un fosfoaminoácido y C es uno de glutamato, aspartato o un fosfoaminoácido.

5 El fosfato de calcio amorfo estabilizado por fosfopéptidos de caseína como se describe en el documento WO 98/40406 está disponible comercialmente en un producto comercializado como Recaldent™ proporcionado por Recaldent Pty Ltd, Victoria, Australia. Sin embargo, sería deseable que estuviera disponible para tratamientos una forma aún más eficaz de fosfato de calcio amorfo estabilizado por fosfopéptidos de caseína. Adicionalmente, cuando se disuelve Recaldent™ en un portador tal como agua destilada, existe una inevitable fuga de iones al agua circundante, formando un equilibrio. Esto reducirá, en algunos casos, el fosfato de calcio suministrable por la
10 composición, tal como para tratamiento.

Sumario de la invención

15 En un aspecto, la presente invención proporciona un complejo de fosfato de calcio amorfo (FCA) o fluoruro y fosfato de calcio amorfo (FFCA) estabilizado por fosfopéptido o fosfoproteína (PP) "supercargado" que tiene un contenido de ión calcio de 30 mol por mol de PP. El complejo puede formarse a cualquier pH (p.ej. 3-10). Preferiblemente, el fosfopéptido incluye la secuencia -A-B-C-, en la que A es un fosfoaminoácido, preferiblemente fosfoserina, B es cualquier aminoácido, incluyendo un fosfoaminoácido, y C es ácido glutámico, ácido aspártico o un fosfoaminoácido. El fosfoaminoácido puede ser fosfoserina. El PP se supercarga con iones de calcio y fosfato. Los iones de calcio
20 pueden estar en el intervalo de 30-1000 mol de Ca por mol de PP, o en el intervalo de 30-100 o 30-50 mol de Ca por mol de PP. En otra realización, el mol de Ca por mol de PP es al menos 30, 35, 40, 45 o 50. Los iones de fosfato estarán típicamente presentes a una relación con los iones de calcio (Ca:P) de 1,5-1,8:1. En una realización, la relación es de aproximadamente 1,58:1.

25 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un complejo de fosfato de calcio amorfo o fluoruro y fosfato de calcio amorfo estabilizado por fosfopéptido o fosfoproteína (PP) que tiene un contenido de ión de calcio mayor de aproximadamente 30 mol de calcio por mol de PP.

30 En una realización preferida, el contenido de ión de calcio está en el intervalo de aproximadamente 30 a 100 mol de calcio por mol de PP. Más preferiblemente, el contenido de ión de calcio está en el intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 mol de calcio por mol de PP.

35 La presente invención se refiere adicionalmente a una formulación acuosa del complejo de FCA o FFCA estabilizado por PP descrito anteriormente.

Se entenderá también que el término "comprende" (o sus variantes gramaticales) como se usa en esta memoria descriptiva es equivalente al término "incluye", puede usarse intercambiamente y no debería tomarse como excluyente de la presencia de otros elementos o rasgos.

40 Sorprendentemente, la actividad de fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio amorfo (FPC-FCA), como se produce usando el procedimiento descrito en el documento WO 98/40406, en la remineralización (reparación) de las lesiones subsuperficiales de esmalte (etapas tempranas de caries dental) puede aumentar sustancialmente supercargando fosfopéptidos de caseína con iones de calcio y fosfato más allá de la cantidad que se esperaría que fuera posible. El calcio puede estar en forma de CaHPO_4 o lactato de calcio e hidrogenofosfato de sodio o cualquier otra forma
45 adecuada de sal de calcio o sal de fosfato.

50 El PP de los complejos de la presente invención puede ser un fosfopéptido de caseína (FPC), que puede ser caseína intacta o un fragmento de caseína. El complejo de FPC-fosfato de calcio amorfo formado puede ser un complejo coloidal, en el que las partículas del núcleo agregan formando grandes (p.ej. 100 nm) partículas coloidales suspendidas en agua.

55 El PP puede ser de cualquier fuente, puede estar presente en el contexto de un polipéptido mayor, incluyendo un polipéptido de caseína completo, o puede aislarse por digestión trípica o química (p.ej. hidrólisis alcalina) de caseína u otra proteína rica en fosfoaminoácidos tal como fosvitina, o mediante síntesis química o recombinante, a condición de que comprenda la secuencia -A-B-C-. La secuencia que flanquea esta secuencia central puede ser cualquier secuencia. Sin embargo, se prefieren aquellas secuencias flanqueantes en α_{s1} (59-79) [1], β (1-25) [2], α_{s2} (46-70) [3] y α_{s2} (1-21) [4]. Las secuencias flanqueantes pueden modificarse opcionalmente mediante delección, adición o sustitución conservativa de uno o más residuos. La composición y secuencias aminoacídicas de la región
60 flanqueante no son críticas, aunque las regiones flanqueantes preferidas parecen contribuir a que la acción estructural del motivo mantenga la conformación del péptido de modo que todos los grupos fosforilo y carboxilo puedan interactuar con iones de calcio.

65 En una realización preferida, el PP se selecciona del grupo consistente en α_{s1} (59-79) [1], β (1-25) [2], α_{s2} (46-70) [3] y α_{s2} (1-21) [4].

En una realización preferida, al menos un 40 % en peso del PP en el FCA o FFCA estabilizado por PP es una mezcla de proteínas o fragmentos de proteína que son o contienen uno o más de los péptidos [1] a [4] anteriores. Preferiblemente, al menos un 60 %, más preferiblemente al menos un 70 %, en peso del PP en el FCA o FFCA estabilizado por PP es una mezcla de proteínas o fragmentos de proteína que son o contienen los péptidos [1] a [4].

Se cree que el fosfopéptido estabiliza el calcio, fosfato (y fluoruro) supercargados, produciendo una solución metaestable. Se cree que esta unión inhibe el crecimiento de FCA o FFCA a un tamaño que inicie la nucleación y precipitación de fosfato de calcio. De este modo, el calcio y otros iones tales como iones de fluoruro pueden localizarse, por ejemplo, en la superficie de un diente para prevenir la desmineralización y prevenir o reducir la formación de caries dental.

Por tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona un complejo de FFCA supercargado estable o un complejo de FCA supercargado estable como se describe anteriormente, actuando dicho complejo como vehículo de suministro que colocaliza iones incluyendo, pero sin limitación, iones de calcio, fluoruro y fosfato, en un sitio diana. En una realización preferida, el complejo está en una forma amorfa de liberación lenta que produce una eficacia anticaries superior. El sitio diana es preferiblemente dientes o hueso.

En un aspecto adicional, la invención proporciona también un procedimiento de producción de un complejo de FCA o FFCA supercargado estable como se describe anteriormente, que comprende las etapas de:

- (i) obtención de soluciones que comprenden calcio, fosfato inorgánico y fluoruro (opcional); y
- (ii) mezclado de (i) con una solución que comprende PP-FCA.

En una realización preferida, el PP es fosfopéptido de caseína (FPC).

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento para aumentar el contenido de ión de calcio (y fosfato) como FCA/FFCA de un FCA y/o FFCA estabilizado por PP que incluye las etapas de:

- (i) obtención de soluciones que comprenden calcio, fosfato inorgánico y fluoruro (opcional); y
- (ii) mezclado de (i) con una solución que comprende PP-FCA y/o PP-FFCA;

o

- (i) obtención de polvos que contienen calcio, p.ej. CaHPO_4 , lactato de calcio, etc. y
- (ii) mezclado de (i) con un polvo de PP-FCA y/o PP-FFCA.

Se ha encontrado que aumentar la carga de fosfato de calcio de complejos de PP-FCA en el producto comercial conocido como Recaldent™ puede dar como resultado una preparación de mayor viscosidad que la adecuada para una aplicación particular. En consecuencia, es útil para algunas aplicaciones preparar los complejos supercargados mediante combinación en seco del PP-FCA con fosfato de calcio (particularmente CaHPO_4) para incorporación posterior a una formulación, por ejemplo una formulación de cuidado oral tal como una pasta de dientes o goma de mascar.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento para producir un complejo de fosfato de calcio amorfo (FCA) y/o fluoruro y fosfato de calcio amorfo (FFCA) estabilizado por fosfopéptido o fosfoproteína (PP) que tiene un contenido de ión de calcio superior a aproximadamente 30 mol de calcio por mol de PP, que incluye las etapas de:

- (i) obtención de una solución que incluye un complejo de PP-FCA y/o PP-FFCA; y
- (ii) mezclado con iones de calcio y fosfato, manteniendo la solución a un pH de menos de 7.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una formulación de complejo de FCA y/o FFCA estabilizado por PP junto con al menos una cantidad igual en peso de fosfato de calcio, en la que el fosfato de calcio es CaHPO_4 . Preferiblemente, el fosfato de calcio (p.ej. CaHPO_4) se combina en seco con el complejo de FCA y/o FFCA estabilizado por PP. En una realización preferida, la relación de complejo de PP-FCA y/o PP-FFCA:fosfato de calcio es de aproximadamente 1:1-50, más preferiblemente de aproximadamente 1:1-25, más preferiblemente de aproximadamente 1:5-15. En una realización, la relación de complejo de PP-FCA y/o PP-FFCA:fosfato de calcio es de aproximadamente 1:10.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición de cuidado oral que incluye una formulación de un complejo de FCA y/o FFCA estabilizado por PP con al menos una cantidad igual en peso de fosfato de calcio como se describe anteriormente.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento para producir una formulación de cuidado oral que incluye un complejo de fosfato de calcio amorfo (FCA) y/o fluoruro y fosfato de calcio amorfo

(FFCA) estabilizado por fosfopéptido o fosfoproteína (PP) que tiene un contenido de ión de calcio mayor de aproximadamente 30 mol de calcio por mol de PP cuando se usa en la cavidad oral, que incluye las etapas de:

- (i) obtener un polvo que incluye un complejo de PP-FCA y/o PP-FFCA;
- (ii) combinar en seco con una cantidad eficaz de fosfato de calcio; y
- (iii) formular la mezcla de PP-FCA y/o PP-FFCA y fosfato de calcio combinada en seco en una formulación de cuidado oral.

Preferiblemente, la forma de fosfato de calcio para combinación en seco es CaHPO_4 .

Preferiblemente, la formulación de cuidado oral se selecciona del grupo consistente en una pasta de dientes, una crema dental, una goma de mascar, una pastilla masticable, un colutorio y un polvo dental. Sin ligarse a teoría ni modo de acción alguno, se cree que el fosfopéptido "supercargado" es capaz de suministrar una concentración suficientemente alta de iones de calcio y fosfato, especialmente FCA y FFCA, según sea el caso, a pesar de la dilución inherente resultante de la incorporación de los complejos a un portador fisiológicamente aceptable y la dilución adicional, por ejemplo en saliva en aplicaciones dentales. Por tanto, mantiene la especiación iónica de los iones de calcio y fosfato. La invención está dirigida a mayores cantidades de FCA-FFCA en el sitio de suministro. Esto puede conseguirse mediante un material de partida de mayor contenido de FCA/FFCA y/o una pérdida o fuga reducida de FCA/FFCA entre la fabricación y el uso.

Estos complejos supercargados son también útiles como suplementos dietéticos en sujetos que, por cualquier razón tal como intolerancia dietética, alergia o factores religiosos o culturales, no puedan o no quieran consumir productos lácteos en una cantidad suficiente para suministrar sus requisitos de calcio dietético. Los complejos supercargados de la invención son útiles como suplementos de calcio en sujetos necesitados de estimulación del crecimiento óseo, por ejemplo sujetos que experimentan reparación de fractura, reemplazo de articulación, injertos óseos o cirugía craneofacial.

En un aspecto adicional, la presente invención es útil en un procedimiento para remineralizar dientes que comprende aplicar a los dientes un complejo supercargado como se describe anteriormente, deseablemente en un portador farmacéuticamente aceptable. El complejo puede contener fosfato de calcio, fluoruro de calcio o ambos. El procedimiento se aplica preferiblemente a un sujeto necesitado de tratamiento.

En un aspecto adicional, la presente invención es útil en un procedimiento para remineralizar una superficie o subsuperficie dental, incluyendo aplicar a la superficie o subsuperficie dental un complejo de fosfato de calcio amorfo y/o fluoruro y fosfato de calcio amorfo estabilizado por fosfopéptido o fosfoproteína (PP) que tiene un contenido de ión de calcio mayor de aproximadamente 30 mol de calcio por mol de PP.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un complejo de fosfato de calcio amorfo y/o fluoruro y fosfato de calcio amorfo estabilizado por fosfopéptido o fosfoproteína (PP) que tiene un contenido de ión de calcio mayor de aproximadamente 30 mol de calcio por mol de PP en la fabricación de un medicamento para remineralizar una superficie o subsuperficie dental.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un complejo de fosfato de calcio amorfo y/o fluoruro y fosfato de calcio amorfo estabilizado por fosfopéptido o fosfoproteína (PP) que tiene un contenido de ión de calcio mayor de aproximadamente 30 mol de calcio por mol de PP para uso en remineralizar una superficie o subsuperficie dental.

Preferiblemente, la superficie o subsuperficie dental es esmalte dental, más preferiblemente una lesión de superficie o subsuperficie del esmalte dental.

El complejo de FFCA o FCA supercargado estable puede incorporarse a o conformarse en composiciones de cuidado oral tales como pasta de dientes, colutorios o formulaciones para la boca. Este puede ayudar, por ejemplo, en la prevención y/o el tratamiento de caries dental. El complejo de FFCA o FCA supercargado (que puede comprender únicamente complejos de FPC-FCA y/o FPC-FFCA, o complejos de FPC-FCA y/o FPC-FFCA con fosfato de calcio, por ejemplo CaHPO_4) puede comprender 0,01-50 % en peso de la composición, preferiblemente 0,1-25 %, más preferiblemente 0,5-20 % y opcionalmente 0,5-10 %. Para composiciones orales, se prefiere que la cantidad de FPC-FCA y/o FPC-FFCA administrada sea de 0,01-50 % en peso, preferiblemente de 0,5-20 o 0,5-10 % en peso de la composición. En una realización particularmente preferida, la composición oral de la presente invención contiene aproximadamente 1-5 % de FPC-FCA supercargado (sFPC-FCA). La composición oral de esta invención que contiene los agentes anteriormente mencionados puede prepararse y usarse en diversas formas aplicables a la boca tales como dentífricos, incluyendo pastas de dientes, polvos dentales y dentífricos líquidos, colutorios, trociscos, gomas de mascar, pastas dentales, cremas de masaje gingival, comprimidos efervescentes, productos lácteos y otros alimentos. La composición oral según esta invención puede incluir adicionalmente ingredientes bien conocidos adicionales dependiendo del tipo y forma de la composición oral particular.

5 En ciertas formas preferidas de la invención, la composición oral puede ser de carácter sustancialmente líquido, tal como un colutorio o enjuague. En dicha preparación, el vehículo es típicamente una mezcla de agua-alcohol que incluye deseablemente un humectante como se describe a continuación. Generalmente, la relación en peso de agua a alcohol está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1. La cantidad total de mezcla de agua-alcohol en este tipo de preparación está típicamente en el intervalo de aproximadamente 70 a aproximadamente 99,9 % en peso de la preparación. El alcohol es típicamente etanol o isopropanol. Se prefiere etanol.

10 El pH de dicho líquido y las demás preparaciones de la invención está generalmente en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 10, y típicamente de aproximadamente 5,0 a 7,0. El pH puede controlarse con ácido (p.ej., ácido cítrico o ácido benzoico) o base (p.ej. hidróxido de sodio) o tamponarse (como con citrato, benzoato, carbonato o bicarbonato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de sodio, etc.).

15 En una realización, la composición oral según la presente invención tiene un pH de aproximadamente 5,5.

20 En consecuencia, en un aspecto adicional de la presente invención se proporciona una composición para remineralizar una superficie o subsuperficie dental que incluye un complejo de fosfato de calcio amorfo y/o fluoruro y fosfato de calcio amorfo estabilizado por fosfopéptido o fosfoproteína (PP) que tiene un contenido de ión de calcio mayor de aproximadamente 30 mol de calcio por mol de PP, junto con un portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición para remineralizar una superficie o subsuperficie dental que consiste esencialmente en un complejo de fosfato de calcio amorfo y/o fluoruro y fosfato de calcio amorfo estabilizado por fosfopéptido o fosfoproteína (PP) que tiene un contenido de ión de calcio mayor de aproximadamente 30 mol de calcio por mol de PP, junto con un portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 En otra realización, la composición oral según la presente invención contiene un quelante de calcio, p.ej. pirofosfato, polifosfato, citrato. EDTA, etc.

35 En otras formas deseables de esta invención, la composición oral puede ser de carácter sustancialmente sólido o pastoso, tal como un polvo de dientes, un comprimido dental o una pasta de dientes (crema dental) o dentífrico en gel. El vehículo de dichas preparaciones sólidas o pastosas contiene generalmente material de pulido dentalmente aceptable. Son ejemplos de materiales de pulido metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, fosfato de tricalcio, fosfato de calcio dihidratado, fosfato de dicalcio anhidro, pirofosfato de calcio, ortofosfato de magnesio, fosfato de trimagnesio, carbonato de calcio, alúmina hidratada, alúmina calcinada, silicato de aluminio, silicato de circonio, sílice, bentonita no hidrosolubles y mezclas de los mismos. Otros materiales de pulido adecuados incluyen resinas termoendurecibles particuladas tales como de melamina, fenólicas y de urea-formaldehído, y poliepóxidos y poliésteres reticulados. Los materiales de pulido preferidos incluyen sílice cristalina que tiene tamaños de partícula de hasta aproximadamente 5 μm , un tamaño medio de partícula de hasta aproximadamente 1,1 μm y un área superficial de hasta aproximadamente 50.000 cm^2/g , gel de sílice o sílice coloidal y aluminosilicato de metal alcalino amorfo complejo.

45 Cuando se emplean geles visualmente transparentes, son particularmente útiles los agentes de pulido de sílice coloidal, tales como aquellos complejos de aluminosilicato de metal alcalino comercializados con la marca comercial SYLOID como Syloid 72 y Syloid 74 o con la marca comercial SANTOCEL como Santocel 100, puesto que tienen índices de refracción cercanos a los índices de refracción de los sistemas de agente gelificante-líquido (incluyendo agua y/o humectante) usados comúnmente en dentífricos.

50 Muchos de los materiales de pulido denominados "no hidrosolubles" son de carácter iónico e incluyen también cantidades pequeñas de material soluble. Por tanto, puede formarse metafosfato de sodio insoluble de cualquier manera adecuada, por ejemplo como se ilustra por el "Thorpe's Dictionary of Applied Chemistry", volumen 9, 4ª edición, pág. 510-511. Las formas de metafosfato de sodio insolubles conocidas como sal de Madrell y sal de Kurrol son ejemplos adicionales de materiales adecuados. Estas sales de metafosfato exhiben solo una exigua hidrosolubilidad, y por lo tanto se hace referencia comúnmente a ellas como metafosfatos insolubles (MPI). Está presente en las mismas una cantidad minoritaria de material de fosfato soluble como impurezas, habitualmente un % bajo tal como hasta 4 % en peso. La cantidad de material fosfato soluble, que se cree que incluye un trimetafosfato de sodio soluble en el caso de metafosfato insoluble, puede reducirse o eliminarse lavando con agua si se desea. El metafosfato de metal alcalino insoluble se emplea típicamente en forma de polvo de un tamaño de partícula tal que no más de un 1 % del material sea mayor de 37 μm .

65 El material de pulido está generalmente presente en composiciones sólidas o pastosas a concentraciones en peso de aproximadamente 10 a aproximadamente 99 %. Preferiblemente, está presente en cantidades de aproximadamente 10 a aproximadamente 75 % en pasta de dientes, y de aproximadamente 70 a aproximadamente 99 % en polvo dental. En pastas de dientes, cuando el material de pulido es de naturaleza silíceo, está generalmente

presente en una cantidad de aproximadamente 10-30 % en peso. Otros materiales de pulido están típicamente presentes en una cantidad de aproximadamente 30-75 % en peso.

5 En una pasta de dientes, el vehículo líquido puede comprender agua y humectante, típicamente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 % en peso de la preparación. Glicerina, propilenglicol, sorbitol y polipropilenglicol ejemplifican humectantes/portadores adecuados. Son también ventajosas mezclas líquidas de agua, glicerina y sorbitol. En geles transparentes, en los que el índice de refracción es una consideración importante, se emplean preferiblemente aproximadamente 2,5-30 % p/p de agua, de 0 a aproximadamente 70 % p/p de glicerina y aproximadamente 20-80 % p/p de sorbitol.

10 La pasta de dientes, cremas y geles contienen típicamente un agente espesante o gelificante natural o sintético en proporciones de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 % p/p. Es un espesante sintético adecuado la hectorita sintética, una arcilla compleja de magnesio-silicato de metal alcalino coloidal disponible, por ejemplo, como Laponite (p.ej. CP, SP 2002, D) comercializada por Laporte Industries Limited. La Laponite D es aproximadamente en peso 58,00 % de SiO₂, 25,40 % de MgO, 3,05 % de Na₂O, 0,98 % de Li₂O y algo de agua y oligometales. Su densidad relativa real es de 2,53 y tiene una densidad volumétrica aparente de 1,0 g/ml a 8 % de humedad.

20 Otros espesantes adecuados incluyen musgo de Irlanda, carragenano iota, goma de tragacanto, almidón, polivinilpirrolidona, hidroxietilpropilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa (p.ej. disponible como Natrosol), carboximetilcelulosa de sodio y sílice coloidal tal como Syloid finamente molido (p.ej. 244). Pueden incluirse también agentes solubilizantes tales como polioles humectantes tales como propilenglicol, dipropilenglicol y hexilenglicol, Cellosolve tales como Cellosolve de metilo y Cellosolve de etilo, aceites y ceras vegetales que contienen al menos aproximadamente 12 carbonos en una cadena lineal, tal como aceite de oliva y vaselina y ésteres tales como acetato de amilo, acetato de etilo y benzoato de bencilo.

25 Se entenderá que, como es convencional, las preparaciones orales son para vender o distribuir de otro modo en envases marcados adecuados. Por tanto, un bote de enjuague bucal tendrá una etiqueta que lo describa, en sustancia, como un enjuague bucal o colutorio, y tendrá instrucciones para su uso; y una pasta de dientes, crema o gel estará habitualmente en un tubo plegable, típicamente de aluminio, plomo recubierto o plástico, u otro dispensador por apretamiento, bombeo o a presión para medir los contenidos que tiene una etiqueta que lo describe, en sustancia, como una pasta de dientes, gel o crema dental.

35 Los agentes tensioactivos orgánicos pueden usarse en las composiciones de la presente invención para conseguir una acción profiláctica aumentada, ayudar a conseguir una dispersión exhaustiva y completa del agente activo por toda la cavidad oral y volver las presentes composiciones más cosméticamente aceptables. El material tensioactivo orgánico es preferiblemente de naturaleza aniónica, no iónica o anfófica, y preferiblemente no interacciona con el agente activo. Se prefiere emplear como agente tensioactivo un material detergente que confiera a la composición propiedades detergentes y espumantes. Son ejemplos adecuados de tensioactivos aniónicos las sales hidrosolubles de monosulfatos de monoglicérido de ácido graso superior, tales como la sal de sodio de monoglicérido monosulfatado de ácidos grasos de aceite de coco hidrogenados, alquilsulfatos superiores tales como laurilsulfato de sodio, alquilarilsulfonatos tales como dodecilmecenosulfonato de sodio, alquilsulfoacetatos superiores, ésteres de ácidos grasos superiores de 1,2-dihidroxiopropanosulfonato y acilamidas alifáticas superiores sustancialmente saturadas de compuestos de ácido aminocarboxílico alifático inferior, tales como aquellos que tienen de 12 a 16 carbonos en el ácido graso, radicales alquilo o acilo y similares. Son ejemplos de las amidas mencionadas por último *N*-lauroilsarcosina y las sales de sodio, potasio y etanolamina de *N*-lauroil-, *N*-miristoil- o *N*-palmitoilsarcosina, que deberían estar sustancialmente exentas de jabón u otro material de ácido graso superior similar. El uso de estos compuestos de sarconita en las composiciones orales de la presente invención es particularmente ventajoso, puesto que estos materiales exhiben un efecto marcado prolongado en la inhibición de la formación de ácido en la cavidad oral debido a la degradación de carbohidratos, además de ejercer cierta reducción de la solubilidad del esmalte dental en soluciones ácidas. Son ejemplos de tensioactivos no iónicos hidrosolubles adecuados para uso los productos de condensación de óxido de etileno con diversos compuestos que contienen hidrógeno reactivo que reaccionan con el mismo que tienen cadenas hidrófobas largas (p.ej. cadenas alifáticas de aproximadamente 12 a 20 átomos de carbono), conteniendo dichos productos de condensación ("etoxámeros") restos de polioxi-etileno hidrófilos, tales como productos de condensación de poli(óxido de etileno) con ácidos grasos, alcoholes grasos, amidas grasas, alcoholes polihidroxílicos (p.ej. monoestearato de sorbitán) y poli(óxido de propileno) (p.ej. materiales Pluronic).

50 El agente tensioactivo está típicamente presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-5 % en peso. Es digno de atención que el agente tensioactivo puede ayudar a disolver el agente activo de la invención y disminuir así la cantidad de humectante solubilizante necesaria.

60 Pueden incorporarse diversos otros materiales a las preparaciones orales de esta invención, tales como agentes blanqueantes, conservantes, siliconas, compuestos de clorofila y/o material de amonio tal como urea, fosfato de diamonio y mezclas de los mismos. Estos coadyuvantes, cuando están presentes, se incorporan a las preparaciones en cantidades que sustancialmente no afectan adversamente las propiedades y características deseadas.

5 Puede emplearse también cualquier material aromatizante o edulcorante adecuado. Son ejemplos de constituyentes aromatizantes adecuados los aceites aromatizantes, p.ej. aceite de menta verde, menta piperita, gaulteria, sasafrás, clavo, salvia, eucalipto, mejorana, canela, limón y naranja, y el salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes adecuados incluyen sacarosa, lactosa, maltosa, sorbitol, xilitol, ciclamato de sodio, perilartina, AMP (éster metílico de aspartilfenilalanina), sacarina y similares. De forma adecuada, los agentes aromatizantes y edulcorantes pueden comprender cada uno o conjuntamente de aproximadamente 0,1 a 5 % o más de la preparación.

10 La invención proporciona también el uso de una composición como se describe anteriormente. En la práctica preferida de esta invención, se aplica preferiblemente de forma regular a encías y dientes una composición oral según esta invención, tal como un colutorio o dentífrico que contiene la composición de la presente invención, tal como cada día o cada dos o tres días o, preferiblemente de 1 a 3 veces al día, a un pH de preferiblemente aproximadamente 3,0 a aproximadamente 10,0 o más preferiblemente de 5,0 a aproximadamente 9,0, durante al menos 2 semanas hasta 8 semanas o más hasta toda la vida. En una realización, el pH de la composición oral es de aproximadamente 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0.

20 Las composiciones de esta invención pueden incorporarse también a pastillas masticables o goma de mascar u otros productos, por ejemplo mediante agitación en una base de goma caliente o recubrimiento de la superficie exterior de una base de goma, siendo ilustrativos de la misma Jelutong, caucho de látex, resinas de Vinylite, etc., deseablemente con plastificantes o suavizantes convencionales, azúcar u otros edulcorantes tales como glucosa, sorbitol y similares.

25 En otra realización, se formula el complejo de la invención formando un suplemento dietético, que comprende preferiblemente 0,1-100 % p/p, más preferiblemente 1-50 % p/p, lo más preferiblemente 1-10 % y particularmente 2 % p/p de un comestible. El complejo puede incorporarse también a productos alimentarios.

30 En un aspecto adicional, la invención proporciona composiciones que incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los complejos de FFCA y/o FCA supercargados descritos anteriormente junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones pueden seleccionarse del grupo consistente en composiciones anticariogénicas dentales, composiciones terapéuticas y suplementos dietéticos. Las composiciones dentales o composiciones terapéuticas pueden estar en forma de un gel, líquido, sólido, polvo, crema o pastilla masticable. Las composiciones terapéuticas pueden estar también en forma de comprimidos o cápsulas. En una realización, los complejos de FCA y/o FFCA supercargados son sustancialmente los únicos componentes remineralizantes activos de dicha composición. En una realización adicional, los complejos de FCA y/o FFCA supercargados se forman después de poner en contacto la composición, en forma de una composición de cuidado oral, con saliva en la cavidad oral.

40 La invención es útil en un procedimiento de tratamiento o prevención de caries dental, erosión/corrosión dental, hipersensibilidad dentinaria y sarro dental, que comprende la etapa de administrar un complejo o composición de la invención a los dientes o encías de un sujeto necesitado de dichos tratamientos. Se prefiere la administración tópica del complejo.

45 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición para restauración dental, incluyendo un material restaurativo dental al que se ha añadido un complejo de FFCA y/o FCA supercargado según la presente invención. La base del material restaurativo dental puede ser un cemento de ionómero de vidrio, un material compuesto o cualquier otro material restaurativo que sea compatible. Se prefiere que la cantidad de complejo de FPC-FCA supercargado o complejo de FPC-FFCA supercargado incluida en el material restaurativo dental sea de 0,01-80 % en peso, preferiblemente de 0,5-10 % y más, preferiblemente de 1-5 % en peso. El material restaurativo dental de esta invención que contiene los agentes anteriormente mencionados puede prepararse y usarse en diversas formas aplicables a la práctica dental. El material restaurativo dental según esta invención puede incluir adicionalmente otros iones, p.ej. los iones antibacterianos Zn^{2+} , Ag^+ , etc. u otros ingredientes adicionales dependiendo del tipo y forma del material restaurativo dental particular. Es preferible que el pH del complejo de FPC-FCA supercargado o del complejo de FPC-FFCA supercargado esté entre 2-10, más preferiblemente 5-9 y aún más preferiblemente 5-7. Es preferible que el pH del material restaurativo dental que contiene el complejo de FPC-FCA supercargado o el complejo de FFCA supercargado esté entre 2-10, más preferiblemente 5-9 y aún más preferiblemente 5-7.

60 La invención está también dirigida a un procedimiento de fabricación de una composición restaurativa. Preferiblemente, el procedimiento incluye la adición de un complejo de FCA y/o FFCA supercargado como se describe anteriormente a un material restaurativo dental de base. La invención se refiere también al uso de una composición restaurativa como se indica anteriormente para el tratamiento y/o la prevención de caries dental.

65 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit para uso en la preparación de una composición para restauración dental que incluye (a) material restaurativo dental y (b) un complejo de fosfato de calcio amorfo y/o fluoruro y fosfato de calcio amorfo estabilizado por fosfopéptido o fosfoproteína (PP) que tiene un

contenido de ión de calcio mayor de aproximadamente 30 mol de calcio por mol de PP. El kit puede incluir opcionalmente instrucciones para el uso de la preparación de una composición para restauración dental.

5 En una realización preferida, el material restaurativo dental es un cemento dental poroso. En una realización preferida adicional, el material restaurativo dental es un cemento de ionómero de vidrio. Sin ligarse a teoría o modo de acción alguno, se cree que los microporos de ciertos tipos de cemento dental poroso, tales como cementos de ionómero de vidrio, permiten el paso de los complejos de la presente invención a la superficie dental para promover la remineralización del material dental.

10 Se describe también un kit para uso en la preparación de una composición para restauración dental que incluye (a) material restaurativo dental y (b) complejo de FPC-FCA supercargado y/o complejo de FPC-FFCA supercargado. El kit puede incluir opcionalmente instrucciones para uso en la preparación de una composición para restauración dental.

15 Se describe también un kit para uso en la preparación de una composición para restauración dental que incluye (a) material restaurativo dental, (b) fosfopéptido de caseína, (c) iones de calcio y (d) iones de fosfato, y opcionalmente iones de fluoruro. El kit puede incluir opcionalmente instrucciones para uso en la preparación de una composición para restauración dental.

20 La invención es útil en un procedimiento de tratamiento y/o prevención de caries dental, erosión/corrosión dental, hipersensibilidad dental y sarro dental en animales, incluyendo seres humanos, que incluye proporcionar la composición según la invención, o fabricada según la invención, y aplicarla a los dientes de un animal necesitado de tratamiento y/o prevención.

25 La invención es útil en procedimientos de tratamiento de una o más afecciones relacionadas con la pérdida de calcio del cuerpo, especialmente de los huesos, deficiencia de calcio, malabsorción de calcio o similares. Los ejemplos de dichas afecciones incluyen, pero sin limitación, osteoporosis y osteomalacia. En generalmente, se contempla cualquier afección que pueda mejorarse por una biodisponibilidad de calcio aumentada.

30 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un complejo de fosfato de calcio amorfo y/o fluoruro y fosfato de calcio amorfo estabilizado por fosfopéptido o fosfoproteína (PP) que tiene un contenido de ión de calcio mayor de aproximadamente 30 mol de calcio por mol de PP en la fabricación de una composición para el tratamiento y/o la prevención de caries dental, erosión/corrosión dental, hipersensibilidad dental y/o sarro dental.

35 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición que incluye un complejo de fosfato de calcio amorfo y/o fluoruro y fosfato de calcio amorfo estabilizado por fosfopéptido o fosfoproteína (PP) que tiene un contenido de ión de calcio mayor de aproximadamente 30 mol de calcio por mol de PP para uso en el tratamiento y/o la prevención de caries dental, erosión/corrosión dental, hipersensibilidad dental o sarro dental.

40 Se entenderá claramente que, aunque esta memoria descriptiva hace referencia específicamente a aplicaciones en seres humanos, la invención es también útil con fines veterinarios. Por tanto, en todos los aspectos la invención es útil para animales domésticos tales como bovinos, ovejas, caballos y aves de corral, para animales de compañía tales como gatos y perros y para animales de zoológico.

45 En las Figuras:

Figura 1: Remineralización potenciada de lesiones de subsuperficie de esmalte *in vitro* por FPC supercargado con iones de calcio y fosfato.

50 Figura 2. Remineralización potenciada de lesiones de subsuperficie de esmalte *in situ* por pasta de dientes que contiene FPC supercargado con fosfato de calcio.

La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

55 EJEMPLO 1

Se adquirió Recaldent™ (FPC-FCA) en Recaldent Pty Ltd, Victoria, Australia. El producto (nº 841117) contenía 14,3 % de calcio, 22,3 % de fosfato y 47 % de fosfopéptido de caseína en peso. Se disolvió el producto al 0,5 % y se ajustó a pH 5,5 mediante la adición de HCl. Se añadieron entonces iones de calcio y fosfato valorando CaCl_2 3,25 M y NaH_2PO_4 2 M, manteniendo el pH a 5,5 con la adición de NaOH 2,5 M. Se continuó la valoración de los iones de calcio y fosfato hasta que la solución se volvió translúcida. Se registró la concentración de calcio y fosfato. La solución puede formarse también valorando los iones de calcio y fosfato en una solución de FPC-FCA al 0,5 % y dejando que el pH caiga a 5,5 mediante la adición de fosfato de calcio adicional.

65

Tabla 1

Niveles de calcio y fosfato de FPC-FCA normal y cargado				
	Calcio		Fosfato	
	Mmol/l	Mol/mol de FPC	Mmol/l	Mol/mol de FPC
FPC-FCA normal al 0,5 % p/v	17,8	22,8	11,6	14,8
FPC-FCA supercargado (sFPC-FCA) al 0,5 % p/v	37,8	48,3	23,6	30,2

Estos resultados demuestran que el FPC-FCA puede supercargarse con iones de calcio y fosfato produciendo complejos termodinámicamente estables en una solución metaestable.

5

EJEMPLO 2

En otro ejemplo, se combinó en seco polvo Recaldent™ (FPC-FCA) con polvo de CaHPO₄ a una relación de FPC-FCA:CaHPO₄ igual a 1:10 en peso. Se añadió entonces este polvo a formulaciones de goma sin azúcar y pasta de dientes al 1-5 % p/p.

10

EJEMPLO 3

Comparación de la remineralización de lesiones subsuperficiales del esmalte *in vitro* por FPC-FCA normal y FPC-FCA supercargado (sFPC-FCA)

15

Se serró la superficie de esmalte pulido de terceros molares humanos extraídos en forma de una plancha (8 x 4 mm²) y se cubrió con laca de uñas resistente a ácido formando una ventana mesiodistal mitad oclusal y mitad gingival (1 x 7 mm²) separada por 1 mm [Reynolds E.C. (1997) *J. Dent. Res.* 76, 1587-1595]. Se crearon lesiones del esmalte subsuperficial en estas ventanas usando el procedimiento con Carbopol de White [White D.J. (1987) *Caries Res.* 21, 228-242] modificado por Reynolds [Reynolds E.C. (1997) *J. Dent. Res.* 76, 1587-1595]. Se serraron las planchas de esmalte por la mitad en bloques de 4 x 4 mm². Se sellaron con laca la lesión de la mitad gingival en un bloque y la lesión de la mitad oclusal en el otro bloque, creando los controles de desmineralización descritos por Reynolds [Reynolds E.C. (1997) *J. Dent. Res.* 76, 1587-1595].

20

25

Se expusieron las lesiones de la mitad de esmalte a las dos diferentes soluciones de remineralización durante 10 días a 37° C sin mezclado. Las soluciones de remineralización eran de FPC-FCAP al 0,5 % p/v ajustadas a pH 5,5 con HCl y FPC-FCA supercargado preparado en el ejemplo 1.

30

Después de la remineralización, se deshidrató cada par de bloques con etanol y se embebieron en resina de metacrilato de metilo (Paladur, Kulzer, Alemania). Se cortaron tres secciones de 200-300 µm perpendiculares a la superficie de la lesión, se desbastaron hasta 80 ± 5 µm y se radiografiaron junto a una cuña escalonada de aluminio de incrementos de 10 x 14 µm de grosor como se describe anteriormente.

35

Se observaron las imágenes radiográficas de las lesiones mediante la luz transmitida a través de un microscopio Dilux 22 (Ernst Leitz Wetzlar, Alemania). Se adquirieron las imágenes por una cámara de vídeo (Sony DXC 930P) y se digitalizaron (Scion imaging corporation, captador de color 7) bajo el control del software de imágenes (Optimas 6.2). Se analizaron imágenes de las lesiones, controles y cuña escalonada de aluminio como se describe anteriormente por Shen *et al.* [Shen P. *et al.*, (2001) *J. Dent. Res.* 80, 2066-2070]. Se midieron los datos de grosor de la sección de esmalte y porcentaje en volumen de mineral usando la ecuación de Angmar [Angmar B. *et al.*, (1963) *Ultrastructural Res.* 8, 12-23] como se describe anteriormente por Shen *et al.* [Shen P. *et al.*, (2001) *J. Dent. Res.* 80, 2066-2070]. Se calculó también el porcentaje de remineralización (% R) como se describe anteriormente por Shen *et al.* [Shen P. *et al.*, (2001) *J. Dent. Res.* 80, 2066-2070].

40

45

Se muestra en la Fig. 1 la remineralización de las lesiones de subsuperficie de esmalte.

Los resultados de la Figura 1 demuestran que una solución de FPC-FCA supercargado (sFPC-FCA) es superior a una solución de FPC-FCA normal en la remineralización de lesiones de subsuperficie de esmalte *in vitro*.

50

EJEMPLO 4

Se investigó la capacidad de formulaciones de pasta de dientes que contienen FPC-FCAP supercargado (sFPC-FCA) de remineralizar lesiones de subsuperficie de esmalte en un estudio clínico aleatorizado cruzado de doble anonimato *in situ* que usa el protocolo de Reynolds *et al.* [Reynolds E.C. *et al.*, (2003) *J. Dent. Res.* 82, 206-211]. Diez sujetos llevaban aparatos palatales extraíbles con 6 medias planchas de esmalte humano que contenían lesiones desmineralizadas de subsuperficie preparadas como se describe en el ejemplo 3. La otra mitad de cada plancha de esmalte se almacenó en un envase humidificado y se usó como control de la lesión desmineralizada. Había 7 tratamientos en el estudio, pasta de dientes B normal que contenía 0,2 % p/p de FPC-FCA, pasta de dientes C que contenía 0,2 % de FPC-FCA/1,0 % de CaHPO₄ (al que se hace referencia en la Figura 2 y el ejemplo 5 como "sFPC-FCA al 1,2 %", pasta de dientes E que contenía 1,0 % de CaHPO₄, pasta de dientes F que contenía 1000 ppm de F, pasta de diente G que contenía sFPC-FCA al 1,2 % más 1000 ppm de F, pasta de dientes D que contenía

55

60

0,2 % de FPC-FCA/1,8 % de CaHPO₄ (al que se hace referencia en la Figura 2 y el ejemplo 5 como “sFPC-FCA al 2,0 %”) y una pasta de dientes de control A (placebo). Se usaron las pastas durante periodos de 30 s cuatro veces al día. Se llevaron los aparatos mientras se usaba la pasta y entonces durante 1 h después de usar la pasta. Cada tratamiento tenía 14 días de duración y cada uno de los 10 sujetos llevó a cabo cada tratamiento con una semana de descanso entre los tratamientos. A la terminación de cada tratamiento, se extrajeron las planchas de esmalte, se emparejaron con su control desmineralizado respectivo, se embebieron, se seccionaron y se sometieron a microrradiografía y análisis densitométrico de imágenes informatizado para determinar el nivel de remineralización. Se muestran en la Fig. 2 los resultados presentados como porcentaje de remineralización de esmalte (% R) y demuestran que FPC-FCA al 0,2 % supercargado con 1,0 % de CaHPO₄ (sFPC-FCA al 1,2 %) o 1,8 % de CaHPO₄ (sFPC-FCA al 2,0 %) remineraliza las lesiones de subsuperficie de esmalte significativamente mejor que el FPC-FCA al 0,2 % normal o CaHPO₄ solo a la misma concentración. La pasta de scPP-FCA al 2,0 % era significativamente mejor que la pasta que contenía 1000 ppm de fluoruro. Adicionalmente, el sFPC-FCA al 1,2 % más 1000 ppm de F mostraba un efecto aditivo frente al sFPC-FCA al 1,2 % o 1000 ppm de F solo.

15 **EJEMPLO 5**

Formulaciones de pasta de dientes que contienen FPC-FCA supercargado (sFPC-FCA)

20 Formulación 1

Ingrediente	% p/v		
	1	2	3
Sorbitol	53,0	53,0	53,0
Sílice (Zeodent 119)	20,0	20,0	20,0
Agua purificada	Resto	Resto	Resto
Laurilsulfato de sodio	4,0	4,0	4,0
sFPC-FCA	1,2	1,2	2,0
Monofluorofosfato de sodio	0,3	-	-
Aroma	1,0	1,0	1,0
Carboximetilcelulosa de sodio	0,75	0,75	0,75
Dióxido de titanio	0,525	0,525	0,525
Goma de xantana	0,475	0,475	0,475
Sacarina de sodio con pH ajustado a 7,0 con ácido fosfórico	0,350	0,350	0,350

Formulación 2

Ingrediente	% p/p	% p/p	% p/p
Sorbitol	22,0	22,0	22,0
Musgo de Irlanda	1,0	1,0	1,0
Gantrez	19,0	19,0	19,0
Agua purificada	Resto	Resto	Resto
Monofluorofosfato de sodio	-	-	0,76
Sacarina de sodio	0,3	0,3	0,3
Pirofosfato	2,0	2,0	2,0
Alúmina hidratada	47,0	47,0	47,0
Aroma	0,95	0,95	0,95
sFPC-FCA	1,0	2,0	2,0
Laurilsulfato de sodio con pH ajustado a 5-7 con NaOH	2,0	2,0	2,0

25

ES 2 530 396 T3

Formulación 3

Ingrediente	% p/p
Fosfato de dicalcio dihidratado	45,0
Sorbitol	10,0
Glicerol	10,0
Carboximetilcelulosa de sodio	1,0
Laurilsulfato de sodio	1,5
Laurilsarconisato de sodio	0,5
Aroma	1,0
Sacarina de sodio	0,1
Monofluorofosfato de sodio	0,3
Gluconato de clorhexidina	0,01
Dextranasa	0,01
sFPC-FCA	5,0
Agua purificada	Resto
pH ajustado a 5-7 con ácido fosfórico	

Formulación 4

Ingrediente	% p/v
Sorbitol	22,0
Musgo de Irlanda	1,0
Gantrez	19,0
Agua purificada	Resto
Sacarina de sodio	0,3
Pirofosfato	2,0
Alúmina hidratada	43,0
Monofluorofosfato de sodio	0,3
Aroma	0,95
sFPC-FCA	5,0
Laurilsulfato de sodio	2,0
pH ajustado a 5,5 con NaOH	

Formulación 5

Ingrediente	% p/v
Fosfato de dicalcio dihidratado	45,0
Sorbitol	10,0
Glicerol	10,0
Carboximetilcelulosa de sodio	1,0
Laurilsulfato de sodio	1,5
Laurilsarconisato de sodio	0,5
Aroma	1,0
Sacarina de sodio	0,1
Gluconato de clorhexidina	0,01
Dextranasa	0,01
Monofluorofosfato de sodio	0,3
sFPC-FCA	5,0
Agua purificada	Resto
pH ajustado a 5,5 con ácido fosfórico	

5

Formulación 6

Ingrediente	% p/v	
	1	2
Sorbitol	53,0	53,0
Sílice (Zeodent 119)	20,0	20,0
Agua purificada	Resto	Resto
Laurilsulfato de sodio	4,0	4,0
sFPC-FCA	5,0	5,0
Monofluorofosfato de sodio	-	0,3
Dihidrogenofosfato de sodio	1,45	1,45
Aroma	1,0	1,0
Carboximetilcelulosa de sodio	0,75	0,75
Dióxido de titanio (rutilo)	0,525	0,525
Goma de xantana	0,475	0,475
Sacarina de sodio	0,350	0,350
Fluoruro de sodio	0,243	-
pH ajustado a 5-7 con ácido fosfórico/NaOH		

Formulación 7

Ingrediente	% p/v	
	1	2
Sorbitol (solución al 70 %)	31,0	31,0
Agua purificada	Resto	Resto
Sílice	17,0	17,0
Glicerol	8,0	8,0
Laurilsulfato de sodio	4,0	4,0
Polietilenglicol 300	1,0	1,0
Fluoruro de sodio	0,243	-
Dióxido de titanio (rutilo)	0,525	0,525
Goma de xantana	0,475	0,475
Carboximetilcelulosa de sodio	0,5	0,5
Sacarina de sodio	0,286	0,286
Pirofosfato ácido de sodio	2,4	2,4
Pirofosfato de tetrasodio	2,2	2,2
Aroma	1,0	1,0
sFPC-FCA	5,0	5,0
Monofluorofosfato de sodio	-	0,3
pH ajustado a 5-7 con ácido fosfórico/NaOH		

EJEMPLO 6

5

Formulaciones de colutorio

Formulación 1

Ingrediente	% p/v
Etanol	10,0
Aroma	1,0
Sacarina de sodio	0,1
Monofluorofosfato de sodio	0,3
Gluconato de clorhexidina	0,01
Lauroildietanolamida	0,3
sFPC-FCA	5,0
Agua	Resto
pH ajustado a 5,5 usando ácido fosfórico/NaOH	

10

Formulación 2

Ingrediente	% p/v
Gantrez S-97	2,5
Glicerina	10,0
Aceite aromatizante	0,4
Gluconato de clorhexidina	0,01
Lauroildietanolamida	0,2
sFPC-FCA	5,0
Agua	Resto
pH ajustado a 5,5 usando ácido fosfórico/NaOH	

EJEMPLO 7

15

Formulación de pastilla masticable

Ingrediente	% p/v
Azúcar/alcohol de azúcar	75-80
Jarabe de maíz	1-20
Aceite aromatizante	1-2
sFPC-FCA	5,0
Estearato de Mg	1-5
Agua	Resto
pH ajustado a pH 5,5 usando ácido fosfórico /NaOH	

EJEMPLO 8

Formulación de goma de mascar

ES 2 530 396 T3

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
Base de goma	30
Carbonato de calcio	2,0
Sorbitol cristalino	53,0
Glicerina	0,5
Aceite aromatizante	0,1
sFPC-FCA	5,0
Agua	Resto
pH ajustado a 5,5 usando ácido fosfórico/NaOH	

Se entenderá que la invención dada a conocer y definida en esta memoria descriptiva se extiende a todas las combinaciones alternativas de dos o más de los rasgos individuales mencionados o evidentes en el texto o dibujos. Todas estas combinaciones diferentes constituyen diversos aspectos alternativos de la invención.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un complejo de fosfato de calcio amorfo o fluoruro y fosfato de calcio amorfo estabilizado por fosfopéptido o fosfoproteína (PP) que tiene un contenido de ión de calcio de 30 mol o más de calcio por mol de PP.
2. Un complejo según la reivindicación 1, en el que el PP es fosfopéptido de caseína (FPC).
- 10 3. Un complejo según la reivindicación 1 o 2, en el que el contenido de ión de calcio del complejo está en el intervalo de 30 a 50 mol de calcio por mol de PP.
4. Un complejo según la reivindicación 1 o 2, en el que el contenido de ión de calcio del complejo está en el intervalo de 30 a 100 mol de calcio por mol de PP.
- 15 5. Una formulación de cuidado oral que incluye un complejo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 20 6. Una formulación de cuidado oral según la reivindicación 5, en la que la formulación se selecciona del grupo consistente en un dentífrico, crema dental, pastilla masticable, comprimido dental, colutorio, enjuague bucal, trocisco, goma de mascar, pasta dental, agente restaurativo dental, gel dental, crema de masaje gingival, comprimido efervescente, producto lácteo y alimento.
- 25 7. Una formulación de cuidado oral según la reivindicación 6, en la que el dentífrico es una pasta de dientes, polvo dental, dentífrico líquido o dentífrico en gel.
8. Una formulación de cuidado oral según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que incluye adicionalmente fosfato de calcio.
9. Una formulación de cuidado oral según la reivindicación 6, en la que la formulación es acuosa.
- 30 10. Un procedimiento para producir un complejo de fosfato de calcio amorfo (FCA) y/o complejo de fluoruro y fosfato de calcio amorfo (FFCA) estabilizado por fosfopéptido o fosfoproteína (PP) que tiene un contenido de ión de calcio de 30 mol o más de calcio por mol de PP, que incluye las etapas de:
- 35 (i) obtener una solución que incluye un complejo de PP-FCA y/o PP-FFCA; y
(ii) mezclar con iones de calcio y fosfato manteniendo el pH de la solución a menos de 7.
- 40 11. Una formulación de un complejo de fosfato de calcio amorfo (FCA) y/o complejo de fluoruro y fosfato de calcio amorfo (FFCA) estabilizado por fosfopéptido o fosfoproteína (PP) con al menos una cantidad igual en peso de CaHPO_4 .
12. Una formulación según la reivindicación 11, en la que la relación de complejo de fosfato de calcio amorfo (FCA) y/o complejo de fluoruro y fosfato de calcio amorfo (FFCA) estabilizado por PP:fosfato de calcio es de 1:10 en peso.
- 45 13. Un suplemento dietético que incluye un complejo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
14. Una formulación de cuidado oral que incluye una formulación según la reivindicación 11 o 12.
- 50 15. Una formulación de cuidado oral para uso en la remineralización de una superficie o subsuperficie dental que comprende un complejo de fosfato de calcio amorfo (FCA) y/o complejo de fluoruro y fosfato de calcio amorfo (FFCA) estabilizado por fosfopéptido o fosfoproteína (PP) que tiene un contenido de ión calcio de 30 mol o más de calcio por mol de PP.
- 55 16. Una formulación de cuidado oral para uso en el tratamiento y/o la prevención de uno o más de caries dental, erosión/corrosión dental, hipersensibilidad dental y sarro dental, que comprende un complejo de fosfato de calcio amorfo (FCA) y/o complejo de fluoruro y fosfato de calcio amorfo (FFCA) estabilizado por fosfopéptido o fosfoproteína (PP) que tiene un contenido de ión de calcio de 30 mol o mayor de calcio por mol de PP.
- 60 17. Una formulación que incluye un complejo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en el tratamiento de una afección relacionada con pérdida de calcio, deficiencia de calcio o malabsorción de calcio por el hueso.
18. Una formulación para uso según la reivindicación 17, en la que la afección es osteoporosis u osteomalacia.
- 65 19. Una formulación para uso según la reivindicación 17 o 18, en la que la formulación es un suplemento dietético.

FIGURA 1

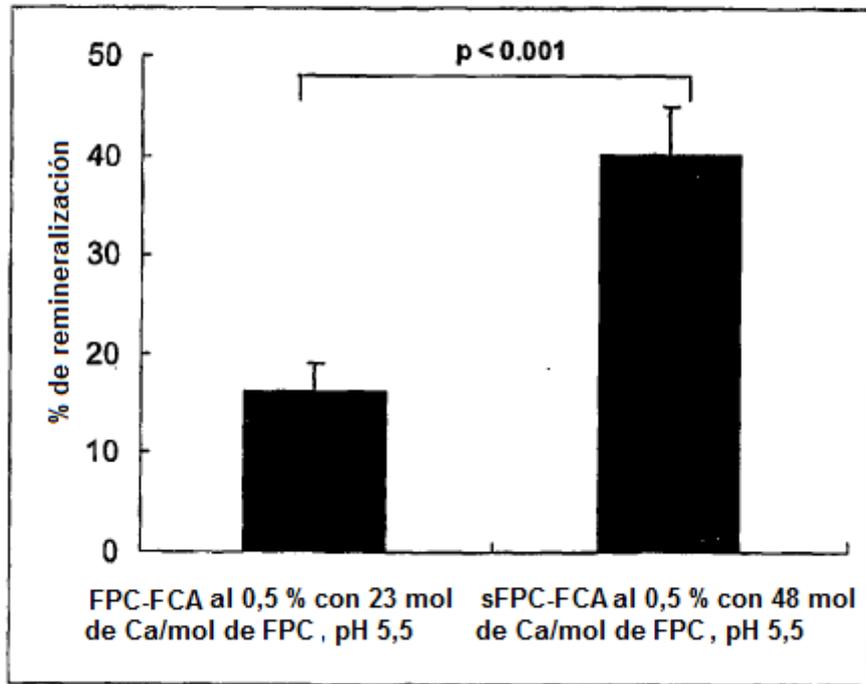


FIGURA 2

