

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 740**

51 Int. Cl.:

C01B 25/32 (2006.01)

A61K 8/24 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2006 PCT/EP2006/005146**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2007 WO07137606**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2006 E 06753980 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2029480**

54 Título: **Nanopartículas biológicamente activas de una hidroxiapatita sustituida con carbonato, un proceso para su preparación y composiciones que las incorporan**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.10.2017

73 Titular/es:

**COSWELL S.P.A. (100.0%)
VIA GOBETTI 4
40050 FUNO DI ARGELATO, IT**

72 Inventor/es:

**GAZZANIGA, GIANCARLO;
ROVERI, NORBERTO;
RIMONDINI, LIA;
PALAZZO, BARBARA;
IAFISCO, MICHELE y
GUALANDI, PAOLO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 635 740 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

Nanopartículas biológicamente activas de una hidroxiapatita sustituida con carbonato, un proceso para su preparación y composiciones que las incorporan

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a nanopartículas biológicamente activas de una hidroxiapatita sustituida con carbonato, a un proceso para su preparación y a composiciones que las incorporan.

10 Más específicamente, la invención se refiere a nanopartículas biológicamente activas que encuentran un uso preferido, aunque no exclusivo, en aplicaciones de higiene bucal o dental, así como a composiciones para la higiene oral o dental que las incluyen, tal como, por ejemplo, soluciones, suspensiones, aceites, geles u otros productos sólidos.

15 De acuerdo con otros aspectos, la invención se refiere a un proceso para preparar una suspensión para la higiene oral o dental, a un proceso para la fabricación de una pasta de dientes que comprende las citadas nanopartículas biológicamente activas, así como a un método para la remineralización local de los dientes que comprende poner en contacto los dientes con las nanopartículas.

20 **Antecedentes de la invención**

Se sabe que una gran proporción de la población, estimada por la profesión dental en la región del 20 al 25 % de la población total, sufre hipersensibilidad o hiperestesia de los dientes, en otras palabras, dolor en respuesta a estímulos mecánicos, químicos y térmicos, sin enfermedades dentales visibles tales como caries que requerirían tratamiento dental.

30 La hipersensibilidad de los dientes se produce principalmente en el cuello de los dientes cuando la dentina blanda queda expuesta entre el límite del esmalte y la línea de las encías debido a la recesión de las encías. La acción de los lactobacilos que forman ácido láctico o la acción mecánica de los soportes (incluso en niños) o las partes de acoplamiento de prótesis durante la masticación también puede dañar el esmalte protector de manera que los canalículos dentinarios, que entonces quedan expuestos, transmiten toda irritación mecánica, química o térmica como un estímulo doloroso a la pulpa del diente.

35 **Técnica relacionada**

Se sabe que el tratamiento repetido con sales inorgánicas, en particular bicarbonato de sodio, cloruro de sodio o cloruro de estroncio a altas concentraciones en la presencia de glicerina desensibiliza las partes sensibles de los dientes, pero que esta desensibilización es reversible de modo que el dolor se vuelve a sentir poco después de que se haya detenido la terapia.

45 Con el fin de tratar de una manera más permanente estas condiciones dolorosas en el curso de la rutina normal de higiene dental de un individuo que sufre, en la técnica entonces se ha propuesto proporcionar preparaciones orales o dentales, capaces de mejorar el efecto de desensibilización proporcionando una remineralización de larga duración de los dientes.

50 Así, por ejemplo, la patente canadiense CA 999 238 desvela una preparación oral o dental que contiene del 5 al 90 % en peso de hidroxiapatita finamente dividida que tiene un tamaño de partícula promedio de menos de 10 µm, en particular en la región de aproximadamente 6 a 8 µm. De acuerdo con esta referencia, si esta hidroxiapatita finamente dividida se pone varias veces en contacto con dientes sensibles durante un periodo prolongado de tiempo, por ejemplo, al limpiar los dientes o al masticar un chicle, se puede conseguir una remineralización de larga duración de los dientes gracias a la difusión de la hidroxiapatita a los canalículos dentinarios expuestos en virtud de su muy escasa solubilidad en agua y saliva debido a la hidrólisis. Por consiguiente, esta hidroxiapatita escasamente soluble se deposita en las cavidades microscópicamente finas que quedan en la estructura de la hidroxiapatita que se ha formado en la matriz orgánica, de modo que los canalículos dentinarios se sellan gradualmente y se obtiene un alivio permanente del dolor.

60 Aparte del problema de hipersensibilidad o hiperestesia de los dientes anteriormente identificado, también se sabe que muchas personas padecen hemorragia crónica de las encías, una consecuencia de la gingivitis, los depósitos de las secreciones de surcos y lesiones gingivales en el lecho de los dientes, que en etapas avanzadas producen desprendimiento o pérdida de los dientes y la pérdida del lecho del diente. Las bacterias anaerobias de putrefacción que causan halitosis son capaces de multiplicarse rápidamente en el entorno protegido del tejido inflamado y que deposita secreción de modo que fácilmente dan lugar a la inflamación de la membrana mucosa bucal e incluso a la irritación de la cavidad faríngea.

65 Con el fin de tratar de alguna manera estos trastornos de los dientes y las encías, y en general para aumentar la

5 higiene oral en el curso de la rutina normal de lavado dental, en la técnica se ha propuesto proporcionar preparaciones orales o dentales, capaces de aprovechar un efecto antibacteriano. Así, por ejemplo, solicitud de patente europea EP 0 539 651 desvela un dentífrico (pasta de dientes o polvo) en el que se lleva o se soporta de forma estable y firme un material antibacteriano (agente de ion metálico) por un portador, tal como un componente del dentífrico.

10 Más específicamente, esta referencia describe un dentífrico que contiene un compuesto de calcio, tal como hidroxiapatita, en forma de polvo que tiene un metal antibacteriano portado por el compuesto de calcio en una forma altamente estable a fin de evitar su toxicidad debido a la forma de iones del metal, mientras contribuye a un tratamiento médico de los dientes y a proporcionar adicionalmente al dentífrico con una buena capacidad de conservación durante un largo periodo de tiempo.

15 En los últimos tiempos y sobre la base del hecho de que el tejido óseo de los dientes está constituido principalmente por hidroxiapatita no estequiométrica que contiene iones de sustitución específicos tanto en sitios reticulares catiónico como aniónicos, se ha propuesto el uso de nanopartículas de un compuesto de hidroxiapatita para el tratamiento de defectos del hueso en los campos de cirugía reconstructiva ósea, estomatología quirúrgica, traumatología, ortopedia y odontología.

20 Así, por ejemplo, solicitud de patente europea EP 0 664 133 desvela una preparación para estimular el crecimiento en el tejido óseo basado en hidroxiapatita, en el que la hidroxiapatita adopta la forma de una pasta acuosa con una concentración del 18-36 % en peso con un tamaño de partícula de 15 a 60 nm.

25 Según esta referencia, dicha preparación, cuando se aplica y se deja interactuar con el tejido óseo a reparar durante un periodo prolongado de tiempo, actúa como estimulador de la actividad proliferativa y biosintética de los osteoblastos.

30 La solicitud de patente internacional WO 2005/082780, por otra parte, desvela hidroxiapatita carbonatada que contiene magnesio (MgCHA) adecuada para crear un material compuesto en forma de granulado liofilizado adecuado para implantes de hueso, particularmente en el campo de la odontología, que consiste en dicha hidroxiapatita modificada y un polímero orgánico, preferentemente un alginato.

35 Según esta referencia, un material compuesto que incluye dicha hidroxiapatita modificada es capaz de reparar eficientemente defectos óseos después de la aplicación y la interacción con el tejido óseo, durante un periodo prolongado de tiempo, de la cantidad necesaria de producto a nivel de la cavidad existente en el hueso.

Los presentes inventores han observado que los compuestos de hidroxiapatita y las composiciones de la técnica anterior tienen un efecto limitado en el tratamiento de la hipersensibilidad de los dientes en el curso de la rutina normal de higiene dental.

40 Las operaciones de limpieza de los dientes por medio de una pasta de dientes o de las operaciones de aclarado de los dientes y la boca mediante un enjuague bucal o para hacer gárgaras, incluso si son prolongadas, pueden extenderse sobre un periodo de tiempo que es bastante limitado e insuficiente para que los compuestos de hidroxiapatita conocidos y sus componentes adicionales opcionales ejerzan plenamente sus efectos desensibilizantes y opcionalmente antimicrobianos.

45 **Sumario de la invención**

50 De acuerdo con un aspecto de la misma, la presente invención por lo tanto proporciona un compuesto de hidroxiapatita biológicamente activa capaz de mejorar con eficacia la desensibilización y remineralización de los dientes incluso en el tiempo limitado disponible durante la rutina normal de higiene dental.

Las nanopartículas biológicamente activas de una hidroxiapatita sustituida con carbonato de acuerdo con la invención se definen en la reivindicación 1 adjunta.

55 Más específicamente, las nanopartículas biológicamente activas de la invención son nanopartículas de una hidroxiapatita no estequiométrica sustituida con carbonato, que tiene:

a) un grado de cristalinidad GC inferior al 40 %, el grado de cristalinidad se define como

60
$$GC = (1 - X/Y) \cdot 100$$

en la que:

65 Y = altura del máximo de difracción a $2\theta = 33^\circ$, X = altura del fondo de difracción a $2\theta = 33^\circ$ del patrón de difracción de rayos X de las nanopartículas;

- b) una longitud L que oscila de 20 a 200 nm y una anchura W que oscila de 5 a 30 nm; y
 c) una relación de aspecto RA comprendida entre 2 y 40, la relación de aspecto que se define como

$$RA = L/W.$$

5 Los inventores han observado que las nanopartículas de hidroxiapatita sustituida con carbonato que tienen las características mencionadas anteriormente poseen una alta afinidad hacia los componentes minerales de la dentina y el esmalte de los dientes y son capaces de "imitar" la estructura de estos componentes en la medida en que las nanopartículas son capaces de interactuar eficazmente con la superficie de la dentina y el esmalte.

10 Los inventores también han observado que las nanopartículas de hidroxiapatita sustituida con carbonato de la invención consiguen al mismo tiempo una reactividad mejorada con la superficie de la dentina y el esmalte que se aprovecha de manera efectiva incluso en el tiempo limitado disponible durante la rutina normal de higiene dental.

15 Aunque los inventores no desean estar limitados por ninguna teoría, se cree que esta actividad mejorada se debe a una combinación de factores que imitan las nanopartículas de hidroxiapatita biogénicas, tales como una composición no estequiométrica adecuada de la hidroxiapatita, un tamaño extremadamente reducido (nanoescala) y la consiguiente área superficial elevada del compuesto de hidroxiapatita no estequiométrica, un bajo grado de cristalinidad del mismo y una forma alargada (como se define por su relación de aspecto), ambos que promueven un
 20 aumento de la solubilidad y una afinidad mejorada hacia los componentes minerales de la dentina y el esmalte de los dientes.

Más específicamente, se cree que el trastorno superficie elevada de su superficie exterior, en la que ya no se mantiene la estequiometría de los iones de la porción mayor de las partículas, desempeña un papel importante en la
 25 mejora de la reactividad de las nanopartículas de la invención.

Para los fines de la presente descripción y de las reivindicaciones que siguen, el término: nanopartícula, se usa para indicar una partícula que generalmente tiene un tamaño por debajo de 1 µm; preferentemente, las nanopartículas de la invención tienen una forma acicular aplanada que está más adaptada para interactuar con la superficie de la
 30 dentina y el esmalte.

Para los fines de la presente descripción y de las reivindicaciones que siguen, la expresión: biológicamente activa, se utiliza para indicar la capacidad de una sustancia o composición para interactuar con la dentina y/o el esmalte y/o las encías de los dientes y/u otros tejidos orales.

35 Para los fines de la presente descripción y de las reivindicaciones que siguen, la expresión: grado de cristalinidad, se pretende que indique el porcentaje del compuesto de hidroxiapatita presente en estado cristalino.

40 Para los fines de la invención, el grado de cristalinidad se puede medir de acuerdo con métodos conocidos, tales como, por ejemplo, usando análisis de difracción de rayos X.

En el marco de la definición dada anteriormente, el grado de cristalinidad GC se mide según el método descrito en: Landi, E., Tampieri, A., Celotti, G., Sprio, S., "Densification behaviour and mechanisms of synthetic hydroxyapatites", J. Eur. Ceram. Soc., 2000, 20, 2377-2387 (en adelante, abreviado como: método de Landi et al.).

45 El grado de cristalinidad de las nanopartículas también se puede evaluar de acuerdo con el método alternativo informado por Z. E. Erkmen "The effect of heat treatment on the morphology of D-Gun Sprayed Hydroxyapatite coatings", J. Biomed Mater Res (Appl Biomaterial) 48; 861-868, 1999 (en adelante, abreviado como: método de Erkmen).

50 De acuerdo con este método alternativo, el grado de cristalinidad GC' puede definirse como

$$GC' = (X/Y) \cdot 100$$

55 en la que:

Y = área neta de los picos difractados + área de fondo, X = área neta de los picos difractados del patrón de difracción de rayos X de las nanopartículas.

60 Los valores numéricos del grado de cristalinidad GC' medido según el método de Erkmen difieren de los del método de Landi et al.; en este caso, de hecho, el grado de cristalinidad GC' de las nanopartículas de la invención es inferior al 70 %.

65 Para los fines de la presente descripción y de las reivindicaciones que siguen, la expresión: inferior a, como se usa antes de cualquier valor numérico, se entiende que excluye dicho valor numérico y se usa para abarcar solo un intervalo de valores inferiores.

Para los fines de la presente descripción y de las reivindicaciones que siguen, el término: longitud L de las nanopartículas, se entiende que significa la dimensión de la nanopartícula tal como se mide a lo largo del eje mayor de la misma, mientras que el término: anchura W de las nanopartículas, está destinado a significar la dimensión de la nanopartícula tal como se mide a lo largo del eje menor de la misma.

5 Para los fines de la invención, la longitud L y la anchura W de las nanopartículas puede medirse de acuerdo con métodos conocidos, tales como, por ejemplo, usando microscopía electrónica de transmisión (TEM).

10 Para los fines de la presente descripción y de las reivindicaciones que siguen, salvo que se indique lo contrario, todos los valores numéricos que expresan parámetros tales como cantidades, pesos, temperaturas, porcentajes, etc., han de entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Además, todos los intervalos incluyen cualquier combinación de los puntos máximos y mínimos descritos e incluyen cualesquiera intervalos intermedios dentro del mismo, que pueden o pueden no enumerarse específicamente en el presente documento.

15 Como se ha mencionado anteriormente, las nanopartículas de la invención son nanopartículas de hidroxiapatita no estequiométrica sustituidas con carbonato que incorporan iones de carbonato en la estructura de la apatita.

20 Esta característica mejora de forma ventajosa la actividad biológica de las nanopartículas, ya que también se encuentra el ion carbonato en la estructura de la hidroxiapatita natural. En este respecto, ha de observarse que el ion carbonato puede ocupar dos sitios diferentes en la estructura de la hidroxiapatita natural: es decir, puede sustituir parcialmente el ion OH⁻ (sitio A) y/o el ion PO₄³⁻ (sitio B). Tanto el contenido total de carbonato (en el intervalo del 3-8 % en peso) como las cantidades relativas de carbonatación de tipo A y tipo B (A/B en el intervalo de 0,7-0,9) encontrado en la hidroxiapatita natural sustituida con carbonato dependerán de la edad del individuo y de la localización biológica del tejido calcificado.

En las nanopartículas de la invención, la carbonatación tiene lugar preferentemente en el sitio B, ya que esto resulta en una reducción de la cristalinidad y un aumento de la solubilidad de la fase de apatita.

30 En una realización preferida de la invención, las nanopartículas de hidroxiapatita comprenden del 1 al 15 % en peso y, más preferentemente, del 1 al 10 % en peso basado en el peso total de las nanopartículas de carbonato sustituidas en la estructura de la hidroxiapatita.

35 De esta manera, la actividad biológica de las nanopartículas se mejora ventajosamente, ya que su estructura se asemeja más a la estructura de la apatita natural presente en los tejidos de los dientes.

40 De acuerdo con una realización preferida de la invención, la relación A/B entre la sustitución de carbonato en el sitio de hidroxilo (A) y la sustitución de carbonato en el sitio de fosfato (B) de la hidroxiapatita está comprendida entre 0,05 y 0,5 y, aún más preferentemente, está comprendida entre 0,18 y 0,33.

Según otra realización preferida de la invención, la sustitución de carbonato en el sitio de fosfato (B) de la hidroxiapatita es superior o igual al 65 % en peso y, todavía más preferentemente, comprendida entre el 90 % y 100 % en peso, de la del carbonato total presente en la hidroxiapatita.

45 Estos patrones preferidos de sustitución de carbonato en la estructura de la hidroxiapatita permiten aumentar ventajosamente la solubilidad de las nanopartículas en un entorno biológico. Además, la sustitución de carbonato en el sitio de fosfato (B) induce ventajosamente una mayor afinidad de las nanopartículas de hidroxiapatita hacia la célula de osteoblastos, aumentando la adhesión celular y la producción de colágeno.

50 De acuerdo con una realización preferida de la invención, las nanopartículas tienen un grado de cristalinidad GC comprendido entre el 25 % y el 35 %, medido de acuerdo con el método de Landi et al. que corresponde a un grado de cristalinidad GC' comprendido entre el 40 % y el 60 %, medido según el método de Erkmen.

55 De esta manera, la actividad biológica de las nanopartículas se puede mejorar de manera ventajosa, ya que su baja cristalinidad ayuda en la promoción tanto de una mayor solubilidad como de una mejor afinidad hacia los componentes minerales de la dentina y el esmalte de los dientes. Según una realización preferida de la invención, las nanopartículas tienen un área superficial comprendida entre 30 y 60 m²/g.

60 De esta manera, ventajosamente se puede mejorar la actividad biológica de las nanopartículas en términos de reactividad con los componentes minerales de la dentina y el esmalte de los dientes.

Para los fines de la invención, el área superficial del compuesto de hidroxiapatita se puede medir de acuerdo con métodos conocidos, tales como, por ejemplo, por el método BET.

65 En relación con este parámetro, los inventores han observado que los valores promedio del área superficial de las nanopartículas pueden variar dentro del intervalo anteriormente mencionado en función de la cantidad total de

5 nanopartículas sintetizadas por cada lote de producción, los valores más altos que se alcanzan más fácilmente cuanto menor es la entidad del lote de producción. Como se ha indicado anteriormente, las nanopartículas de la invención tienen un tamaño reducido (una longitud L que oscila de 20 a 200 nm y una anchura W que oscila de 5 a 20 nm), medido por la técnica de TEM, y una forma alargada tal como se define por una relación de aspecto de RA que oscila de 2 a 40.

Según una realización preferida de la invención, las nanopartículas poseen una forma sustancialmente acicular o de plaquetas con una longitud L comprendida entre 50 y 150 nm y una anchura W comprendida entre 5 y 20 nm.

10 Preferentemente, además, las nanopartículas tienen un espesor T, medido por la técnica de TEM que oscila de 2 a 15 nm.

La relación de aspecto RA de las nanopartículas está comprendida preferentemente entre 2 y 16 y, todavía más preferentemente, entre 5 y 10.

15 De esta manera, la actividad biológica de las nanopartículas se puede mejorar de manera ventajosa, ya que la combinación de la forma reducida y el tamaño alargado ayuda en el sellado efectivo de los canalículos dentinarios y en la consecución de un alivio eficaz permanente del dolor incluso en el tiempo limitado disponible durante la rutina normal de higiene dental.

20 Según una realización preferida de la misma, la presente invención también proporciona un compuesto de hidroxiapatita biológicamente activa capaz de aprovechar eficazmente también un efecto antibacteriano y, en consecuencia, el tratamiento eficaz de trastornos de los dientes y las encías y en general el aumento de la higiene oral incluso en el tiempo limitado disponible durante la rutina normal de higiene dental.

25 Según esta realización preferida, las nanopartículas comprenden además una cantidad eficaz de un ion antibacteriano.

30 Más preferentemente, las nanopartículas de la invención comprenden del 0,1 % al 20 % en peso con respecto al contenido total de Ca de un ion metálico M antibacteriano sustituido en la estructura de la hidroxiapatita.

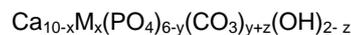
De esta manera, el efecto antibacteriano del ion metálico M se puede optimizar ventajosamente.

35 Preferentemente, el metal M antibacteriano se selecciona del grupo que comprende Zn, Cu, Ag, y sus mezclas.

Lo más ventajosamente, los iones metálicos mencionados anteriormente aprovechan eficazmente una actividad antibacteriana capaz de prevenir la generación caries en los dientes y enfermedades periodontales tales como blenorrea alveolar y la reducción de los fenómenos de halitosis.

40 En el marco de esta realización preferida, las nanopartículas tienen una relación molar de (Ca + M)/P superior a 1,7 y, más preferentemente, comprendida entre 1,7 y 1,8. De esta manera, se puede asegurar que la sustitución del carbonato en la estructura de la hidroxiapatita ha tenido lugar principalmente en el sitio B, ya que la relación molar de (Ca + M)/P de hidroxiapatitas no sustituidas es de aproximadamente 1,67.

45 En el marco de esta realización preferida, las nanopartículas de la invención se pueden representar con fines meramente descriptivos por la siguiente fórmula:



50 en la que x es un número comprendido entre 0,0055 y 0,6, y es un número comprendido entre 0,065 y 0,9 y z es un número comprendido entre 0 y 0,32.

De acuerdo con otro aspecto de la misma, la presente invención se refiere a una composición que comprende las nanopartículas biológicamente activas descritas en el presente documento.

55 En una realización preferida, dicha composición se encuentra en una forma adecuada para la higiene oral y ventajosamente es capaz de mejorar con eficacia la desensibilización y remineralización de los dientes incluso en el tiempo limitado disponible durante la rutina normal de higiene dental.

60 Si las nanopartículas además incluyen un ion metálico antibacteriano, la composición ventajosamente también es capaz de aprovechar eficazmente un efecto antibacteriano y, en consecuencia, el tratamiento eficaz de trastornos de los dientes y las encías y, en general, el aumento de la higiene oral incluso en el tiempo limitado disponible durante la rutina normal de higiene dental.

65 En particular, se ha observado que el efecto antibacteriano de los iones metálicos se puede obtener directamente *in situ* en la superficie de la dentina y el esmalte durante la resolubilización de las nanopartículas depositadas sobre la

misma, logrando así una liberación prolongada de iones metálicos, incluso después de la eliminación del dentífrico.

Para los fines de la invención, la composición que incluye las nanopartículas de la invención puede estar en cualquier forma física adecuada para la higiene oral, tal como suspensión, aceite, gel u otro producto sólido.

5 De acuerdo con una realización preferida de la invención, la composición está en forma de suspensión que incluye del 1 % al 40 % en peso, más preferentemente del 10 % al 20 % en peso, de nanopartículas biológicamente activas.

10 Más ventajosamente, esta suspensión se puede producir por medio de un método muy simple y económico, como se describirá en más detalle a continuación, y se puede utilizar directamente, por ejemplo para hacer gárgaras o como enjuague bucal, para tratar los dientes y las encías o puede estar mezclada con otros ingredientes en la formulación de un producto sólido o líquido tal como una pasta de dientes o un enjuague bucal.

15 En una realización preferida de la invención, la suspensión tiene un pH comprendido entre 7 y 8 y, más preferentemente entre 7 y 7,4.

De esta manera, la suspensión ventajosamente se puede utilizar directamente como tal o mezclada con otros ingredientes en la formulación de composiciones de higiene oral eficaces.

20 En cualquier caso y en una realización preferida, se ha demostrado ventajoso añadir agentes conservantes adecuados, tales como parabenos u otros conservantes oralmente aceptables conocidos por los expertos en la materia, con el fin de prolongar la vida útil de la suspensión y evitar la posibilidad de contaminación bacteriana o por mohos.

25 Los inventores sorprendentemente han observado que la suspensión de la invención es estable durante un periodo prolongado de tiempo, incluso si no se añaden agentes estabilizantes a la misma.

30 En particular, se ha observado que la suspensión de la invención es estable durante al menos 30 días y, más generalmente, durante aproximadamente dos a tres meses, sin utilizar ningún agente estabilizante.

De acuerdo con una realización preferida alternativa de la invención, la composición puede estar en forma de pasta de dientes, polvo dental, goma de mascar para la higiene oral y dental, ungüento para las encías, enjuague bucal y concentrado de baño bucal y para hacer gárgaras.

35 Según una realización preferida de la invención, la composición puede comprender una combinación de nanopartículas biológicamente activas que comprenden una cantidad eficaz de un ion antibacteriano y nanopartículas biológicamente activas sin dicho ion.

40 De esta manera, la entidad del efecto antibacteriano del ion metálico realizado en la superficie de la dentina y el esmalte se puede ajustar de acuerdo a las exigencias más variadas. De acuerdo con otra realización preferida, en la composición oral de la invención, la cantidad de nanopartículas biológicamente activas generalmente estará en el intervalo del 3 % al 30 % en peso de la composición.

45 Si la composición oral comprende una combinación de nanopartículas biológicamente activas que comprenden una cantidad eficaz de un ion antibacteriano y nanopartículas biológicamente activas sin dicho ion, la cantidad de cada uno de estos dos tipos de nanopartículas generalmente variará del 1,5 % al 15 % en peso de la composición.

50 Las composiciones orales de esta invención, por supuesto, también contendrán otros ingredientes utilizados habitualmente y conocidos en la técnica para formular tales productos, dependiendo de la forma del producto oral.

55 Por ejemplo, en el caso de un producto oral en forma de una crema o pasta dentífrica, el producto preferentemente comprenderá un agente abrasivo en partículas, una fase líquida que contiene humectante y un ligante o espesante que actúa para mantener el agente abrasivo en suspensión estable en fase líquida. Un tensioactivo y un agente saborizante también son ingredientes preferidos habituales de los dentífricos aceptables comerciales.

60 Para los fines de la invención, un agente abrasivo en partículas adecuado se puede seleccionar del grupo que comprende: sílice, alúmina, alúmina hidratada, carbonato de calcio, fosfato dicálcico anhidro, dihidrato de fosfato dicálcico y metafosfato sódico insoluble en agua. La cantidad de agente abrasivo en partículas generalmente variará del 0,5 % al 40 % en peso de la pasta de dientes.

65 Los humectantes utilizados habitualmente son glicerol y jarabe de sorbitol (que por lo general comprende una solución de aproximadamente el 70 %). Sin embargo, los expertos en la materia conocen otros humectantes incluyendo propilenglicol, lactitol y jarabe de maíz hidrogenado. La cantidad de humectante generalmente oscilará del 10 % al 85 % en peso de la pasta de dientes. La fase líquida puede ser acuosa o no acuosa.

Del mismo modo, numerosos agentes de unión o espesantes están indicados para su uso en dentífricos, siendo los

preferidos la carboximetilcelulosa sódica y la goma de xantano. Otros incluyen ligantes de gomas naturales tales como goma de tragacanto, goma de karaya y goma arábiga, alginatos y carragenanos. Los agentes espesantes de sílice incluyen aerogeles de sílice y diversas sílices precipitadas. Se pueden utilizar mezclas de aglutinantes. La cantidad de aglutinante incluida en un dentífrico generalmente está entre el 0,1 % y el 5 % en peso.

5 Es habitual incluir un tensioactivo en un dentífrico y de nuevo la bibliografía desvela una amplia variedad de materiales adecuados. Los tensioactivos que han encontrado un amplio uso en la práctica son lauril sulfato de sodio y lauroilsarcosinato de sodio. Se pueden utilizar otros tensioactivos aniónicos, así como otros tipos tales como tensioactivos catiónicos, anfóteros y no iónicos. Los tensioactivos normalmente están presentes en una cantidad
10 comprendida entre el 0,5 % y el 5 % en peso del dentífrico.

Los sabores que se utilizan habitualmente en los dentífricos son los basados en aceites de menta y menta verde. Ejemplos de otros materiales aromatizantes utilizados son mentol, clavo, gaulteria, eucalipto y anís. Una cantidad comprendida entre el 0,1 % y el 5 % en peso es una cantidad adecuada de sabor a incorporar en un dentífrico.

15 La composición oral de la invención puede incluir una amplia variedad de otros ingredientes opcionales.

En el caso de un producto oral en forma de pasta de dientes, estos ingredientes opcionales pueden incluir un agente anti-placa tal como extracto de musgo, un ingrediente anti-sarro, tal como un fosfato condensado, por ejemplo un pirofosfato, un hexametáfosfato o un polifosfato de metal alcalino; un agente edulcorante, tal como sacarina y sus sales; un agente opacificante, tal como dióxido de titanio; un conservante, tal como formalina; un agente colorante; un agente que controla el pH, tal como un ácido, una base o un tampón, tal como ácido cítrico. Las cantidades adecuadas de estos ingredientes opcionales se pueden seleccionar fácilmente por los expertos en la materia en función de las características específicas que se quieran conferir a la pasta de dientes.

25 En el caso de un producto oral en forma de goma de mascar, la composición comprenderá, además de los ingredientes mencionados anteriormente, una base de goma adecuada que se puede seleccionar fácilmente por los expertos en la materia.

30 En el caso de un producto oral en forma de enjuague bucal o para hacer gárgaras, la composición comprenderá ingredientes adecuados en forma líquida o soluble fácilmente seleccionables por los expertos en la materia, tales como sorbitol, glicerol, aceites y materiales aromatizantes, agentes solubilizantes tales como aceite de ricino hidrogenado y etoxilado, tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y lauroilsarcosinato de sodio, agentes conservantes, reguladores de la viscosidad y otros ingredientes adecuados que se pueden seleccionar fácilmente
35 por los expertos en la materia.

Para una discusión más completa de la formulación de composiciones orales se hace referencia a *Cosmeticology* de Harry, séptima edición, 1982, editada por J.B. Wilkinson y R.J. Moore.

40 De acuerdo con otro aspecto de la misma, la presente invención se refiere a un proceso mejorado para la producción de una suspensión acuosa que incluye un compuesto de hidroxiapatita biológicamente activa que requiere costes operativos y de inversión bajos.

45 Un proceso para preparar una suspensión acuosa que incluye nanopartículas biológicamente activas de una hidroxiapatita sustituida con carbonato de acuerdo con la invención se define en la reivindicación adjunta 20.

Más ventajosamente, este proceso permite preparar de una manera bastante rápida y económica una suspensión de nanopartículas biológicamente activas que se pueden utilizar fácilmente como tal como composición para la higiene bucal o se pueden utilizar en mezcla con otros ingredientes para producir composiciones para la higiene oral.

50 Lo más ventajosamente, además, este proceso permite preparar una suspensión de nanopartículas biológicamente activas que es estable durante un periodo prolongado de tiempo, incluso si no se añaden agentes estabilizantes a la misma.

55 Como se ha indicado anteriormente, se ha observado que la suspensión preparada de este modo es estable durante al menos 30 días y, más generalmente, durante aproximadamente dos y tres meses, sin utilizar ningún agente estabilizante.

60 Para los fines de la invención, la etapa a) anteriormente mencionada de preparar una solución o suspensión acuosa de un compuesto de Ca se puede llevar a cabo de cualquier manera convencional, tal como disolviendo o suspendiendo el compuesto de Ca en agua. Según una realización preferida de la invención, el compuesto de Ca es una sal de calcio seleccionado del grupo que comprende: hidróxido de calcio, carbonato de calcio, acetato de calcio, oxalato de calcio, nitrato de calcio, y mezclas de los mismos.

65 De esta manera, el coste del proceso se puede reducir ventajosamente ya que estos compuestos de Ca son productos fácilmente disponibles en el mercado a un coste muy bajo. Además, estos compuestos de Ca se pueden

preparar y almacenar fácilmente en beneficio de las operaciones de fabricación.

5 En el proceso de la invención, preferentemente se lleva a cabo la etapa a) con el fin de conseguir una suspensión de nanopartículas que tienen un pH básico. Preferentemente, la solución o suspensión acuosa de la etapa a) tiene un pH comprendido entre 8 y 12.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la etapa a) mencionada anteriormente se lleva a cabo en ausencia sustancial de aniones no aceptables por vía oral.

10 De este modo, se puede producir una suspensión de nanopartículas que no requiere ningún tratamiento adicional para eliminar las sustancias no deseadas y que se puede utilizar directamente como tal, salvo por un ajuste opcional del pH por medio de un agente adecuado, tal como ácido cítrico.

15 En el proceso de la invención, las nanopartículas de hidroxiapatita sustituida con carbonato se forman en la etapa b) mediante la adición de iones PO_4^{3-} a la solución o suspensión acuosa de la etapa a) y agitando al mismo tiempo esta solución o suspensión con el fin de capturar el dióxido de carbono presente en la atmósfera y conseguir la sustitución del carbonato deseado en el sitio de fosfato (B) del compuesto de hidroxiapatita que se forma.

20 De esta manera, la sustitución de carbonato se puede llevar a cabo ventajosamente por simple agitación de la solución o suspensión, por ejemplo, por medio de un agitador mecánico.

25 En una realización alternativa, la agitación necesaria de la solución o suspensión se puede conseguir mediante el burbujeo de aire, un gas que contiene CO_2 o una mezcla de los mismos en fase líquida o combinando agitación mecánica con burbujeo de un gas.

Para los fines de la invención, los iones de PO_4^{3-} se añaden a la solución o suspensión acuosa de la etapa a) durante un tiempo que generalmente depende de la cantidad de la solución fosfórica utilizada con respecto a la cantidad de la solución o suspensión básica de calcio, y que puede ser seleccionada por los expertos en la materia.

30 Preferentemente, la etapa b) se lleva a cabo durante un tiempo comprendido entre 30 minutos y 2 horas con el fin de mantener el tiempo de reacción y los costes operativos tan bajos como sea posible.

35 Según la invención, la etapa b) se lleva a cabo mientras se mantiene dicha solución o suspensión a una temperatura inferior o igual a 60°C .

Los inventores han observado que de esta manera el grado de cristalinidad GC de las nanopartículas puede mantenerse por debajo del valor máximo mencionado del 40 % (70 % en el caso del GC').

40 En una realización preferida de la invención, la etapa b) se lleva a cabo mientras se mantiene dicha solución o suspensión a una temperatura inferior o igual a 40°C y más preferentemente comprendida entre 25°C y 40°C .

De esta manera, el grado de cristalinidad GC de las nanopartículas se puede mantener dentro del intervalo de valores preferido mencionado anteriormente (GC = 25-35 %; GC' = 40-60 %).

45 De acuerdo con una realización preferida de la invención, la etapa b) se lleva a cabo mediante la adición, preferentemente gota a gota, de una solución acuosa que incluye iones PO_4^{3-} a la solución o suspensión acuosa de la etapa a).

50 De acuerdo con una realización preferida alternativa de la invención, la solución acuosa que incluye iones PO_4^{3-} añadidos en la etapa b) además puede comprender iones HCO_3^- .

De esta manera, puede ser posible ajustar en la medida apropiada la sustitución de carbonato deseado en el sitio de fosfato (B) del compuesto de hidroxiapatita que se está formando.

55 En el marco de esta realización preferida, la solución acuosa mencionada anteriormente que incluye iones HCO_3^- y PO_4^{3-} se puede preparar mediante burbujeo de aire, CO_2 o una mezcla de los mismos a través de agua para obtener una solución de ácido carbónico y a continuación añadiendo H_3PO_4 a la misma.

60 Según otra realización preferida alternativa de la invención, la etapa b) se puede llevar a cabo añadiendo simultáneamente una primera solución que contiene iones CO_3^{2-} y una segunda solución que contiene iones PO_4^{3-} a la solución o suspensión acuosa de la etapa a).

65 En una realización preferida de la invención, el proceso se lleva a cabo de tal manera que la suspensión de nanopartículas obtenidas de la etapa c) tiene un pH comprendido entre 7 y 8 y, más preferentemente, entre 7 y 7,4.

De esta manera y como ya se ha indicado anteriormente, el proceso de la invención permite producir una

suspensión que se puede utilizar directamente de forma ventajosa como tal o mezclada con otros ingredientes en la formulación de composiciones de higiene oral eficaces con una notable simplificación de las operaciones de fabricación de la composiciones y una notable reducción de costes.

5 Como se ha señalado anteriormente, la suspensión de nanopartículas producidas de esta manera también muestra unas características de estabilidad notables y tiene una vida útil de al menos 30 días y, más en general, de aproximadamente dos a tres meses, incluso aunque no se añadan agentes estabilizantes a la misma. De acuerdo con una realización preferida de la invención, la solución o suspensión acuosa de la etapa a) puede comprender además un óxido o una sal de un metal M antibacteriano.

10 Preferentemente, el metal M antibacteriano se selecciona del grupo que comprende Zn, Cu, Ag, y sus mezclas.

De este modo, se puede producir una suspensión de nanopartículas que también presentan un efecto antibacteriano que mejora las características de higiene oral de la suspensión o de los otros productos (líquidos o sólidos) en los que se incorpora la suspensión.

15 En una realización preferida, la sal metálica mencionada anteriormente es una sal orgánica o inorgánica aceptable por vía oral seleccionada del grupo que comprende: lactatos, gluconatos, citratos, acetatos e hidróxidos.

20 De este modo, se puede producir una suspensión de nanopartículas que no requiere ningún tratamiento adicional para eliminar las sustancias no deseadas y que se pueden utilizar directamente como se indica anteriormente.

En una realización preferida, la etapa b) se lleva a cabo tal que la relación de los iones de Ca y M contenidos en la solución o suspensión de la etapa a) y los iones PO_4^{3-} añadidos a la misma es superior a 1,7.

25 De esta manera, se puede asegurar que la sustitución del carbonato en la estructura de la hidroxiapatita ha tenido lugar principalmente en el sitio de fosfato B y se puede producir una suspensión de nanopartículas que ventajosamente aprovecha una actividad antibacteriana capaz de prevenir la generación de caries en los dientes y enfermedades periodontales tales como blenorrea alveolar y la reducción de los fenómenos de halitosis.

30 En el proceso de la invención, el crecimiento de las nanopartículas de una hidroxiapatita sustituida con carbonato se lleva a cabo en la etapa c) por agitación de la suspensión obtenida de la etapa b) (durante la cual principalmente tiene lugar la nucleación de las nanopartículas) durante un tiempo de al menos dos horas a una temperatura inferior a o igual a 60 °C. Preferentemente, la etapa c) se lleva a cabo durante un tiempo comprendido entre 2 y 24 horas y más preferentemente entre 2 y 12 horas, como es requerido por las circunstancias con el fin de tener un tiempo de crecimiento de las nanopartículas suficiente para alcanzar el tamaño deseado y con el fin para obtener una sola fase.

40 En una realización preferida de la invención, se lleva a cabo la etapa c) mientras se mantiene la suspensión de nanopartículas a una temperatura comprendida entre 25 °C y 40 °C.

En una realización preferida de la invención, la etapa c) se lleva a cabo mientras se mantiene la suspensión de nanopartículas a la misma temperatura de la etapa b).

45 De esta manera, el proceso se puede llevar a cabo ventajosamente con un control más simple y a un coste menor.

De acuerdo con otro aspecto de la misma, la presente invención se refiere a un proceso mejorado para preparar un compuesto de hidroxiapatita biológicamente activa que requiere costes de inversión y operativos bajos.

50 Un proceso para preparar nanopartículas biológicamente activas de una hidroxiapatita sustituida con carbonato de acuerdo con la invención se define en la reivindicación adjunta 35.

Más específicamente, el proceso de la invención comprende las etapas de:

- 55
- a) preparar una suspensión acuosa que incluye dichas nanopartículas por medio de un proceso como se describe en el presente documento;
 - b) separar las nanopartículas sólidas de la suspensión obtenida de la etapa a);
 - c) secar las nanopartículas sólidas húmedas así obtenidas.

60 En una realización preferida, la etapa de separación b) se lleva a cabo por decantación, centrifugación o filtración utilizando aparatos y técnicas bien conocidas por los expertos en la materia.

En una realización preferida, la etapa de secado c) se lleva a cabo mediante la congelación de las nanopartículas sólidas húmedas a una temperatura inferior a 0 °C hasta alcanzar un peso constante.

65 En el marco de esta realización preferida, la etapa de secado c) se lleva a cabo preferentemente por liofilización de

las nanopartículas sólidas húmedas a una temperatura comprendida entre -20 °C y -50 °C, más preferentemente a aproximadamente -40 °C.

5 En una realización preferida, el proceso también puede comprender la etapa adicional d) de lavado de las nanopartículas sólidas separadas con agua o una solución básica antes de efectuar la etapa de secado c).

Ventajosamente, esta etapa d) de lavado adicional sirve para la función útil de eliminar cualquier residuo ácido posiblemente absorbido o atrapado por las nanopartículas.

10 De acuerdo con otro aspecto de la misma, la presente invención se refiere a un proceso mejorado para la fabricación de una pasta de dientes que comprende un compuesto de hidroxiapatita biológicamente activa que requiere costes de inversión y operativos bajos.

15 Un primer proceso para la fabricación de una pasta de dientes que comprende nanopartículas biológicamente activas de una hidroxiapatita sustituida con carbonato de acuerdo con la invención se define en la reivindicación adjunta 39 y comprende las etapas de:

- a) preparar una suspensión acuosa que incluye dichas nanopartículas por medio de un proceso como se describe en el presente documento;
- 20 b) mezclar dicha suspensión acuosa con otros ingredientes de la pasta de dientes.

25 Como ya se ha indicado anteriormente, este proceso ventajosamente permite incorporar fácilmente las nanopartículas en la pasta de dientes de una manera bastante simple y conveniente aprovechando propiedades útiles, en particular las características de estabilidad y de pH de la suspensión de las nanopartículas producidas de acuerdo con la invención.

30 Muy ventajosamente, el proceso de fabricación de una pasta de dientes de la invención no requiere ninguna separación o secado de las nanopartículas, con una reducción notable de la complejidad de la planta de fabricación, de la inversión y de los costes operativos relacionados, de las pérdidas de producto durante la fabricación y de rechazos de producción.

35 Además, la etapa de mezcla de la suspensión acuosa de nanopartículas con otros ingredientes de la pasta de dientes se puede llevar a cabo con un mejor control de la temperatura dado que la suspensión acuosa reduce la fricción y ayuda en la eliminación del calor generado en el aparato de mezcla.

Un segundo proceso alternativo para la fabricación de una pasta de dientes que comprende nanopartículas biológicamente activas de una hidroxiapatita sustituida con carbonato de acuerdo con la invención se define en la reivindicación 40 adjunta y comprende las etapas de:

- 40 a) la preparación de nanopartículas sólidas por medio de un proceso como se describe en el presente documento;
- b) mezclar las nanopartículas sólidas con otros ingredientes de la pasta de dientes.

45 Este proceso alternativo permite fabricar una pasta de dientes en todos aquellos casos en los que el uso de la suspensión de nanopartículas descrita anteriormente puede no ser deseable por razones logísticas u otras razones.

50 En una realización preferida de los procesos de fabricación descritos anteriormente, la etapa de mezcla b) se lleva a cabo en un aparato de mezcla mantenido bajo un grado de vacío predeterminado, fácilmente seleccionable por los expertos en la materia con el fin de obtener una mezcla uniforme de los ingredientes, que se alcanza usando bombas de vacío convencionales.

En una realización preferida del primer proceso de fabricación, la etapa de mezcla b) se lleva a cabo por

- 55 b1) mezcla de la suspensión acuosa de la etapa a) con otros ingredientes de la pasta de dientes con excepción de cualquier tensioactivo;
- b2) incorporación de al menos un tensioactivo en la mezcla así obtenida.

60 De esta manera, se puede minimizar la formación de espuma durante la operación de mezcla. En el marco de esta realización, la etapa de incorporación b2) se lleva a cabo preferentemente bajo vacío usando un equipo convencional con el fin de minimizar la formación no deseada de espuma.

65 De acuerdo con otro aspecto de la misma, la presente invención se refiere a un método de remineralización local de los dientes que comprende poner en contacto los dientes con una composición que comprende nanopartículas biológicamente activas tal como se describe en el presente documento.

Más ventajosamente gracias a las características de las nanopartículas descritas anteriormente, un método de este

tipo permite remineralizar eficazmente los dientes incluso en el tiempo limitado disponible durante la rutina normal de higiene dental.

5 La etapa de contacto del método de remineralización se puede llevar a cabo de diferentes maneras dependiendo de la forma de la composición que contiene nanopartículas. Por ejemplo, si la composición es una pasta de dientes, la etapa de contacto se puede llevar a cabo simplemente por el lavado de los dientes, mientras que si la composición es un enjuague bucal, la etapa de contacto se lleva a cabo manteniendo el enjuague bucal en la cavidad oral durante un tiempo adecuado, por ejemplo unos minutos.

10 De acuerdo con la invención y como se muestra en mayor detalle a continuación, de hecho, las nanopartículas de la invención poseen una actividad remineralizante tan alta que su efecto se puede detectar incluso poniendo en contacto las nanopartículas con los dientes durante un periodo limitado de tiempo.

Breve descripción de los dibujos

15 Las características adicionales y ventajas de la presente invención serán más fácilmente evidentes por los siguientes ejemplos de algunas realizaciones preferidas de los diversos aspectos de la presente invención dada a continuación a modo de ilustración y no de limitación, aspectos que se entenderán mejor con referencia a los dibujos adjuntos.

20 En estos dibujos:

- La Fig. 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de un ejemplo de nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la invención;
- La Fig. 2 muestra los patrones de difracción de rayos X de un ejemplo de nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la invención (a) y de nanopartículas de apatita (dentina) naturales (b);
- Las Figs. 3a, 3b, 3c y 3d muestran imágenes de TEM de algunos ejemplos de nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la invención que presentan el tamaño nanométrico de las partículas;
- La Fig. 4 muestra un gráfico termogravimétrico de un ejemplo de nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la invención;
- La Fig. 5 muestra un espectro de FTIR de un ejemplo de nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la invención;
- Las Figs. 6a, 6b y 6c muestran las respectivas imágenes de SEM de una placa de dentina radicular de dientes bovinos frescos en condiciones desmineralizadas (Fig. 6a), después de un contacto de 1 minuto (Fig. 6b) y después de un contacto de 10 minutos (Fig. 6c) con una suspensión de nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la invención.

En los siguientes Ejemplos, los porcentajes y las partes son en peso a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1

40 (Preparación de una suspensión acuosa de nanopartículas)

Se preparó 2184 g de una suspensión acuosa de nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la invención de acuerdo con el siguiente método.

45 En una primera etapa, se preparó una suspensión acuosa que comprende 356,2 g de $\text{Ca}(\text{OH})_2$, 48,8 g de ZnO y 45 g de $\text{Ca}(\text{CO}_3)$ en 1060 g de H_2O en un recipiente de reacción convencional agitando los ingredientes con un agitador mecánico.

50 Durante esta etapa, la suspensión resultante se llevó a una temperatura de $40\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ por medio de una resistencia eléctrica o por cualquier otro elemento de calentamiento adecuado tal como por ejemplo una camisa termostatazada en la que se hace circular un fluido de calentamiento, tal como aceite o vapor.

55 Una vez que se alcanza la temperatura deseada, se forman nanopartículas de hidroxiapatita sustituida con carbonato mediante la adición gota a gota de iones PO_4^{3-} a la suspensión acuosa de la etapa anterior mientras se agita simultáneamente la misma. En este caso, se añadieron 674 g de una solución ácida constituida por una mezcla 70/30 de H_3PO_4 (75 %)/ H_2O , con una velocidad de goteo de $22\text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$ ($0,4\text{ g} \cdot \text{s}^{-1}$), mientras se agita continuamente y la temperatura del recipiente de reacción se mantiene constante.

60 Después de aproximadamente 30' y 30" se obtuvo una suspensión de nanopartículas que se agitó posteriormente durante un periodo de tiempo de aproximadamente dos horas a una temperatura de $40\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$, después de lo cual se obtuvo una suspensión que tiene un contenido total de aproximadamente el 30-31 % en peso de nanopartículas y que tiene un pH de aproximadamente $7 \pm 0,2$.

65 La suspensión de nanopartículas se puede utilizar fácilmente como tal o como ingrediente activo para la preparación posterior de una pasta de dientes, enjuague bucal u otra composición oral o dental de acuerdo con la invención.

Ejemplo 2

(Preparación de nanopartículas sólidas)

5 Se prepararon 670 g de nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la invención preparando en primer lugar 2184 g de una suspensión acuosa de acuerdo con el método y utilizando los mismos ingredientes que el Ejemplo 1 anterior y a continuación llevando a cabo las siguientes etapas adicionales.

10 En primer lugar, las nanopartículas sólidas se separan del líquido por filtración en un papel Millipore con un diámetro de poro de 45 μm y a continuación se lavaron repetidamente con una solución diluida en agua de CaCO_3 para eliminar cualquier residuo de ácido.

15 Las nanopartículas sólidas húmedas así obtenidas se liofilizaron a continuación a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ hasta que alcanzaron un peso constante, se tamizaron en ($\phi = 120\text{-}20\text{ }\mu\text{m}$) y se almacenaron a una temperatura de $0\text{-}4\text{ }^\circ\text{C}$.

Las nanopartículas obtenidas de este modo, que tenían el aspecto de un polvo blanco, a continuación se caracterizan como sigue.

1) Difracción de rayos X (XRD)

20 Los patrones de polvo de rayos X se obtuvieron utilizando un difractómetro de polvo Philips PW 1710 equipado con un monocromador secundario de grafito utilizando radiación $K\alpha$ de Cu generada a 40 kV y 40 mA. El instrumento se configuró con una divergencia de 1° y rendijas receptoras de 0,2 mm. Las muestras se prepararon usando la carga frontal de soportes de muestra de aluminio convencionales que tienen 1 mm de profundidad, 20 mm de altura y 15 mm de ancho. El intervalo de 2θ era de 5° a 60° con un tamaño de paso (2θ) de $0,05^\circ$ y un tiempo(s) de recuento de 3.

30 En la Fig. 1 se muestra el patrón de XRD de las nanopartículas, lo que permite determinar el grado de cristalinidad de las nanopartículas.

En la Fig. 1, la intensidad de la línea se relaciona con su porcentaje de intensidad (unidades arbitrarias), teniendo en cuenta la línea más alta igual a 100.

35 El grado de cristalinidad, se evaluó de acuerdo con el método de Landi et al. y el método de Erkmén ya mencionados.

De acuerdo con el método de Landi et al., el grado de cristalinidad de las nanopartículas evaluado a partir del patrón de XRD presentado en la Figura 1 era de aproximadamente el 30 %.

40 Según el método de Erkmén, el grado de cristalinidad de las nanopartículas evaluado a partir del patrón de XRD presentado en la Figura 1 era de aproximadamente el 52 %.

45 En cuanto a la naturaleza de las nanopartículas de hidroxiapatita sustituida con carbonato y como también se desprende de los patrones presentados en la Fig. 2, en la que la curva A es el patrón de las nanopartículas de hidroxiapatita biológicamente activas de acuerdo con la invención y la curva B es el patrón de nanopartículas de hidroxiapatita naturales, se puede observar la similitud entre las nanopartículas de hidroxiapatita naturales (dentina) y las nanopartículas de hidroxiapatita de acuerdo con la invención.

2) Caracterización morfológica por microscopía electrónica de transmisión (TEM)

50 Se llevaron a cabo observaciones por microscopía electrónica de transmisión (TEM) utilizando un microscopio Philips CM 100. Las muestras en polvo se dispersaron por ultrasonidos en agua ultrapura y a continuación se dejaron caer unas cuantas gotas sobre láminas de carbono Holey soportadas en microrredes de cobre convencionales. Las imágenes de TEM de las nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la invención se presentan en la Fig. 3a, 3b, 3c y 3d, respectivamente, en las que es posible apreciar la forma alargada de las nanopartículas con morfología de forma acicular y de plaquetas muy próximas a las observadas para los cristales de apatita ósea. Las nanopartículas tenían una longitud media L de aproximadamente 100 nm, una anchura media W de aproximadamente 10 nm y un espesor T medio de aproximadamente 5 nm.

60 El promedio de relación de aspecto A/R era de 10.

3) Análisis térmico (TGA-DSC)

65 Se llevaron a cabo investigaciones termogravimétricas en las nanopartículas utilizando un Análisis térmico SDT Q 600. El calentamiento se llevó a cabo en flujo de nitrógeno (100 ml/min) usando un soporte de muestras de alúmina a una velocidad de $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ hasta $1000\text{ }^\circ\text{C}$. El peso de las muestras era de aproximadamente 10 mg.

La Fig. 4 presenta los resultados de un análisis termogravimétrico de las nanopartículas que muestra las disminuciones de peso relacionadas con la descomposición de la fase inorgánica. La línea a corresponde a la pérdida de peso en porcentaje en función de la temperatura de tratamiento y la línea b representa la derivada de la pérdida de peso en porcentaje en relación a la temperatura. La línea c corresponde al flujo de calor implicado en las transiciones de fase que no están presentes en las muestras de las nanopartículas.

La línea b muestra un pico ancho entre 150 °C y 300 °C debido a la pérdida del agua absorbida físicamente (pérdida de peso del $2,2 \pm 0,5$ %), un pico ancho entre 400 °C y 600 °C debido tanto a la pérdida del agua absorbida químicamente como al proceso de descarbonatación (pérdida de peso de $0,7 \pm 0,3$ %). El pico entre 800 °C y 1000 °C se puede atribuir al proceso de deshidroxilación (pérdida de peso del $1,5 \pm 0,5$ %). La amplitud de pico se debe en parte al bajo grado de cristalinidad de las nanopartículas.

4) Análisis del área superficial (BET)

La superficie específica de las nanopartículas se evaluó por el método de Brunauer, Emmet y Teller S. Brunauer, P.H. Emmet, E. Teller, Adsorption of gases in multimolecular layers. J. Am. Chem. Soc. 60 (1938) 309- 319], [S.J; Greg, K.S. Sing (Eds.), Adsorption, Surface Area and Porosity, Academic Press, 1997 O. Gauthir, J.M. Boiler, E. Aguado, P. Piletand, G. Daculsi] llevado a cabo por medio de un instrumento Carlo Erba-Sorpty 1750 y el uso de N₂ como gas de adsorción.

Los análisis se realizaron en 300 mg de muestras. Antes de la absorción de gas, las muestras se secaron al vacío (2 mbar -200 Pa-), mientras se incrementaba la temperatura, a una velocidad de 10 °C/min, desde 25 °C a 100 °C. A continuación se llevó a cabo la adsorción de N₂, manteniendo la muestra en N₂ líquido. Cada medición del área superficial proporcionada por el instrumento corresponde a la media de tres valores.

La superficie media de las nanopartículas era de aproximadamente 30 m²/g.

5) Composición química: Análisis de espectrometría de emisión óptica con acoplamiento inductivo de plasma (ICP-OES)

Se obtuvo la cantidad de calcio, zinc y fósforo en las muestras de las nanopartículas usando una técnica de espectrometría de emisión óptica con acoplamiento inductivo de plasma (ICP-OES). Las mediciones de ICP-OES se llevaron a cabo con un instrumento DV Perkin Elmer Optima 4200. Las muestras se habían disuelto previamente en ácido nítrico ultrapuro al 1 % para obtener una concentración de los elementos entre 1 y 8 ppm.

Las nanopartículas mostraron una (Ca + M)/P en masa de aproximadamente 1,98 y un contenido de zinc de aproximadamente el 18 % en peso con respecto al contenido total de Ca.

6) Caracterización espectroscópica por análisis de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR)

Los espectros de infrarrojos se registraron a una resolución de 4000 a 400 cm⁻¹ a 2 cm⁻¹ usando un espectrómetro Bruker IFS 66v/S. Se obtuvieron gránulos (KBr) bajo vacío usando muestras en polvo (1 mg) mezcladas cuidadosamente con KBr de calidad para infrarrojos (200 mg).

El espectro de FTIR de las nanopartículas se muestra en la Fig. 5. El espectro muestra las señales relacionadas con los grupos PO₄³⁻ (1037 cm⁻¹), HPO₄²⁻ (955 cm⁻¹), OH⁻ (3444 cm⁻¹ y 1630 cm⁻¹), CO₃²⁻ (870 cm⁻¹). Una comparación entre el área de pico a 870 cm⁻¹ de las nanopartículas y el área del pico a 870 cm⁻¹ de un patrón de referencia de CaCO₃ permitió evaluar una cantidad de CO₃²⁻ de aproximadamente el 3 % en peso basado en el peso total de las nanopartículas.

La banda a 870 cm⁻¹ proporciona información sobre el tipo de carbonatación de apatita.

El perfil de desconvolución del pico de carbonato a 870 cm⁻¹ permite deducir que la carbonatación de hidroxiapatita es predominantemente de tipo B (relación A/B de aproximadamente 0,05).

Los datos de caracterización pertinentes de las nanopartículas se resumen en la siguiente Tabla 1.

Ejemplo 3

Se prepararon 2124 g de nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la invención mediante la preparación primero de 1449,5 g de una suspensión acuosa de acuerdo con el método y utilizando los mismos ingredientes que el Ejemplo 1 anterior, salvo por el hecho de que la cantidad de agua era de aproximadamente 1000 g, la cantidad de ZnO era de 4,5 g, la cantidad de CaCO₃ 22,5 g, la cantidad de Ca(OH)₂ era de 422,5 g.

Durante esta etapa, la suspensión resultante se llevó a una temperatura de 40 °C ± 2 °C por el mismo método del Ejemplo 1 anterior.

Una vez que se hubo alcanzado la temperatura deseada, se formaron nanopartículas de una hidroxiapatita sustituida con carbonato mediante la adición gota a gota de iones PO_4^{3-} de la misma manera y en las mismas cantidades que se describe en el Ejemplo 1 anterior.

- 5 Después de aproximadamente 30' y 30" se obtuvo una suspensión de nanopartículas que se trató posteriormente de la misma manera descrita en el Ejemplo 1 anterior.

Las nanopartículas entonces se separaron de la suspensión acuosa así obtenida de acuerdo con el método de separación que se describe en el Ejemplo 2 anterior.

- 10 Por tanto, las nanopartículas obtenidas a continuación se caracterizaron de acuerdo con los procedimientos y métodos descritos en el Ejemplo 2. Los datos de caracterización pertinentes de las nanopartículas se presentan en la siguiente Tabla 1.

15 **Ejemplo 4**

Se prepararon 2184 g de nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la invención preparando en primer lugar 1510 g de una suspensión acuosa de acuerdo con el método y utilizando los mismos ingredientes que el Ejemplo 1 anterior, salvo por el hecho de que la cantidad de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ era de aproximadamente 405 g y que no se añadió ningún ingrediente de ion metálico a la suspensión.

- 20

Durante esta etapa, la suspensión resultante se llevó a una temperatura de $40\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ por el mismo método del Ejemplo 1 anterior.

- 25 Una vez que se hubo alcanzado la temperatura deseada, se formaron nanopartículas de una hidroxiapatita sustituida con carbonato mediante la adición gota a gota de iones PO_4^{3-} de la misma manera y en las mismas cantidades como se describe en el Ejemplo 1 anterior.

- 30 Después de aproximadamente 30' y 30" se obtuvo una suspensión de nanopartículas que se trató posteriormente de la misma manera descrita en el Ejemplo 1 anterior.

Las nanopartículas se separaron entonces de la suspensión acuosa así obtenida de acuerdo con el método de separación que se describe en el Ejemplo 2 anterior.

- 35 Por tanto, las nanopartículas obtenidas a continuación se caracterizaron de acuerdo con los procedimientos y métodos descritos en el Ejemplo 2. Los datos de caracterización pertinentes de las nanopartículas se presentan en la siguiente Tabla 1.

TABLA 1

| Parámetro | Ejemplo 2 | Ejemplo 3 | Ejemplo 4 |
|---|-----------|-----------|-----------|
| Grado de cristalinidad GC [%] | 30 | 35 | 30 |
| Grado de cristalinidad GC' [%] | 52 | 60 | 60 |
| Longitud L [nm] | 100 | 150 | 150 |
| Anchura W [nm] | 10 | 20 | 15 |
| Relación de aspecto RA | 10 | 7,5 | 10 |
| Espesor T [nm] | 5 | 5 | 10 |
| Superficie [m^2/g] | 30 | 40 | 30 |
| Relación molar (Ca + M)/P | 1,98 | 1,8 | 1,98 *** |
| Contenido metálico [% en peso] * | 18 | 1,5 | 0 |
| Contenido de CO_3^{2-} [% en peso] ** | 4 % | 2 % | 4 % |
| Relación A/B | 0,05 | 0,1 | 0,05 |
| * = % en peso con respecto al contenido total de Ca. ** = % en peso con respecto al peso total de las nanopartículas. *** = en este caso solo había presente Ca | | | |

- 40

Ejemplo 5

(Evaluación de la actividad de remineralización de los dientes de la suspensión acuosa de nanopartículas)

- 45 Con el fin de evaluar la actividad de remineralización de los dientes de la suspensión acuosa de nanopartículas preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1 anterior se llevó a cabo el siguiente ensayo.

Se obtuvieron dientes bovinos frescos y se obtuvo una placa de dentina radicular cortando los dientes con una sierra de diamante. El ligamento periodontal se eliminó usando una cureta de metal y el cemento de la raíz se retiró usando una fresa de diamante mediante enfriamiento con agua.

- 50

La dentina se atacó con ácido ortofosfórico durante 1 minuto con el fin de eliminar la capa de frotis y exponer los túbulos dentinarios. El ácido se lavó con una pulverización de agua durante 1 minuto y las muestras se dejaron húmedas.

5 A continuación, se aplicó una alícuota de la suspensión de nanopartículas de acuerdo con el Ejemplo 1 anterior sobre las placas de dentina usando un cepillo. Las placas se dejaron húmedas en una cámara de incubación a 37 °C durante un tiempo de aplicación de aproximadamente 1 minuto después de lo cual las muestras se enjuagaron con un aerosol de aire-agua durante 1 minuto y se procesaron por microscopía electrónica de barrido (SEM).

10 Las Figs. 6a, 6b y 6c muestran las características de la dentina al inicio del estudio (Fig. 6a -desmineralizado) y de especímenes remineralizados después de la aplicación de las nanopartículas durante 1 minuto (Fig. 6b) y durante 10 minutos (Fig. 6c).

15 La Fig. 6b muestra una formación de cristales notable y la consiguiente obliteración patente de los túbulos dentinales incluso con un tiempo de contacto muy limitado (1 minuto) entre la dentina y la suspensión de nanopartículas. La Fig. 6c muestra una deposición mejorada de la nanopartícula en el sustrato dentina en función del tiempo de contacto.

20 Ejemplo 6

(Pasta dental)

Se preparó una pasta de dientes que incluye nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la invención de acuerdo con el siguiente método y a partir de los siguientes ingredientes.

25 En una primera etapa, se preparó una suspensión acuosa que incluye nanopartículas biológicamente activas (contenido total de sólidos: 30 % en peso) de la misma manera y utilizando los mismos ingredientes y las cantidades descritas en el Ejemplo 1.

30 La suspensión acuosa así obtenida se mezcló entonces con los otros ingredientes de la pasta de dientes como se muestra en la siguiente tabla, excepto para el tensioactivo.

La mezcla se llevó a cabo en un aparato de mezcla convencional mantenido bajo un grado de vacío adecuado seleccionado entre los valores habituales conocidos por los expertos en la materia.

35 Una vez que se obtuvo una mezcla homogénea, el tensioactivo se incorpora al aparato de mezcla mientras se mantiene un grado de vacío predeterminado seleccionado entre los valores habituales conocidos por los expertos en la materia.

40 De esta manera, se obtuvo una pasta de dientes que tiene la composición presentada en la siguiente Tabla 2.

TABLA 2

| Ingrediente | Cantidad [%] |
|---|--------------|
| Carboximetilcelulosa de sodio | 1,0 |
| Nanopartículas de HA-Zn * | 7,5 |
| Nanopartículas de HA ** | 7,5 |
| Jarabe de sorbitol | 15,0 |
| Glicerina | 15,0 |
| Sacarina de sodio | 0,25 |
| Extracto de musgo hidroglicólico titulado en ácido úsnico al 2 % | 0,5 |
| Sílice espesante | 1,0 |
| Sílice abrasiva | 18,0 |
| Pirofosfato tetrapotásico | 3,0 |
| Dióxido de titanio | 0,9 |
| Lauril sulfato de sodio | 0,5 |
| Sabor a menta | 1,3 |
| Ácido cítrico | 0,25 |
| Agua | Resto |
| * = Nanopartículas biológicamente activas de una hidroxiapatita substituida con carbonato, incluyendo iones de Zn preparados de acuerdo con el Ejemplo 1. | |
| ** = nanopartículas biológicamente activas de una hidroxiapatita substituida con carbonato preparadas de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 excepto por el hecho de que no se usaron iones de Zn. | |

Ejemplo 7

(Enjuague bucal)

5 Se preparó un enjuague bucal que incluye nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la invención mezclando una suspensión producida de acuerdo con el Ejemplo 1 anterior de una manera convencional con los ingredientes convencionales.

10

Se obtuvo un enjuague bucal que tiene la composición presentada en la siguiente Tabla 3.

TABLA 3

| Ingrediente | Cantidad [%] |
|--|--------------|
| Nanopartículas de HA-Zn * | 2,5 |
| Nanopartículas de HA ** | 2,5 |
| Jarabe de sorbitol | 3 |
| Glicerina | 3 |
| Sacarina de sodio | 0,25 |
| Extracto de musgo hidroglicólico titulado en ácido úsnico al 2 % | 0,5 |
| Pirofosfato tetrapotásico | 1 |
| Lauril sulfato de sodio | 0,2 |
| Sabor a menta | 0,5 |
| Ácido cítrico | 0,1 |
| Agua | Resto |

Ejemplo 8

15 (Goma de mascar para limpiar los dientes)

Se preparó una goma de mascar que incluye nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la invención mezclando nanopartículas de sólido seco producidas de acuerdo con el Ejemplo 2 anterior de una manera convencional con los ingredientes convencionales.

20

Se obtuvo una goma de mascar que tiene la composición presentada en la siguiente Tabla 4.

TABLA 4

| Ingrediente | Cantidad [%] |
|--|--------------|
| Base de goma de mascar | 91,65 |
| Nanopartículas de HA-Zn * | 2 |
| Nanopartículas de HA ** | 2 |
| Glicerina | 3 |
| Sacarina de sodio | 0,025 |
| Extracto de musgo hidroglicólico titulado en ácido úsnico el 2 % | 0,1 |
| Sabor a menta | 1 |

REIVINDICACIONES

1. Nanopartículas biológicamente activas de una hidroxiapatita no estequiométrica sustituida con carbonato, que tiene:

5

a) un grado de cristalinidad GC inferior al 40 %, definiéndose el grado de cristalinidad como

$$GC = (1 - X/Y) \cdot 100$$

10

en donde:

Y = altura del máximo de difracción a $2\theta = 33^\circ$, X = altura del fondo de difracción a $2\theta = 33^\circ$ del patrón de difracción de rayos X de las nanopartículas;

15

b) una longitud L que oscila de 20 a 200 nm y una anchura W que oscila de 5 a 30 nm; y

c) una relación de aspecto RA comprendida entre 2 y 40, definiéndose la relación de aspecto como

$$RA = L/W.$$

20

2. Nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la reivindicación 1, que comprenden del 1 % al 15 % en peso de carbonato sustituido en la estructura de la hidroxiapatita.

25

3. Nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la reivindicación 1, en las que la relación A/B entre una sustitución de carbonato en el sitio de hidroxilo (A) y una sustitución de carbonato en el sitio de fosfato (B) de la hidroxiapatita está comprendida entre 0,05 y 0,5.

30

4. Nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 3, en las que la sustitución de carbonato en el sitio de fosfato (B) de la hidroxiapatita es superior o igual al 65 % en peso del carbonato total presente en la hidroxiapatita.

5. Nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un grado de cristalinidad GC comprendido entre el 25 % y el 35 %.

35

6. Nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la reivindicación 1, que tienen un área superficial comprendida entre 30 y 60 m²/g.

7. Nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la reivindicación 1, que tienen una forma sustancialmente acicular o de plaqueta con una longitud L comprendida entre 50 y 150 nm y una anchura W comprendida entre 5 y 20 nm.

40

8. Nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que además comprenden una cantidad eficaz de un ion antibacteriano.

45

9. Nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la reivindicación 8, que comprenden del 0,1 al 20 % en peso con respecto al contenido total de Ca de un ion metálico M antibacteriano sustituido en la estructura de la hidroxiapatita.

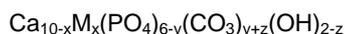
10. Nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la reivindicación 9, en las que dicho metal M se selecciona del grupo que comprende Zn, Cu, Ag y mezclas de los mismos.

50

11. Nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la reivindicación 9, que tienen una relación molar de (Ca + M)/P superior a 1,7.

55

12. Nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la reivindicación 9, que tienen la fórmula:



en la que x es un número comprendido entre 0,0055 y 0,6, y es un número comprendido entre 0,065 y 0,9 y z es un número comprendido entre 0 y 0,32.

60

13. Una composición que comprende nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

65

14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13, en una forma adecuada para la higiene oral.

15. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 13 o 14, en forma de suspensión, aceite, gel o sólido.

16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, en forma de suspensión que incluye del 1 % al 40 % en peso de nanopartículas biológicamente activas.
- 5 17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, que tiene un pH comprendido entre 7 y 8.
18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, en forma de pasta de dientes, polvo dental, goma de mascar para la higiene oral y dental, ungüento para las encías, enjuague bucal y concentrado de baño para la boca y para hacer gárgaras.
- 10 19. Una composición de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende una combinación de nanopartículas biológicamente activas que comprenden una cantidad eficaz de un ion antibacteriano y nanopartículas biológicamente activas sin dicho ion.
- 15 20. Un proceso para preparar una suspensión acuosa que incluye nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- a) preparación de una solución o una suspensión acuosa de un compuesto de Ca;
- b) formación de nanopartículas de una hidroxiapatita sustituida con carbonato mediante la adición de iones PO_4^{3-} a la solución o la suspensión acuosa de la etapa a) mientras simultáneamente se agita la misma durante un tiempo comprendido entre 30 minutos y 8 horas mientras se mantiene dicha solución o suspensión a una temperatura inferior o igual a 60 °C;
- 20 c) agitación de la suspensión de nanopartículas obtenidas de la etapa b) durante un tiempo de al menos dos horas a una temperatura inferior o igual a 60 °C;
- en donde una sustitución de carbonato en el sitio de fosfato (B) del compuesto de hidroxiapatita que se forma en dicha etapa b) se consigue mediante uno cualquiera de:
- 25 i) agitar dicha solución o suspensión de la etapa a) de una manera tal para capturar el dióxido de carbono presente en la atmósfera,
- ii) burbujear aire, un gas que contiene CO_2 o una mezcla de los mismos en la solución o la suspensión acuosa de la etapa a)
- 30 iii) combinar la agitación mecánica de la solución o la suspensión de la etapa a) con el burbujeo de aire, un gas que contiene CO_2 o una mezcla de los mismos en dicha solución o suspensión; o
- iv) añadir una solución que contiene iones CO_3^{2-} a la solución o la suspensión acuosa de la etapa a).
- 35 21. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la etapa a) se lleva a cabo en ausencia sustancial de aniones no aceptables por vía oral.
22. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la etapa b) se lleva a cabo mediante la adición de una solución acuosa que incluye iones PO_4^{3-} , que además comprende opcionalmente iones HCO_3^- , a la solución o la suspensión acuosa de la etapa a) o la adición simultáneamente de una primera solución que incluye iones CO_3^{2-} y una segunda solución que contiene iones PO_4^{3-} a la solución o la suspensión acuosa de la etapa a) o mientras se mantienen dichas solución o suspensión a una temperatura comprendida entre 25 °C y 40 °C.
- 40 23. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la suspensión obtenida de la etapa c) tiene un pH comprendido entre 7 y 8.
- 45 24. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20-23, en el que la solución o la suspensión acuosa de la etapa a) comprenden además un óxido o una sal de un metal antibacteriano M.
- 50 25. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que dicha sal metálica es una sal orgánica o inorgánica aceptable por vía oral seleccionada del grupo que comprende: lactatos, gluconatos, citratos, acetatos e hidróxidos.
26. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 o 25, en el que la etapa b) se lleva a cabo de tal modo que la relación de los iones de Ca y el metal M contenido en la solución o la suspensión de la etapa a) y los iones PO_4^{3-} añadidos a la misma es superior a 1,7.
- 55 27. Un proceso para preparar nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende las etapas de:
- a) preparar una suspensión acuosa que incluye dichas nanopartículas mediante un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20-26;
- b) separar las nanopartículas sólidas de la suspensión obtenida de la etapa a);
- c) secar las nanopartículas sólidas húmedas así obtenidas.
- 60 28. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 27, que además comprende la etapa de
- 65

d) lavar las nanopartículas sólidas separadas con agua o una solución básica antes de efectuar dicha etapa de secado c).

5 29. Un proceso para fabricar una pasta de dientes que comprende nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende las etapas de:

a) preparar una suspensión acuosa que incluye dichas nanopartículas mediante un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20-26;

10 b) mezclar dicha suspensión acuosa con otros ingredientes de la pasta de dientes.

30. Un proceso para fabricar una pasta de dientes que comprende nanopartículas biológicamente activas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende las etapas de:

15 a) preparar nanopartículas sólidas mediante un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 27 o 28;

b) mezclar las nanopartículas sólidas con otros ingredientes de la pasta de dientes.

20 31. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14-19 para su uso en la remineralización local de los dientes.

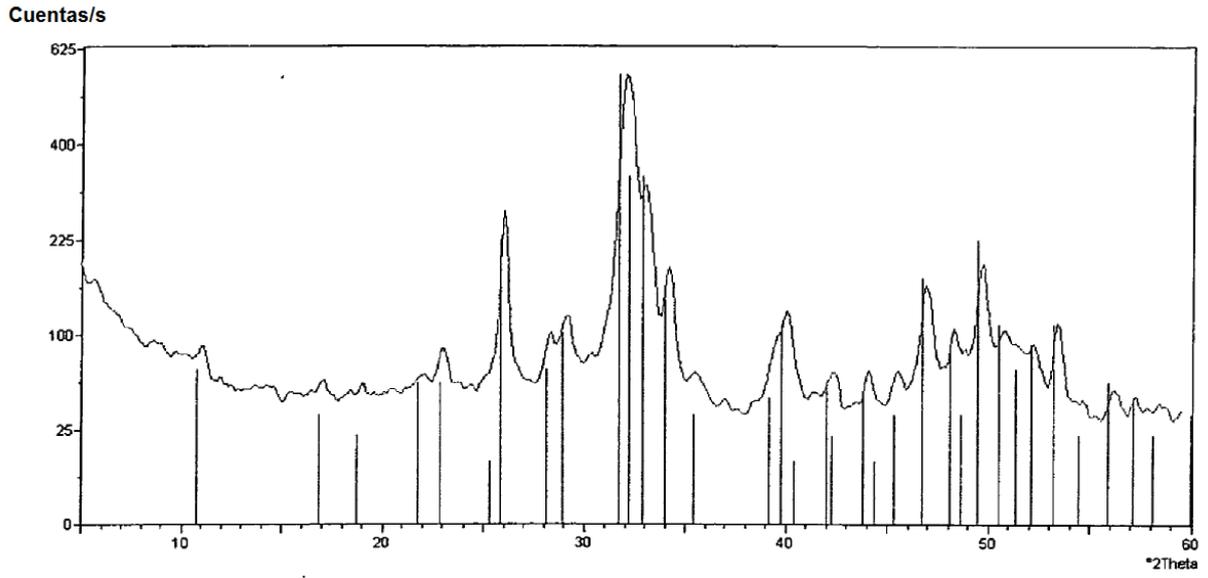


Fig. 1

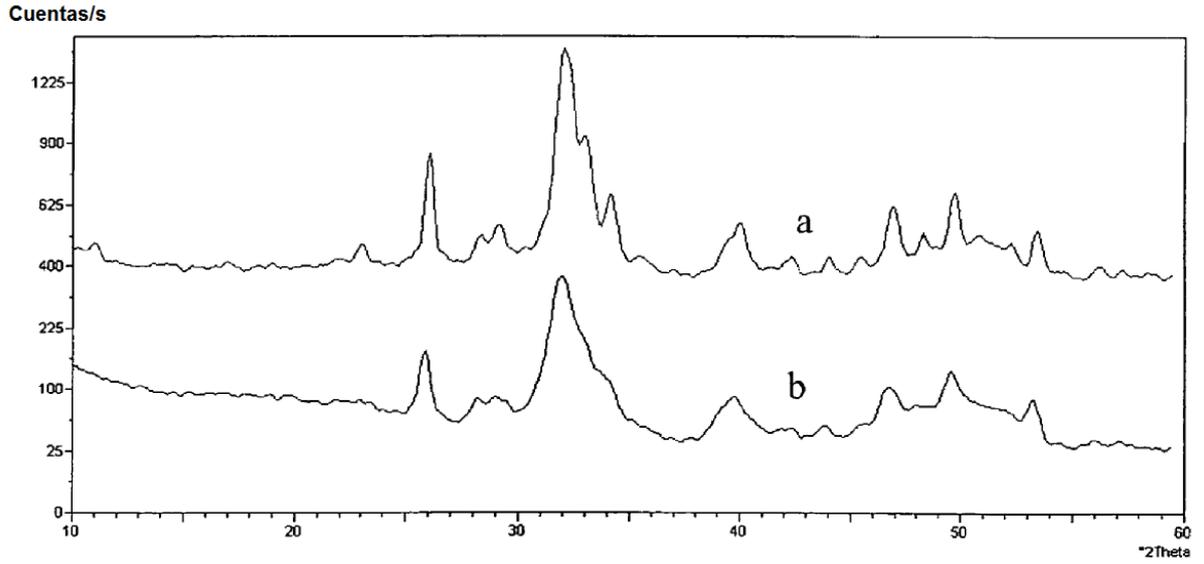


Fig. 2

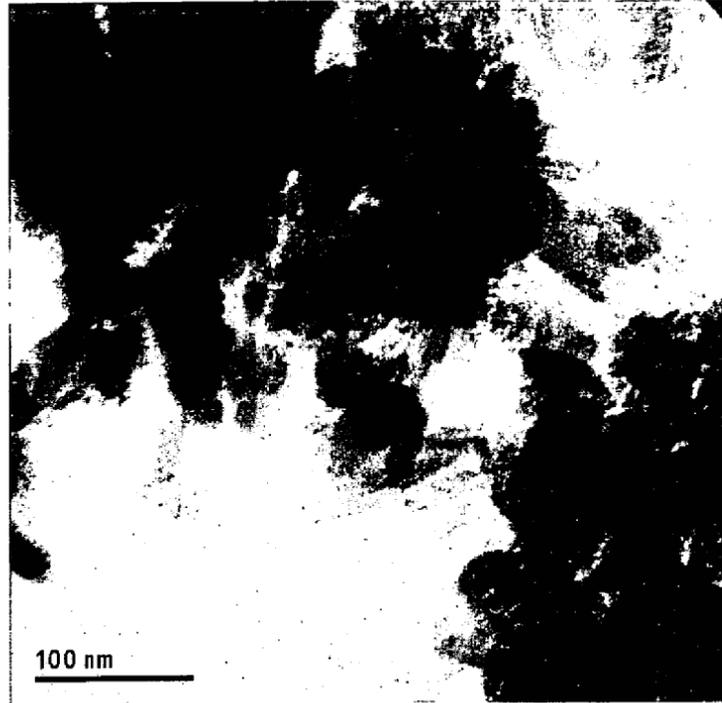


Fig. 3a



Fig. 3b

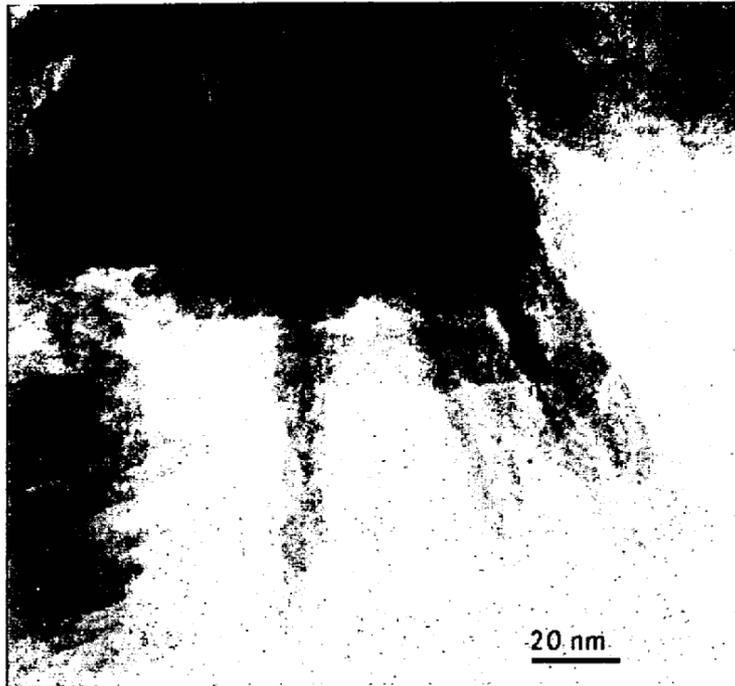


Fig. 3c

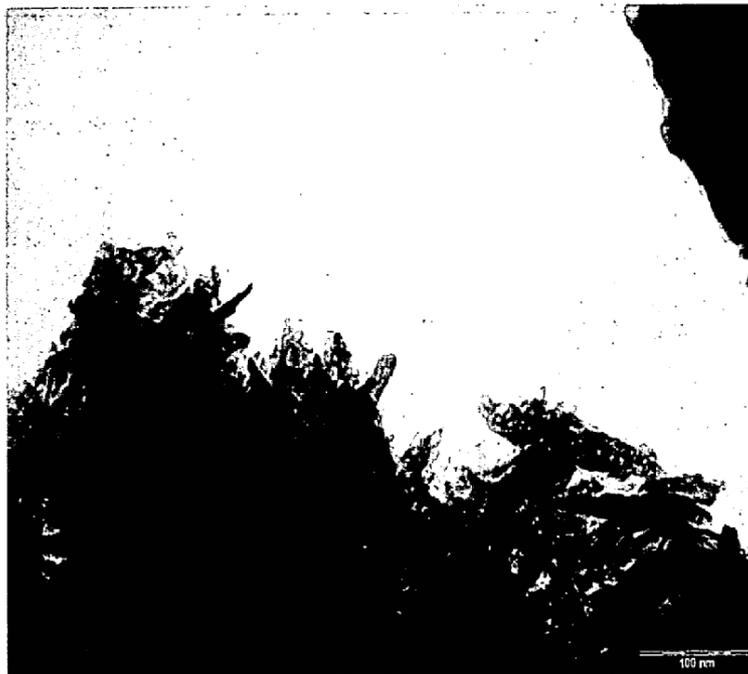


Fig. 3d

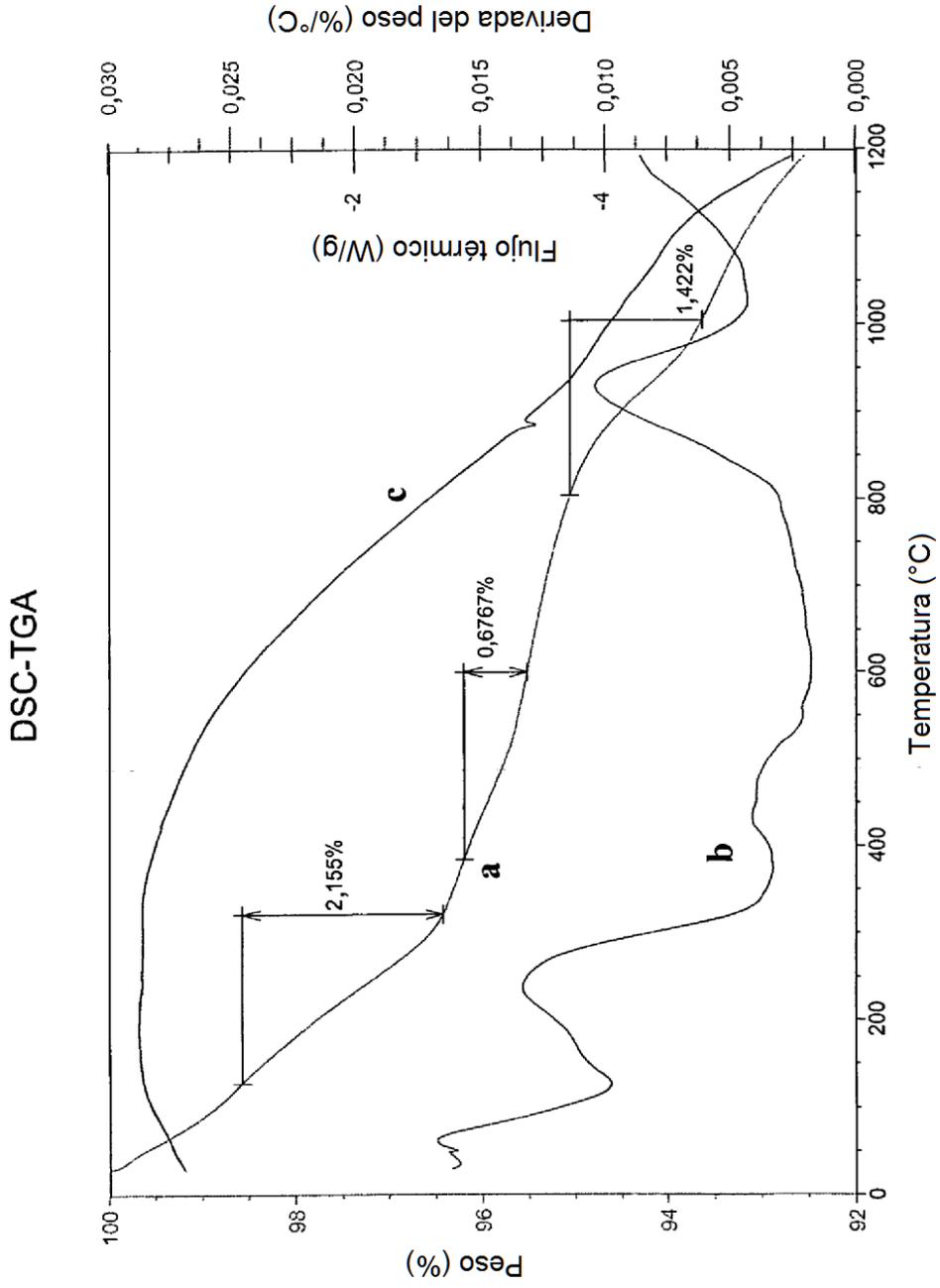


Fig. 4

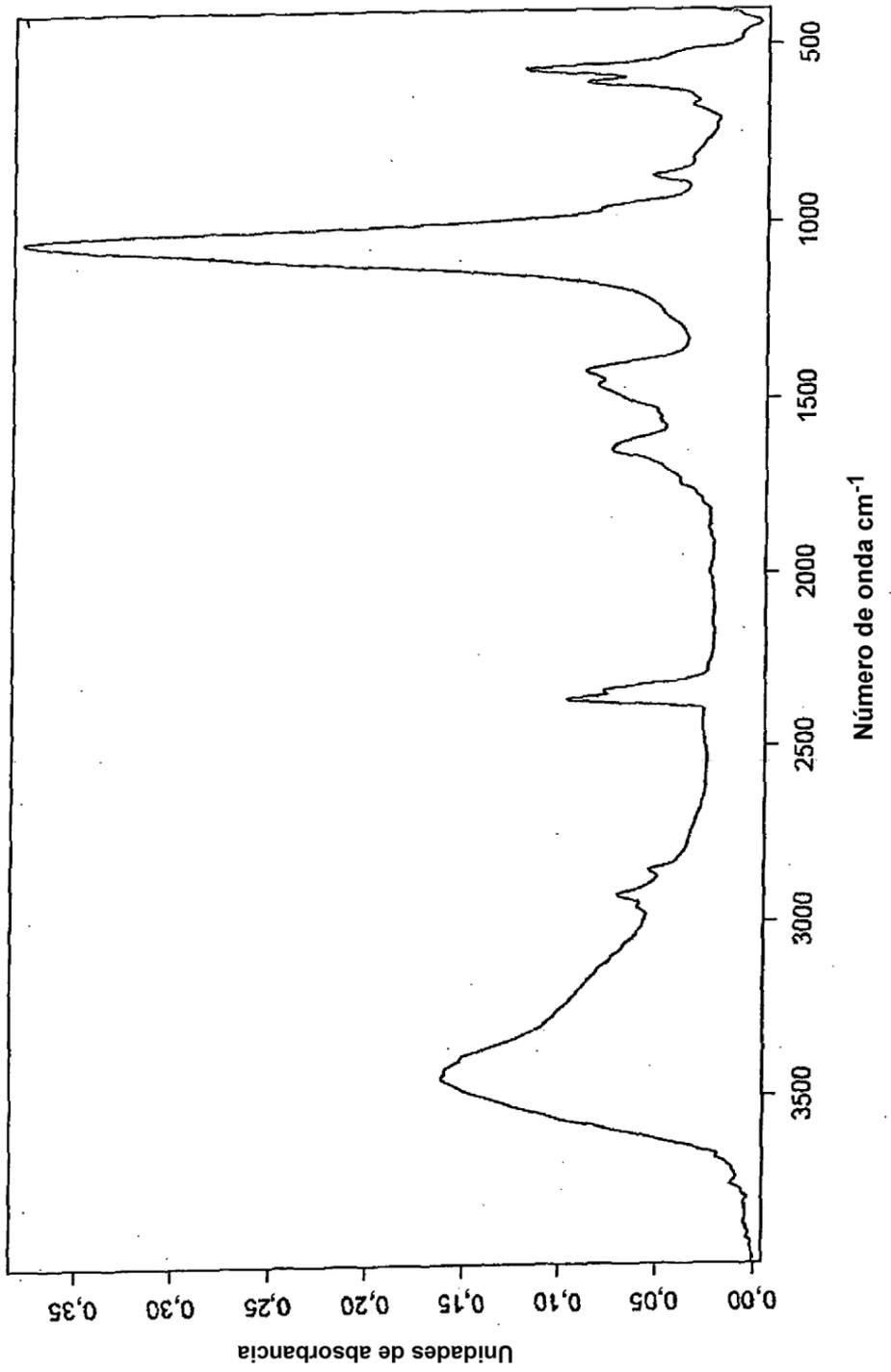


Fig. 5

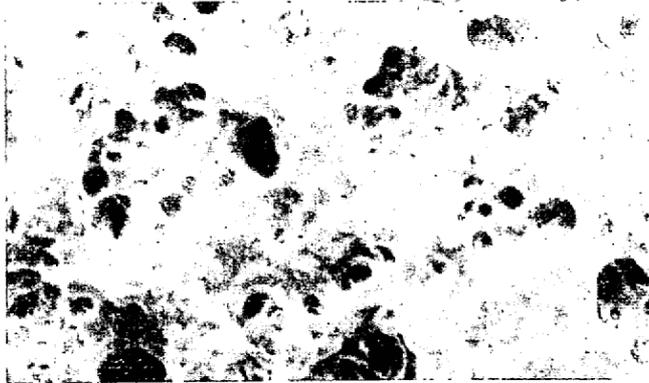


Fig. 6a

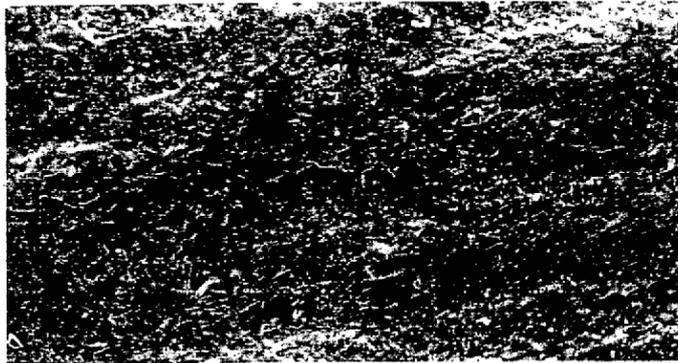


Fig. 6b

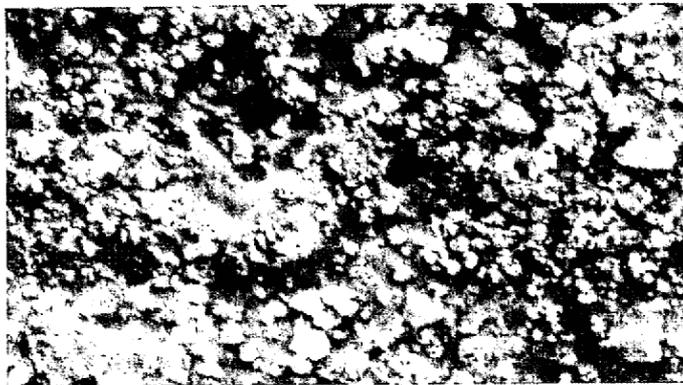


Fig. 6c