

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 092**

51 Int. Cl.:

A61K 8/27 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

A61K 33/42 (2006.01)

C01B 25/455 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2011** **PCT/EP2011/002606**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2012** **WO12159645**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2011** **E 11725619 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017** **EP 2713992**

54 Título: **Productos de cuidado dental que comprenden partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.01.2018

73 Titular/es:

COSWELL S.P.A. (100.0%)
Via Gobetti 4
40050 Funo di Argelato (BO) , IT

72 Inventor/es:

GUALANDI, PAOLO;
GUALANDI, ANDREA;
GUALANDI, JACOPO;
FOLTRAN, ISMAELA;
FORESTI, ELISABETTA;
LELLI, MARCO;
MARCHETTI, MARCO;
PIERINI, FILIPPO;
ROVERI, NORBERTO;
VECCHIOTTI, STEFANIA y
LESCI, ISIDORO, GIORGIO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 651 092 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

Productos de cuidado dental que comprenden partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a productos para el cuidado dental que comprenden partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato y a un proceso para su preparación.

10 Más específicamente, la invención se refiere a productos para el cuidado dental para la higiene dental que comprenden partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato tales como, por ejemplo, soluciones, suspensiones, aceites, geles, pastas, dentífricos u otros productos sólidos.

15 De acuerdo con otros aspectos, la invención se refiere a un proceso para preparar una suspensión para la higiene dental, a un proceso para fabricar un producto para el cuidado dental que comprende las partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato anteriormente mencionadas.

Antecedentes de la invención

20 El esmalte es el material más duro en vertebrados y es el tejido esquelético más altamente mineralizado presente en el cuerpo. El esmalte maduro, considerado el material más duro y resistente en el mundo biológico, está compuesto de carbonato hidroxiapatita (CHA) (95-97 % en peso) y menos del 1 % en peso de material orgánico. A diferencia de otros tejidos biomineralizados, como el hueso y la dentina, el esmalte maduro no contiene células y, por lo tanto, no puede regenerarse y, por lo tanto, no puede ser remodelado biológicamente. En consecuencia, la regeneración del
25 esmalte no puede tener lugar *in vivo*. No existe un proceso biológico que pueda reparar el esmalte degradado o dañado, lo que demuestra la necesidad de materiales biocompatibles con esmalte sintético capaces de reparar la caries dental.

30 El esmalte forma la capa más externa de la corona del diente que tiene un grosor de aproximadamente 1-2 mm y que contiene un alto contenido mineral que confiere al esmalte un alto módulo, pero también lo hace susceptible a agrietarse. La dentina se encuentra debajo del esmalte y es más resistente, formando la mayor parte del diente y absorbiendo las tensiones del esmalte, evitando su fractura.

35 Los mecanismos implicados en el daño del tejido duro dental están relacionados con los ataques de ácido en los pocos micrómetros exteriores del esmalte, con la consecuente desmineralización y disolución de los minerales.

La aplicación frecuente de una alta concentración de fluoruro tópico puede ser de cierta utilidad para evitar una mayor desmineralización y aumentar la resistencia a la abrasión de las lesiones por erosión. Los estudios *in vitro* han demostrado que la inhibición de la disolución de hidroxiapatita carbonatada sintética es una función logarítmica de la concentración de fluoruro en solución.
40

La mayoría de los productos y dispositivos usados habitualmente para contrarrestar la erosión del esmalte y la dentina, como el fluoruro, funcionan al reducir la disolución de la apatita y al aumentar la microdureza de la superficie, pero no pueden reconstruir el mineral perdido.
45

In vitro, la adición de fluoruro (0,02-0,10 mg/l) a una solución sobresaturada de fosfato de calcio induce la cristalización de hidroxiapatita, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, que es la fase mineral del hueso y los dientes. Aumenta la concentración de fluoruro de fluoroapatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ y aparece en cristales de apatita más ordenados y más grandes que son menos solubles en un entorno ácido.
50

En el cuerpo, el fluoruro *in vivo* se asocia principalmente con tejido calcificado, hueso y dientes debido a su alta afinidad por el calcio. El fluoruro modifica la fase mineral ósea reemplazando los grupos hidroxilo en la fase de hidroxiapatita produciendo su conversión parcial en fluoroapatita. El aumento de la estabilidad electrostática y la cristalinidad de la hidroxiapatita sustituida con fluoruro aumentan la densidad y la dureza del hueso reduciendo la
55 resistencia mecánica.

Se recomienda el uso de productos de cuidado bucal que contienen flúor, especialmente en países donde la concentración de flúor en el agua potable es baja, incluso si existen diferencias considerables con respecto al tiempo de inicio (desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad) y cantidades relacionadas con la edad. El flúor no es esencial para el crecimiento y desarrollo humano y su contenido en el cuerpo no está bajo control fisiológico. El fluoruro adsorbido se distribuye rápidamente por la circulación al fluido intracelular y extracelular, pero se retiene solo en tejidos calcificados.
60

La acumulación de flúor en el esqueleto cambia el comportamiento mecánico del hueso reduciendo la resistencia del hueso y aumentando su densidad y rigidez, causando deformidades esqueléticas y riesgo de fracturas. El fluoruro no
65

está unido irreversiblemente al hueso y puede liberarse durante la remodelación del hueso.

En adultos, el fluoruro adsorbido se retiene solo parcialmente en menos del 50 % en el esqueleto y el resto se excreta predominantemente a través del riñón. Por el contrario, en los lactantes la retención de fluoruro en el hueso puede llegar al 90 % y también se incorpora al esmalte dental durante la formación de los dientes. La ingesta excesiva de flúor durante la maduración del esmalte desde el nacimiento hasta los ocho años de edad, cuando se completa la formación del esmalte, puede conducir a la reducción del contenido de fase mineral del esmalte y a la fluorosis dental caduca, pero prevalentemente de los dientes permanentes.

Por estas razones, las pastas dentales que contienen una concentración de flúor muy alta que excede los límites de la Organización Internacional de Estándares son exclusivamente recetadas por profesionales y no se recomiendan para niños. El Panel Científico de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) considera que la ingesta máxima de flúor debe ser de 0,1 mg de fluoruro/kg/día en niños de 1-8 años, lo que equivale a 1,5 y 2,5 mg de fluoruro al día en niños de 1 a 3 años y 4-8 años respectivamente.

Técnica relacionada

En los últimos tiempos y sobre la base del hecho de que el tejido óseo del diente está constituido principalmente por hidroxiapatita no estequiométrica que contiene iones específicos de sustitución en ambos sitios reticulares, catiónicos y aniónicos, se ha propuesto el uso de productos que comprenden hidroxiapatita fluorada para el tratamiento de defectos óseos en los campos de cirugía ósea reconstructiva, estomatología quirúrgica, traumatología, ortopedia y odontología.

Por lo tanto, por ejemplo, solicitud de patente europea EP 1762215 describe una pasta de dientes que comprende cristales de apatita en forma de varilla tales como hidroxiapatita, fluorapatita y fluorohidroxiapatita con una relación de longitud a anchura significativamente mayor que 5.

La Patente de los Estados Unidos 4.048.300 describe una preparación dental para remineralizar los dientes y proporcionar fluoruro a las fosas y fisuras de los dientes con componentes de calcio y fosfato que incluyen fluorapatita, fluorohidroxiapatita, apatita, apatita deficiente en calcio e hidroxiapatita.

La Solicitud de patente rusa RU 2179437, por otra parte, describe una hidroxiapatita amorfa, carbonizada y fluorada, útil para fabricar una pasta de dientes. De acuerdo con esta referencia, dicha composición sería completamente compatible con los tejidos corporales humanos, en particular con el esmalte dental de los seres humanos.

La Solicitud de patente europea EP 0346957 describe composiciones orales que comprenden un agente desensibilizante, tal como nitrato de potasio o acetato de estroncio, y un material abrasivo particulado que comprende hidroxiapatita. De acuerdo con esta referencia, estas composiciones son adecuadas para tratar dientes sensibles.

La Solicitud de patente internacional WO00/03747 describe materiales nanocristalinos basados en apatita que tienen un tamaño medio de los cristallitos comprendido entre 0,5 y 200 nm, particularmente para su uso en los campos de la odontología y la higiene dental con el fin de inducir la remineralización del esmalte y la dentina.

Más específicamente, esta referencia describe un material nanoestructurado basado en apatita obtenido mediante tratamiento de desestabilización reticular bajo alta energía.

La Solicitud de patente internacional WO2007/137606 describe nanopartículas biológicamente activas de una hidroxiapatita sustituida con carbonato, particularmente para su uso en higiene oral o dental con el fin de mejorar la desensibilización y remineralización de los dientes.

En "Development of Sr and CO₃ co-substituted hydroxyapatites for biomedical applications" E. Landi et al, Acta Biomaterialia 4 (2008) 656-663, los autores analizan la posibilidad de modular la liberación prolongada *in situ* de Sr terapéutico mediante el uso de hidroxiapatitas cosustituidas como relleno óseo reabsorbible o andamios sustituidos por hueso.

Sumario de la invención

En relación con los posibles beneficios asociados al uso de fluoruro en las preparaciones para el cuidado dental, el Solicitante observó que los productos para el cuidado dental de la técnica anterior están afectados por un límite en la cantidad máxima de fluoruro que puede incorporarse en el mismo.

Como cuestión de hecho y como se ha señalado anteriormente, los fluoruros en una pasta de dientes, aunque son bien conocidos por sus beneficios anticaries, son tóxicos si se ingieren en niveles altos, en particular en niños debido a una relación adversa entre la dosis y el peso, lo que lleva a los mencionados límites máximos tolerables de la

ingesta diaria de flúor indicada por la EFSA.

El solicitante sorprendentemente ha descubierto que se pueden proporcionar cantidades adecuadas de elementos remineralizantes y cariostáticos tales como el flúor y el estroncio en un producto para el cuidado dental de tal manera que se evite cualquier posible liberación y posterior ingestión de la composición para el cuidado dental durante el uso.

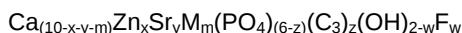
Más en particular, el solicitante sorprendentemente ha descubierto que dicha liberación accidental de fluoruro puede evitarse si los iones de flúor y estroncio están químicamente unidos a partículas de hidroxiapatita sustituidas con carbonato que son sustancialmente insolubles en las condiciones normales de pH de la cavidad oral pero que se vuelven solubles cuando el pH se vuelve ácido.

Por consiguiente, la presente invención proporciona productos mejorados para la higiene dental que tiene tanto efectos de remineralización como efectos cariostáticos, que comprende partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato como se define en el presente documento y capaz de transmitir, directamente a la superficie del esmalte, iones F^- y Sr^{++} solo cuando esto es necesario, es decir, cuando el pH de la cavidad oral se vuelve ácido, por medio de un vehículo de tipo hidroxiapatita sustancialmente insoluble en condiciones de pH normal de la cavidad oral (6,3-7,3) que se vuelve soluble cuando el pH se vuelve ácido ($pH < 5$) liberando localmente iones F^- y Sr^{++} en la proximidad de esmalte y la dentina.

El solicitante también ha observado que los productos para higiene dental que comprenden dicho vehículo de tipo hidroxiapatita sustancialmente insoluble son capaces de formar una película delgada en la superficie externa del esmalte incluso en el tiempo limitado disponible durante la rutina normal de higiene dental. Dicha película se solubiliza cuando el pH de la cavidad oral se vuelve ácido liberando localmente iones de flúor y estroncio, solo cuando esto es necesario, mejorando de forma efectiva la remineralización de los dientes y mostrando un efecto cariostático.

El solicitante también ha encontrado de manera sorprendente e inesperada un efecto sinérgico de los iones de flúor y estroncio cuando estos se insertan en el vehículo de hidroxiapatita mejorando de forma efectiva la cristalinidad del esmalte, es decir, mejorando la remineralización de los dientes. Las partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato de acuerdo con la invención se definen en la reivindicación adjunta 1.

Más específicamente, las partículas de fluorohidroxiapatita carbonatadas de la invención tienen la fórmula:



en la que M se selecciona del grupo que comprende Mg, Se, K y mezclas de los mismos; x es un número comprendido entre 0 y 0,02; y es un número comprendido entre 0,0010 y 0,015; m es un número entre 0 y 0,5; z es un número comprendido entre 0,0010 y 0,010 y w es un número comprendido entre 0,000002 y 0,0001; y en la que dichas partículas de fluorohidroxiapatita tienen un grado de cristalinidad GC comprendido entre el 50 y el 85 %.

El grado de cristalinidad se define como

$$CD = (1 - X/Y) \bullet 100$$

en la que:

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 partículas.

Para los fines de la presente descripción y de las reivindicaciones que siguen, la expresión: partículas, pretende indicar nanopartículas o micropartículas.

Cuando las partículas son consideradas de tamaño nanométrico, su dimensión varía desde unos pocos nanómetros hasta algunos cientos de nanómetros, pero para aplicaciones biomédicas el intervalo de dimensiones habitualmente se reduce de 10 nm a 100 nm porque solo las nanopartículas de estas dimensiones pueden atravesar la membrana celular. Con el fin de evitar cualquier posible consecuencia relacionada con la presencia de nanopartículas dentro de las células, se prefiere usar nanopartículas mayores de 100 nm para aplicaciones biomédicas que no requieren una acción intracelular. Por otro lado, las nanopartículas agregadas en un clúster pueden materializarse en partículas de dimensión micrométrica.

Para los fines de la presente descripción y de las reivindicaciones que siguen, el término nanopartícula se usa para indicar una partícula que tiene un tamaño generalmente inferior a 0,1 μm , preferentemente entre 0,01 μm y 0,11 μm .

Para los fines de la presente descripción y de las reivindicaciones que siguen, el término micropartícula se usa para indicar agregados o "clústeres" de nanopartículas inorgánicas mencionadas anteriormente y que tienen un tamaño comprendido entre 0,2 µm y 10 µm, preferentemente entre 0,5 µm y 2 µm.

5 Las nanopartículas individuales pueden tener una morfología bastante diferente, pero preferentemente, las nanopartículas de la invención tienen una forma acicular aplanada que imita la morfología de las nanopartículas de hidroxiapatita ósea. El solicitante considera que la morfología biomimética de las nanopartículas es la más adecuada para interactuar con la superficie de la dentina y el esmalte.

10 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.

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.

15 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.). 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.

25 Para los fines de la presente descripción que sigue, salvo que se indique lo contrario, todos los valores numéricos que expresan parámetros tales como cantidades, pesos, temperaturas, porcentajes, etc., debe entenderse que están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Además, todos los intervalos incluyen cualquier combinación de los puntos máximo y mínimo descritos e incluyen cualquier intervalo intermedio en el mismo, que puede o no enumerarse específicamente en este documento.

30 De acuerdo con una realización preferida de la invención, las partículas pueden comprender además una cantidad efectiva de iones de zinc.

35 Ventajosamente, los iones mencionados anteriormente explotan eficazmente una actividad antibacteriana capaz de prevenir la generación de enfermedades dentales y periodontales cariosas tales como blenorrea alveolar y fenómenos de halitosis reductora. En esta realización preferida, por lo tanto, la composición dental de la invención también es capaz de explotar ventajosamente de forma eficaz un efecto antibacteriano y, en consecuencia, tratar eficazmente trastornos de dientes y encías y en general aumentar la higiene oral incluso en el tiempo limitado disponible durante la rutina normal de higiene dental.

40 Como se ha mencionado anteriormente, las partículas de la invención son partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato que incorporan iones carbonato en la estructura de apatita.

45 Esta característica mejora ventajosamente la actividad biológica de las partículas de la invención, ya que el ion carbonato también se encuentra en la estructura de la hidroxiapatita natural. A este respecto, debe observarse que el ion carbonato puede ocupar dos sitios diferentes en la estructura de la hidroxiapatita natural: es decir, puede sustituir parcialmente al 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) encontradas en la hidroxiapatita natural sustituida con carbonato dependen de la edad del individuo y de la localización biológica del tejido calcificado.

50 En una realización preferida de la invención, la carbonatación tiene lugar preferentemente en el sitio B.

En una realización preferida de la invención, las partículas 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 partículas de carbonato sustituido en la estructura de hidroxiapatita.

55 De este modo, la actividad biológica de las partículas de la invención se mejora ventajosamente, ya que su estructura se parece más a la estructura de la apatita natural presente en los tejidos de los dientes.

60 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.

65 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.

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

5 En una realización preferida, el producto para el cuidado dental de la invención comprende partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato que tienen la fórmula



10 en la que M es Mg, x, y, z y w son como se ha descrito anteriormente y m es un número entre 0,01 y 0,5; y en la que dichas partículas de fluorohidroxiapatita tienen un grado de cristalinidad GC comprendido entre el 55 y el 80 %.

15 En una realización preferida, el producto para el cuidado dental de la invención comprende partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato que tienen la fórmula



20 en la que M es $\text{Mg}_{m_1}\text{Se}_{m_2}$ donde m_1 es un número entre 0,01 y 0,5, m_2 es un número entre 0,001 y 0,5 y $m_1 + m_2 \leq 0,5$, x, y, z y w son como se ha descrito anteriormente; y en el que dichas partículas de fluorohidroxiapatita tienen un grado de cristalinidad GC comprendido entre el 60 y el 75 %.

25 En una realización preferida, el producto para el cuidado dental de la invención comprende partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato que tienen la fórmula



30 en la que M es $\text{Mg}_{m_1}\text{Se}_{m_2}\text{K}_{m_3}$ donde m_1 es un número entre 0,01 y 0,5, m_2 es un número entre 0,001 y 0,5, m_3 es un número entre 0,0005 y 0,5 y $m_1 + m_2 + m_3 \leq 0,5$, x, y, z y w son como se ha descrito anteriormente; y en el que dichas partículas de fluorohidroxiapatita tienen un grado de cristalinidad GC comprendido entre el 60 y el 80 %.

Preferentemente, el producto para el cuidado dental que incluye las partículas de la invención puede estar en cualquier forma física adecuada para la higiene oral tal como suspensión, aceite, gel u otro producto sólido.

35 De acuerdo con una realización preferida de la invención, el producto para el cuidado dental está en forma de una suspensión que incluye del 1 % al 40 % en peso, más preferentemente del 10 % al 20 % en peso de partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato.

40 En una realización preferida de la invención, la suspensión tiene un pH comprendido entre 6 y 12.

De este modo, ventajosamente la suspensión se puede utilizar directamente como tal o mezclar con otros ingredientes en la formulación de productos eficaces para el cuidado dental.

45 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.

50 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.

55 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.

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.

60 De acuerdo con una realización preferida de la invención, el producto para el cuidado dental se selecciona del grupo que consiste en: pasta de dientes, polvo de dientes, goma de mascar para higiene bucal y dental, pomada para las encías, enjuague bucal y concentrado para baño bucal y gárgaras.

65 Los productos para el cuidado dental de esta invención naturalmente también contendrán preferentemente otros ingredientes usados habitualmente y conocidos en la técnica para formular dichos productos, dependiendo de la

forma del producto oral.

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.

Para los fines de la invención, un agente abrasivo particulado adecuado se selecciona preferentemente del grupo que comprende: sílice, alúmina, alúmina hidratada, carbonato cálcico, fosfato dicálcico anhidro, fosfato dicálcico dihidratado y metafosfato sódico insoluble en agua. La cantidad de agente abrasivo particulado variará generalmente del 0,5 % al 40 % en peso de la pasta de dientes.

Los humectantes de uso preferido son el glicerol y el jarabe de sorbitol (que normalmente comprende una solución de aproximadamente el 70 %). Sin embargo, los expertos en la técnica conocen otros humectantes que incluyen propilenglicol, lactitol y jarabe de maíz hidrogenado. La cantidad de humectante generalmente variará del 10 % al 85 % en peso de la pasta de dientes. La fase líquida puede ser acuosa o no acuosa.

Asimismo, se han indicado numerosos agentes aglutinantes o espesantes para su uso en dentífricos, siendo los preferidos la carboximetilcelulosa sódica y la goma de xantano. Otros incluyen aglutinantes de goma natural tales como goma de tragacanto, goma de karaya y goma arábica, alginatos y carragenanos. Los agentes espesantes de sílice incluyen los aerogeles de sílice y varias sílices precipitadas. Se pueden usar mezclas de aglutinantes. La cantidad de aglutinante incluido en un dentífrico generalmente está entre el 0,1 % y el 5 % en peso.

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

Los sabores de uso posible son los que se utilizan generalmente en los dentífricos, por ejemplo los basados en aceites de menta verde y pipermin. Ejemplos de otros materiales aromatizantes que se pueden usar son el mentol, clavo, gaulteria, eucalipto y anís. Una cantidad comprendida entre el 0,1 % y el 5 % en peso es una cantidad adecuada de aroma para incorporar en un dentífrico.

Los productos para el cuidado dental de la invención pueden 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 hexametafosfato 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.

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.

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 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.

De acuerdo con otro aspecto de la misma, la presente invención se refiere a un producto para el cuidado dental que comprende las partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato anteriormente mencionadas.

De acuerdo con otro aspecto de la misma, la presente invención se refiere a un proceso mejorado para fabricar un producto para el cuidado dental que comprende partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato que requiere una inversión y costes de operación bajos.

Un primer proceso para fabricar un producto para el cuidado dental seleccionado del grupo que consiste en: pasta de dientes, polvo de dientes, goma de mascar, pomada para las encías, enjuague bucal y concentrado para baño bucal y gárgaras, según la invención se define en la reivindicación adjunta 11 y comprende las etapas de:

- 5 a) proporcionar una suspensión acuosa que incluye partículas como se describe en este documento; y
b) mezclar dicha suspensión acuosa con otros ingredientes del producto para el cuidado dental.

Como ya se ha indicado anteriormente, este proceso permite incorporar fácilmente las partículas en el producto para el cuidado dental de una manera bastante simple y conveniente explotando las propiedades útiles, en particular
10 características de estabilidad y pH, de la suspensión de partículas producidas de acuerdo con la invención.

Muy ventajosamente, el proceso para fabricar un producto para el cuidado dental de la invención no requiere ninguna separación o secado de las partículas, con una reducción notable de la complejidad de la planta de fabricación, de los costes de inversión y operación relacionados, de pérdidas de producto durante la fabricación y de
15 rechazos de producción.

Además, la etapa de mezcla de la suspensión acuosa de partículas con otros ingredientes del producto para el cuidado dental puede llevarse a cabo con un mejor control de la temperatura ya que la suspensión acuosa reduce la fricción y ayuda a eliminar el calor generado en el aparato de mezcla.

Un segundo proceso alternativo para fabricar un producto para el cuidado dental seleccionado del grupo que consiste en: pasta de dientes, polvo de dientes, goma de mascar, pomada para las encías, enjuague bucal y concentrado para baño bucal y gárgaras, según la invención se define en la reivindicación adjunta 12 y comprende las etapas de:

- 25 a') proporcionar partículas sólidas como se describe en este documento; y
b') mezclar las partículas sólidas con otros ingredientes del producto para el cuidado dental. Este proceso alternativo permite fabricar un producto para el cuidado dental en todos aquellos casos en los que el uso de la suspensión de partículas descrita anteriormente pueda no ser deseable por razones logísticas o de otro tipo.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la etapa a) anteriormente mencionada comprende las etapas de:

- 35 a₁) preparar una solución o suspensión acuosa que comprende un compuesto de Ca, carbonato de Ca y opcionalmente un compuesto de F;
b₁) añadir Sr y opcionalmente Zn y/o un compuesto metálico M seleccionado entre Mg, Se, K y mezclas de los mismos a la solución o suspensión acuosa de la etapa a₁);
c₁) preparar una mezcla de ácido fosfórico y opcionalmente un compuesto de F;
40 d₁) formar una suspensión acuosa de partículas sólidas de una fluorohidroxiapatita sustituida con carbonato añadiendo dicha mezcla a la solución o suspensión acuosa de la etapa b₁), con la condición de que al menos un compuesto de F esté presente en la mezcla de la etapa c₁) y/o en la solución o suspensión acuosa de la etapa b₁), mientras se agita simultáneamente la misma durante un tiempo comprendido entre 30 minutos y 7 horas mientras se mantiene dicha solución o suspensión a una temperatura comprendida entre 10 y 90 °C; y
45 e₁) agitar una suspensión de partículas obtenidas en la etapa d₁) durante un tiempo comprendido entre 1 y 48 horas a una temperatura comprendida entre 10 °C y 90 °C.

Más ventajosamente, estas etapas permiten preparar de una manera bastante rápida y económica una suspensión de partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato que se pueden usar fácilmente como tal como composición para la higiene oral o se pueden usar en mezcla con otros ingredientes para producir productos de
50 cuidado dental para la higiene oral.

Más ventajosamente, además, estas etapas permiten preparar una suspensión de partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato que es estable durante un período de tiempo prolongado incluso si no se le añaden agentes estabilizantes.

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.

En esta realización preferida, preferentemente se lleva a cabo la etapa d₁) a fin de lograr una suspensión acuosa que tiene un pH comprendido entre 5 y 13.

Para los fines de la invención, la etapa a₁) anteriormente mencionada de preparación de una solución o suspensión acuosa que comprende un compuesto de Ca se puede llevar a cabo de cualquier manera convencional, tal como disolviendo o suspendiendo el compuesto de Ca en agua. De acuerdo con una realización preferida de la invención,

el compuesto de Ca es una sal de calcio seleccionada del grupo que comprende: hidróxido de calcio, carbonato de calcio, acetato de calcio, oxalato de calcio, nitrato de calcio y mezclas de los mismos.

De este modo, 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.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el compuesto de Zn mencionado anteriormente es una sal de zinc seleccionada del grupo que comprende: carbonato de zinc, óxido de zinc e hidróxido de zinc, acetato de zinc, nitrato de zinc y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el compuesto de F anteriormente mencionado es una sal de fluoruro seleccionada del grupo que comprende: fluoruro de sodio, fluoruro de fosfato de sodio, ácido fluorhídrico y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el compuesto de Sr anteriormente mencionado es una sal de estroncio seleccionada del grupo que comprende: carbonato de estroncio, óxido de estroncio e hidróxido de estroncio, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el compuesto M anteriormente mencionado es una sal metálica seleccionada del grupo que consiste en un compuesto de Mg, compuesto de Se, compuesto de K y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el compuesto de Mg anteriormente mencionado es una sal de magnesio seleccionada del grupo que comprende: carbonato de magnesio, óxido de magnesio e hidróxido de magnesio, acetato de magnesio y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el compuesto de Se mencionado anteriormente es una sal de selenio seleccionada del grupo que comprende: dióxido de selenio, trióxido de selenio, ácido selenioso, ácido selenico y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el compuesto de K anteriormente mencionado es una sal de potasio seleccionada del grupo que comprende: carbonato de potasio, óxido de potasio, hidróxido de potasio, nitrato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, acetato de potasio y mezclas de los mismos.

En una realización preferida, las partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato se forman en la etapa c₁) añadiendo PO_4^{3-} y opcionalmente iones F^- a la solución o suspensión acuosa de la etapa a₁) y b₁) y agitando simultáneamente esta solución o suspensión para capturar el dióxido de carbono presente en la atmósfera y lograr la sustitución de carbonato deseada en el sitio de fosfato (B) del compuesto de hidroxiapatita que se está formando.

De este modo, 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.

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.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la etapa c₁) se lleva a cabo añadiendo, preferentemente gota a gota, una solución acuosa que incluye PO_4^{3-} y opcionalmente iones F^- a la solución o suspensión acuosa de la etapa a₁) y b₁).

De acuerdo con una realización preferida alternativa de la invención, la solución acuosa que incluye PO_4^{3-} y opcionalmente iones F^- añadidos en la etapa c₁) además puede comprender iones HCO_3^- .

De este modo, puede ser posible ajustar en la medida adecuada la sustitución de carbonato deseada en el sitio de fosfato (B) del compuesto de hidroxiapatita que se está formando.

En el marco de esta forma de realización preferida, la solución acuosa anteriormente mencionada que incluye HCO_3^- , PO_4^{3-} y opcionalmente iones F^- 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 y compuesto de F a la misma.

De acuerdo con otra realización preferida alternativa de la invención, la etapa c₁) se puede llevar a cabo añadiendo simultáneamente una primera solución que contiene iones CO_3 y una segunda solución que contiene PO_4^{3-} y opcionalmente iones F^- a la solución o suspensión acuosa de la etapa a₁) y b₁).

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la etapa a') anteriormente mencionada comprende las etapas de:

- a₂) preparar una suspensión acuosa de partículas sólidas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato por medio de la etapa a) anteriormente mencionada;
- b₂) separar las partículas sólidas de la suspensión obtenida en la etapa a₂);
- c₂) secar las partículas sólidas húmedas así obtenidas.

En una realización preferida, la etapa de separación b₂) se lleva a cabo por decantación, centrifugación o filtración utilizando aparatos y técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica.

En una realización preferida, la etapa de secado c₂) se lleva a cabo mediante la congelación de las partículas de sólido húmedo a una temperatura inferior a 0 °C hasta alcanzar un peso constante.

En el marco de esta realización preferida, la etapa de secado c₂) se lleva a cabo preferentemente por liofilización de las partículas de sólido húmedo a una temperatura comprendida entre -20 °C y -50 °C, más preferentemente a aproximadamente -40 °C.

En una realización preferida, el proceso también puede comprender la etapa adicional d₂) de lavado de las partículas sólidas separadas con agua o una solución básica antes de efectuar la etapa de secado c₂).

Ventajosamente, esta etapa de lavado adicional d₂) sirve para la función útil de eliminar cualquier residuo de ácido posiblemente absorbido o atrapado por las partículas.

En una realización preferida de los procesos de fabricación de productos de cuidado dental descritos anteriormente, la etapa de mezcla b) y b') se lleva a cabo en un aparato de mezcla mantenido bajo un grado de vacío predeterminado, fácilmente seleccionable por los expertos en la técnica con el fin de obtener una mezcla de ingredientes uniforme, alcanzada mediante el uso de bombas de vacío convencionales. En una realización preferida del primer proceso de fabricación, la etapa de mezcla b) se lleva a cabo por

- 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.

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.

La presente solicitud describe un método para proporcionar a la superficie exterior de los dientes una fuente de iones F⁻ y Sr⁺⁺ que pueden ser liberados localmente a un pH ácido por medio de partículas de soporte de tipo hidroxiapatita, el método que comprende poner en contacto los dientes con una composición como se describe en este documento para formar sobre la superficie externa de los dientes una película que incluye dichas partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato.

Más ventajosamente y gracias a las características de las partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato descritas anteriormente, dicho método permite remineralizar eficazmente los dientes, mejorando la cristalinidad del esmalte, incluso en el tiempo limitado disponible durante la rutina normal de higiene dental.

La etapa de contacto puede llevarse a cabo de varias maneras dependiendo del producto para el cuidado dental. Por ejemplo, si el producto para el cuidado dental es una pasta de dientes, la etapa de contacto puede llevarse a cabo simplemente lavando los dientes, mientras que si el producto para el cuidado dental es un enjuague bucal, la etapa de contacto se realiza manteniendo el colutorio en la cavidad oral durante un tiempo adecuado, por ejemplo, unos minutos.

De acuerdo con la invención y como se mostrará con mayor detalle a continuación, las partículas de fluorohidroxiapatita carbonatadas de la invención tienen un doble efecto sobre la superficie del diente.

En primer lugar, los productos de cuidado dental de la invención ventajosamente son capaces de restaurar la superficie del esmalte porque las partículas de la invención se unen a las superficies del esmalte, imitando la hidroxiapatita ósea natural, en cualquier área de erosión debida, por ejemplo, a los alimentos y bebidas ácidos.

En segundo lugar, los productos para el cuidado dental de la invención que comprenden tanto iones de fluoruro como de estroncio en la estructura de hidroxiapatita forman ventajosamente un recubrimiento biomimético delgado sobre la superficie exterior del esmalte incluso durante el cepillado dental habitual. Después de la formación de este recubrimiento biomimético, la placa, el alimento y la bebida ácidos disuelven parcialmente este recubrimiento,

liberando iones de estroncio y fluoruro que solo en este momento están libres en la boca y están presentes en el porcentaje fisiológico en el que estos iones están presentes en la hidroxiapatita del diente. Dichos iones libres son capaces de unirse con la hidroxiapatita dental formando una hidroxiapatita de fluoruro-estroncio *in situ*.

5 De acuerdo con la invención y como se mostrará con mayor detalle a continuación, dicha hidroxiapatita de fluoruro-estroncio presenta un mayor grado de cristalinidad con respecto a la hidroxiapatita del esmalte. De este modo, esta hidroxiapatita, que tiene un mayor grado de cristalinidad, es más resistente a la formación de placa y a la acción de alimentos y bebidas ácidos.

10 En una realización preferida, además, la disolución del recubrimiento biomimético de hidroxiapatita en condiciones ácidas puede determinar la liberación de iones de zinc, conocidos por sus propiedades antibacterianas en el entorno de la boca, si estos iones están presentes en la formulación de las partículas.

15 De acuerdo con una realización preferida de la misma, la presente invención también proporciona un producto para el cuidado dental que comprende partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato de zinc capaces de explotar también eficazmente un efecto antibacteriano y, en consecuencia, tratar eficazmente los trastornos de los dientes y las encías y en general aumentar la higiene oral incluso en el tiempo limitado disponible durante la rutina normal de higiene dental.

20 Breve descripción de los dibujos

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.

25 En estos dibujos:

- La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de partículas comparativas de hidroxiapatita sustituida con carbonato de zinc (Zn-CHA), sin sustitución de fluoruro y estroncio, que muestra un grado de cristalinidad GC del 60 %;
- La Figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X de partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato de zinc (F-ZnCHA), con un % molar de sustitución de fluoruro comprendido entre 0,000002 y 0,0001, sin sustitución de estroncio, que muestra un grado de cristalinidad GC del 63 %;
- La Figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X de partículas comparativas de hidroxiapatita sustituidas con carbonato de estroncio y zinc (Sr-ZnCHA), con un % molar de sustitución de estroncio comprendido entre 0,0010 y 0,015, sin sustitución de fluoruro, que muestra un grado de cristalinidad GC del 61 %;
- La Figura 4 muestra un patrón de difracción de rayos X de un ejemplo de partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato de estroncio y zinc (Zn, Sr, FCHA), con el % molar anteriormente mencionado de estroncio y fluoruro de acuerdo con la invención (Ejemplo 4) que muestra un grado de cristalinidad GC del 68 %;
- La Figura 5 muestra un espectro FTIR de un ejemplo de partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato según la invención que muestran una fase apatítica;
- Las Figuras 6a y 6b muestran imágenes de TEM y SEM de algunos ejemplos de partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato de acuerdo con la invención que muestran el tamaño micrométrico y una forma laminar y acicular de las nanopartículas individuales;
- Las Figuras 7a, 7b y 7c muestran respectivamente la imagen SEM (7a) y el espectro EDX (7b y 7c) del esmalte cepillado con pasta de dientes que contienen Zn, Sr, FCHA de acuerdo con la invención (prueba *in vitro*).
- Las Figuras 8a y 8b muestran respectivamente la imagen SEM y el espectro EDX de esmalte cepillado con pasta dental común.

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

Ejemplo 1 (Comparativo)

55 (Preparación de una suspensión acuosa de Zn-CHA)

Se preparó una suspensión acuosa de partículas comparativas de hidroxiapatita sustituida con carbonato de zinc (Zn-CHA) de acuerdo con el siguiente método.

60 En una primera etapa, se mezclaron 510 g de agua con 50 g de CaCO_3 , 20 g de ZnCO_3 y 168 g de Ca(OH)_2 .

Durante esta etapa, el pH se mantuvo entre 3 y 8, más preferentemente entre 3 y 5.

La suspensión acuosa resultante se mantuvo bajo agitación entre 0,5 y 8 horas, más preferentemente entre 1 y 4

horas.

Durante esta etapa, la suspensión resultante se llevó a una temperatura entre 23 °C y 40 °C, más preferentemente entre 27 °C y 35 °C.

5 Sucesivamente, se añadieron 225 ml de solución ácida (constituida por una mezcla de 85 ml de H_3PO_4 al 75 % y 140 ml de agua destilada) en la suspensión acuosa previamente preparada. El tiempo de adición incluido se encontraba entre 30 minutos y 6 horas, más preferentemente entre 1 y 4 horas.

10 Después de esta etapa, la suspensión se mantuvo bajo agitación entre 1 y 12 horas, más preferentemente entre 3 y 9 horas.

El pH final de la suspensión se mantiene entre 6 y 13, más preferentemente entre 7 y 12.

15 El patrón de difracción de rayos X del Zn-CHA comparativo se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 2 (Comparativo)

(Preparación de una suspensión acuosa de F-ZnCHA)

20 Se preparó una suspensión acuosa de partículas comparativas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato de zinc (F-ZnCHA) de acuerdo con el siguiente método.

25 En una primera etapa, se mezclaron 540 g de agua con 50 g de $CaCO_3$, 20 g de $ZnCO_3$, 7 g de Na_2FPO_4 , y 168 g de $Ca(OH)_2$.

Durante esta etapa, el pH se mantuvo entre 3 y 8, más preferentemente entre 3 y 5.

30 La suspensión acuosa resultante se mantuvo bajo agitación entre 0,5 y 8 horas, más preferentemente entre 1 y 4 horas.

Durante esta etapa, la suspensión resultante se llevó a una temperatura entre 23 °C y 40 °C, más preferentemente entre 27 °C y 35 °C.

35 Sucesivamente, se añadieron 225 ml de solución ácida (constituida por una mezcla de 85 ml de H_3PO_4 al 75 % y 140 ml de agua destilada) en la suspensión acuosa previamente preparada. El tiempo de adición incluido se encontraba entre 30 minutos y 6 horas, más preferentemente entre 1 y 4 horas.

40 Después de esta etapa, la suspensión se mantuvo bajo agitación entre 1 y 12 horas, más preferentemente entre 3 y 9 horas.

El pH final de la suspensión se mantiene entre 6 y 13, más preferentemente entre 7 y 12.

El patrón de difracción de rayos X de F-ZnCHA comparativo se muestra en la Figura 2.

Ejemplo 3 (Comparativo)

(Preparación de una suspensión acuosa de Sr-ZnCHA)

50 Se preparó una suspensión acuosa de partículas comparativas de hidroxiapatita sustituida con carbonato de estroncio (Sr-ZnCHA) de acuerdo con el siguiente método. En una primera etapa, se mezclaron 540 g de agua con 50 g de $CaCO_3$, 20 g de $ZnCO_3$, 5 g de $SrCO_3$, y 168 g de $Ca(OH)_2$.

Durante esta etapa, el pH se mantuvo entre 3 y 8, más preferentemente entre 3 y 5.

55 La suspensión acuosa resultante se mantuvo bajo agitación entre 0,5 y 8 horas, más preferentemente entre 1 y 4 horas.

60 Durante esta etapa, la suspensión resultante se llevó a una temperatura entre 23 °C y 40 °C, más preferentemente entre 27 °C y 35 °C.

Sucesivamente, se añadieron 225 ml de solución ácida (constituida por una mezcla de 85 ml de H_3PO_4 al 75 % y 140 ml de agua destilada) en la suspensión acuosa previamente preparada. El tiempo de adición incluido se encontraba entre 30 minutos y 6 horas, más preferentemente entre 1 y 4 horas.

65

Después de esta etapa, la suspensión se mantuvo bajo agitación entre 1 y 12 horas, más preferentemente entre 3 y 9 horas.

El pH final de la suspensión se mantiene entre 6 y 13, más preferentemente entre 7 y 12.

El patrón de difracción de rayos X del Sr-ZnCHA comparativo se muestra en la Figura 3.

Ejemplo 4

(Preparación de una suspensión acuosa de partículas según la invención)

Se preparó una suspensión acuosa de partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato de acuerdo con la invención con un resto sólido comprendido entre el 20 % en peso y el 40 % en peso, más preferentemente entre el 25 % en peso y el 35 % en peso de acuerdo con el siguiente método.

En una primera etapa, se mezclaron 550 g de agua con 60 g de CaCO_3 , de ZnCO_3 , 7 g de Na_2FPO_4 , 5 g de SrCO_3 y 168 g de Ca(OH)_2 .

Durante esta etapa, el pH se mantuvo entre 3 y 8, más preferentemente entre 3 y 5.

La suspensión acuosa resultante se mantuvo bajo agitación entre 0,5 y 8 horas, más preferentemente entre 1 y 4 horas.

Durante esta etapa, la suspensión resultante se llevó a una temperatura entre 23 °C y 40 °C, más preferentemente entre 27 °C y 35 °C.

Sucesivamente, se añadieron 250 ml de solución ácida (constituida por una mezcla de 150 ml de H_3PO_4 al 75 % y 100 ml de agua destilada) en la suspensión acuosa previamente preparada. El tiempo de adición incluido se encontraba entre 30 minutos y 6 horas, más preferentemente entre 1 y 4 horas.

Después de esta etapa, la suspensión se mantuvo bajo agitación entre 1 y 12 horas, más preferentemente entre 3 y 9 horas.

El pH final de la suspensión se mantiene entre 6 y 13, más preferentemente entre 7 y 12.

La suspensión de partículas era fácilmente utilizable como tal o como ingrediente activo para la posterior preparación de un producto para el cuidado dental de acuerdo con la invención.

Con referencia a la Figura 4, la presencia de fluoruro y estroncio en la hidroxiapatita sustituida es importante por su efecto sinérgico sobre el grado de cristalinidad. De hecho, el aumento de la cristalinidad de Zn, Sr, FCHA (+ 8 %) es ventajosamente mayor que la suma del único aumento de cristalinidad debido a la presencia, en la estructura de la hidroxiapatita, de solo los iones fluoruro (+ 3 %) o solo los iones de estroncio (+ 1 %).

Ejemplo 5

(Preparación de una suspensión acuosa de partículas según la invención)

Se preparó una suspensión acuosa de partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato de acuerdo con la invención con un resto sólido comprendido entre el 20 % en peso y el 40 % en peso, más preferentemente entre el 23 % en peso y el 33 % en peso de acuerdo con el siguiente método.

En una primera etapa, se mezclaron 750 g de agua con 55 g de CaCO_3 , 10 g de ZnCO_3 , 5 g de K_2CO_3 , 4 g de Na_2CO_3 , 7 g de SrCO_3 y 155 g de Ca(OH)_2 .

Durante esta etapa, el pH se mantuvo entre 3 y 8, más preferentemente entre 3 y 6.

La suspensión acuosa resultante se mantuvo bajo agitación entre 1 y 7 horas, más preferentemente entre 2 y 4 horas.

Durante esta etapa, la suspensión resultante se llevó a una temperatura entre 18 °C y 40 °C, más preferentemente entre 20 °C y 30 °C.

Sucesivamente, se añadieron 300 ml de solución de ácido (constituida por una mezcla de 150 ml de H_3PO_4 al 75 %, 20 ml de HF al 40 % y 130 ml de agua destilada) a la suspensión acuosa previamente preparada. El tiempo de adición incluido se encontraba entre 1 y 6 horas, más preferentemente entre 2 y 4 horas.

Después de esta etapa, la suspensión se mantuvo bajo agitación entre 1 y 12 horas, más preferentemente entre 3 y 7 horas.

El pH final de la suspensión se mantiene entre 5 y 13, más preferentemente entre 8 y 12.

La suspensión de partículas era fácilmente utilizable como tal o como ingrediente activo para la posterior preparación de un producto para el cuidado dental de acuerdo con la invención.

Ejemplo 6

(Preparación de una suspensión acuosa de partículas según la invención)

Se preparó una suspensión acuosa de partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato de acuerdo con la invención con un resto sólido comprendido entre el 20 % en peso y el 40 % en peso, más preferentemente entre el 23 % en peso y el 33 % en peso de acuerdo con el siguiente método.

En una primera etapa, se mezclaron 600 g de agua con 50 g de CaCO_3 , 15 g de ZnCO_3 , 10 g de K_2CO_3 , 6 g de Na_2CO_3 , 10 g de SrCO_3 y 170 g de $\text{Ca}(\text{OH})_2$.

Durante esta etapa, el pH se mantuvo entre 3 y 9, más preferentemente entre 4 y 7.

La suspensión acuosa resultante se mantuvo bajo agitación entre 30 minutos y 7 horas, más preferentemente entre 1 y 3 horas.

Durante esta etapa, la suspensión resultante se llevó a una temperatura entre 15 °C y 40 °C, más preferentemente entre 20 °C y 25 °C.

Sucesivamente, se añadieron 300 ml de solución de ácido (constituida por una mezcla de 160 ml de H_3PO_4 al 75 %, 10 ml de HF al 40 % y 130 ml de agua destilada) a la suspensión acuosa previamente preparada. El tiempo de adición incluido se encontraba entre 1 y 8 horas, más preferentemente entre 1,5 y 4 horas.

Después de esta etapa, la suspensión se mantuvo bajo agitación entre 2 y 12 horas, más preferentemente entre 6 y 9 horas.

El pH final de la suspensión se mantiene entre 5 y 13, más preferentemente entre 8 y 13.

La suspensión de partículas era fácilmente utilizable como tal o como ingrediente activo para la posterior preparación de un producto para el cuidado dental de acuerdo con la invención.

Ejemplo 7

(Pasta dental)

Se preparó una pasta de dientes que incluía partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato de acuerdo con la invención de acuerdo con el siguiente método y a partir de los siguientes ingredientes.

En una primera etapa, se preparó una suspensión acuosa que incluía partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato (Zn, Sr, FCHA) (contenido total de sólidos: 30 % en peso) de la misma manera y usando los mismos ingredientes y cantidades descritos en el Ejemplo 4.

La suspensión acuosa así obtenida se mezcló a continuación con los otros ingredientes de la pasta de dientes como se muestra en la tabla a continuación, excepto por el agente tensioactivo.

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

Una vez que se obtuvo una mezcla homogénea, el tensioactivo se incorporó al aparato de mezcla mientras se mantenía un grado de vacío predeterminado seleccionado entre los valores usuales conocidos por los expertos en la técnica.

De esta forma, se obtuvo una pasta de dientes con la composición indicada en la siguiente Tabla 1.

TABLA 1

Ingrediente	Cantidad [%]
Carboximetilcelulosa sódica	1,0
Partículas de Zn, Sr, FCHA	15,0
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
Espesante de sílice	1,0
Sílice abrasiva	18,0
Pirofosfato de tetrapotasio	3,0
Dióxido de titanio	0,9
Laurilsulfato de sodio	0,5
Sabor a menta	1,3
Ácido cítrico	0,25
Agua	resto

Ejemplo 8

- 5 (Evaluación de la formación del recubrimiento en la superficie del esmalte *in vitro*)

Se obtuvieron losas de esmalte (3x3 mm) de las superficies interproximales de los premolares extraídos por razones de ortodoncia. Después de la extracción, los dientes se cortaron con discos de diamante y las losas se sometieron a ultrasonidos durante 10 min en 50 % en peso de etanol para eliminar cualquier residuo. Las losas se atacaron químicamente con un 37 % en peso de ácido ortofosfórico durante 1 minuto, luego se lavaron repetidamente con agua destilada usando un cepillo de dientes eléctrico y se secaron al aire. Luego se llevó a cabo la prueba tratando diversas placas de esmalte con una pasta de dientes común y una pasta de dientes que contenía el 10 % en peso del agente activo de Zn, Sr, FCHA objeto de la presente invención.

- 15 Se han realizado cinco pruebas en paralelo para una mayor repetición del experimento y mejores datos estadísticos.

El protocolo utilizado fue el siguiente:

- 20 Cada losa de esmalte se cepilló tres veces al día durante un período de 21 días. Los intervalos entre las sesiones de cepillado fueron de más de 5 horas. Cualquier proceso de lavado se ha realizado durante 30 segundos utilizando un cepillo de dientes eléctrico sometido a presión constante y utilizando una alícuota de pasta de dientes humedecida con agua del grifo, muy parecido al procedimiento de cepillado de dientes habitual *in vivo*. Después de cada tratamiento, la losa simple de esmalte se lavó con agua del grifo con un cepillo de dientes limpio para eliminar la pasta de dientes residual. Cepillos de dientes se lavaron repetidamente con agua del grifo después de cada utilización.

- 30 Después del tratamiento de cepillado durante 21 días, cada losa de esmalte se caracterizó por la técnica de difracción de rayos X (DRX), microscopía de barrido (SEM) con sonda EDX y espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR).

- El análisis realizado por la sonda SEM-EDX muestra que las superficies de esmalte tratadas con pasta dental común tienen una relación molar de Ca/P de 1,9 (Figs. 8a y 8b). La relación molar de Ca/P de 1,9 es el valor característico del esmalte natural.

- 35 El análisis EDX realizado en el esmalte cepillado con pasta de dientes que contiene Zn, Sr, FCHA de acuerdo con la invención, muestra que la superficie del esmalte tiene una relación de Ca/P de 1,5-1,7 que es la misma que la de microcristales de Zn, Sr, FCHA contenidos en la pasta de dientes.

- 40 Por lo tanto, esto significa que sobre la superficie del esmalte se forma un recubrimiento de dos capas (Figs. 7a, 7b y 7c). La Figura 7a muestra una superposición de dos recubrimientos al mostrar una relación de Ca/P de 1,5-1,7:

- 45 un primer recubrimiento interior de espesor reducido en la superficie del esmalte formado por una capa de microcristales de Zn, Sr, FCHA (Fig. 7c) y un segundo recubrimiento exterior discontinuo en el primer recubrimiento interior de microcristales de Zn, Sr, FCHA (Fig. 7b).

En la Figura 7a las áreas descubiertas del primer recubrimiento interno son visibles debido a la discontinuidad en el recubrimiento externo.

Ventajosamente, en el esmalte tratado con pasta de dientes que contiene Zn, Sr, FCHA según la invención, se

observó la formación de un recubrimiento de dos capas con un grosor variable comprendido entre 10 µm y 20 µm en la superficie exterior del esmalte, incluso en el tiempo limitado disponible durante la rutina normal de higiene dental.

Ejemplo 9

(Enjuague bucal)

Se preparó un enjuague bucal que incluía partículas de Zn, Sr, FCHA de acuerdo con la invención mezclando una suspensión producida de acuerdo con el Ejemplo 4 anterior de una manera convencional con ingredientes convencionales.

Se obtuvo un enjuague bucal con la composición presentada en la siguiente Tabla 2.

TABLA 2

Ingrediente	Cantidad [%]
Partículas de Zn, Sr, FCHA	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 de tetrapotasio	1
Laurilsulfato de sodio	0,2
Sabor a menta	0,5
Ácido cítrico	0,1
Agua	resto

Ejemplo 10

(Chicle para limpiar los dientes)

Se preparó un chicle que incluía partículas de Zn, Sr, FCHA de acuerdo con la invención mezclando una suspensión producida de acuerdo con el Ejemplo 4 anterior de una manera convencional con ingredientes convencionales.

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

TABLA 3

Ingrediente	Cantidad [%]
Base de chicle	91,65
Partículas de Zn, Sr, FCHA	4
Glicerina	3
Sacarina de sodio	0,025
Extracto de musgo hidroglicólico titulado en ácido úsnico al 2 %	0,1
Sabor a menta	1

Las pruebas realizadas a voluntarios que utilizaron un producto para el cuidado dental de la presente invención, durante la rutina normal de higiene dental, mostraron la formación de un recubrimiento biomimético delgado sobre la superficie del esmalte que es resistente durante aproximadamente 24 horas después del procedimiento usual de cepillado dental.

REIVINDICACIONES

1. Partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato para su uso en un tratamiento remineralizante y cariostático de los dientes, que comprende proporcionar a una superficie exterior de los dientes una fuente de iones F^- y Sr^{++} que pueden ser liberados localmente a un pH ácido, que tienen la fórmula:



- en la que M se selecciona del grupo que comprende Mg, Se, K y mezclas de los mismos; x es un número comprendido entre 0 y 0,02; y es un número comprendido entre 0,0010 y 0,015; m es un número entre 0 y 0,5; z es un número comprendido entre 0,0010 y 0,010 y w es un número comprendido entre 0,000002 y 0,0001; y en donde dichas partículas de fluorohidroxiapatita tienen un grado de cristalinidad GC comprendido entre el 50 y el 85 %.
2. Partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato de acuerdo con la reivindicación 1, en las que M es Mg, x, y, z y w son como se define en la reivindicación 1 y m es un número entre 0,01 y 0,5; y en donde dichas partículas de fluorohidroxiapatita tienen un grado de cristalinidad GC comprendido entre el 55 y el 80 %.
3. Partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato de acuerdo con la reivindicación 1, en las que M es $Mg_{m_1}Se_{m_2}$ donde m_1 es un número entre 0,01 y 0,5, m_2 es un número entre 0,001 y 0,5 y $m_1 + m_2 \leq 0,5$, x, y, z y w son como se definen en la reivindicación 1; y en donde dichas partículas de fluorohidroxiapatita tienen un grado de cristalinidad GC comprendido entre el 60 y el 75 %.
4. Partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato de acuerdo con la reivindicación 1, en las que M es $Mg_{m_1}Se_{m_2}K_{m_3}$ en donde m_1 es un número entre 0,01 y 0,5, m_2 es un número entre 0,001 y 0,5, m_3 es un número entre 0,0005 y 0,5 y $m_1 + m_2 + m_3 \leq 0,5$, x, y, z y w son como se definen en la reivindicación 1; y en donde dichas partículas de fluorohidroxiapatita tienen un grado de cristalinidad GC comprendido entre el 60 y el 80 %.
5. Un producto para el cuidado dental que comprende partículas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
6. Un producto de acuerdo con la reivindicación 5, en forma de suspensión, aceite, gel o sólido.
7. Un producto de acuerdo con la reivindicación 6, en forma de una suspensión que incluye del 1 % al 40 % en peso de dichas partículas.
8. Un producto de acuerdo con la reivindicación 6, que tiene un pH comprendido entre 6 y 12.
9. Un producto de acuerdo con la reivindicación 6, seleccionado del grupo que consiste en: pasta de dientes, polvo de dientes, goma de mascar para higiene bucal y dental, pomada para las encías, enjuague bucal y concentrado para baño bucal y gárgaras.
10. Un proceso para fabricar un producto para el cuidado dental seleccionado del grupo que consiste en: pasta de dientes, polvo de dientes, goma de mascar, pomada para las encías, enjuague bucal y concentrado para baño bucal y gárgaras, que comprende las etapas de:
- proporcionar una suspensión acuosa que incluye partículas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4; y
 - mezclar dicha suspensión acuosa con otros ingredientes del producto para el cuidado dental.
11. Un proceso para fabricar un producto para el cuidado dental seleccionado del grupo que consiste en: pasta de dientes, polvo de dientes, goma de mascar, pomada para las encías, enjuague bucal y concentrado para baño bucal y gárgaras, que comprende las etapas de:
- proporcionar partículas sólidas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4; y
 - mezclar las partículas sólidas con otros ingredientes del producto para el cuidado dental.
12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicha etapa a) comprende las etapas de:
- preparar una solución o una suspensión acuosas que comprenden un compuesto de Ca, carbonato de Ca y opcionalmente un compuesto de F;
 - añadir Sr y opcionalmente Zn y/o un compuesto metálico M seleccionado entre Mg, Se, K y mezclas de

- los mismos a la solución o la suspensión acuosas de la etapa a₁);
 e₁) preparar una mezcla de ácido fosfórico y opcionalmente un compuesto de F;
 d₁) formar una suspensión acuosa de partículas sólidas de una fluorohidroxiapatita sustituida con carbonato
 5 añadiendo dicha mezcla a la solución o la suspensión acuosas de la etapa b₁), con la condición de que al
 menos un compuesto de F esté presente en la mezcla de la etapa c₁) y/o en la solución o la suspensión
 acuosas de la etapa b₁), mientras se agita simultáneamente la misma durante un tiempo comprendido entre
 30 minutos y 7 horas mientras se mantiene dichas solución o suspensión a una temperatura comprendida
 entre 10 y 90 °C; y
 10 e₁) agitar una suspensión de partículas obtenidas en la etapa d₁) durante un tiempo comprendido entre 1 y
 48 horas a una temperatura comprendida entre 10 °C y 90 °C.
13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicho compuesto de Ca es una sal de calcio
 seleccionada del grupo que comprende: hidróxido de calcio, carbonato de calcio, acetato de calcio, oxalato de calcio,
 15 nitrato de calcio y mezclas de los mismos.
14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicho compuesto de Zn es una sal de zinc
 seleccionada del grupo que comprende: carbonato de zinc, óxido de zinc e hidróxido de zinc, acetato de zinc, nitrato
 de zinc y mezclas de los mismos.
- 20 15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicho compuesto de F es una sal de fluoruro
 seleccionada del grupo que comprende: fluoruro de sodio, fluoruro de sodio fosfato, ácido fluorhídrico y mezclas de
 los mismos.
- 25 16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicho compuesto de Sr es una sal de estroncio
 seleccionada del grupo que comprende: carbonato de estroncio, óxido de estroncio e hidróxido de estroncio, y
 mezclas de los mismos.
- 30 17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicho compuesto M es una sal metálica seleccionada
 del grupo que consiste en compuesto de Mg, compuesto de Se, compuesto de K y mezclas de los mismos.
- 35 18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la etapa c₁ se lleva a cabo mientras se burbujan aire,
 un gas que contiene CO₂ o una mezcla de los mismos a través de la solución o la suspensión acuosas de las etapas
 a₁) y b₁) o mediante la adición de una solución acuosa que incluye PO₄³⁻ y opcionalmente iones F⁻, que
 opcionalmente comprende además iones HCO₃⁻, a la solución o la suspensión acuosas de las etapas a₁) y b₁) o
 añadiendo simultáneamente una primera solución que incluye iones CO₃²⁻ y una segunda solución que contiene
 PO₄³⁻ y opcionalmente iones F⁻ a la solución o la suspensión acuosas de a₁) y b₁).
19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicha etapa a') comprende las etapas de:
- 40 a₂) preparar una suspensión acuosa de partículas sólidas de fluorohidroxiapatita sustituidas con carbonato
 mediante un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-18;
 b₂) separar las partículas sólidas de la suspensión obtenida en la etapa a₂);
 c₂) secar las partículas sólidas húmedas así obtenidas.
- 45 20. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 19, que comprende además la etapa de
- d₂) lavar con agua o una solución básica las partículas sólidas separadas antes de llevar a cabo dicha etapa
 de secado c₂).

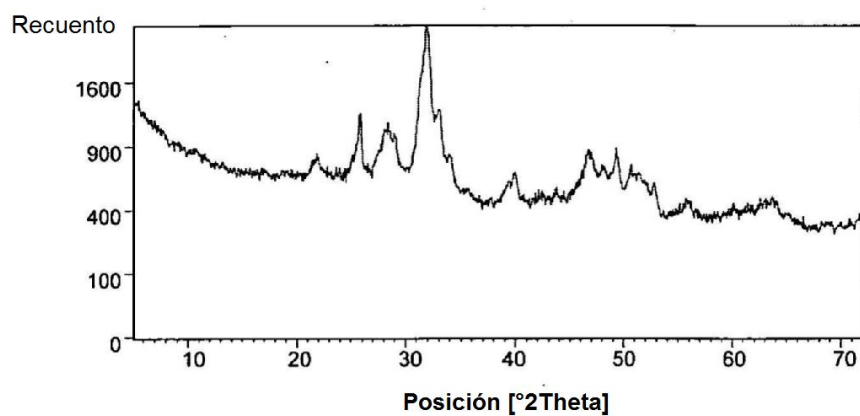


Figura 1: Difracción de rayos X de ZnCHA (Comparativo)

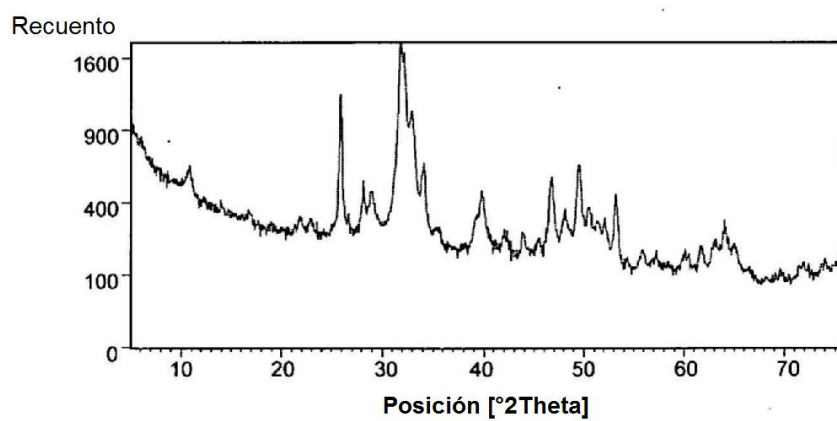


Figura 2: Difracción de rayos X de F-ZnCHA (Comparativo)

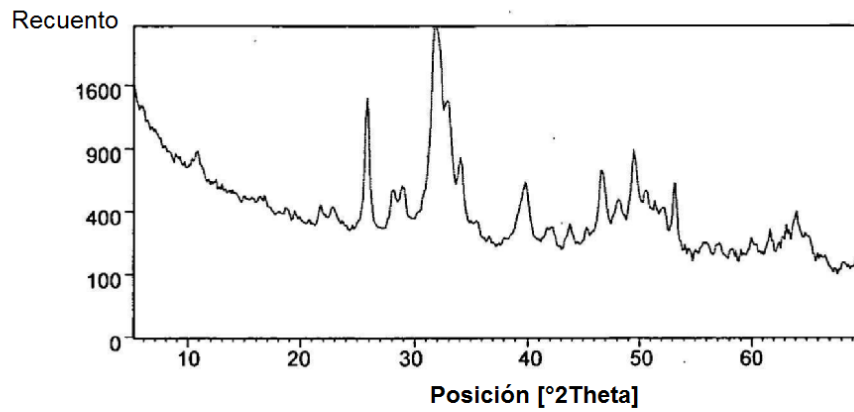


Figura 3: Difracción de rayos X de Sr-ZnCHA (Comparativo)

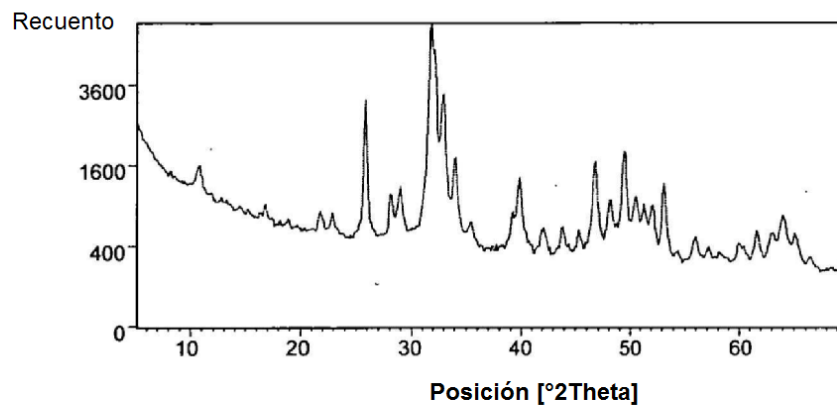


Figura 4: Difracción de rayos X de Zn,Sr,FCHA

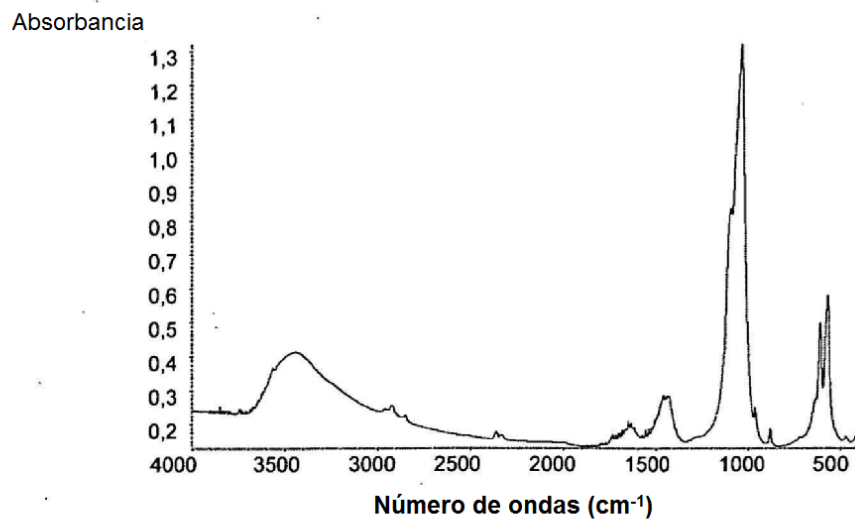


Figura 5: Espectro de FT-IR de Zn,Sr,FCHA

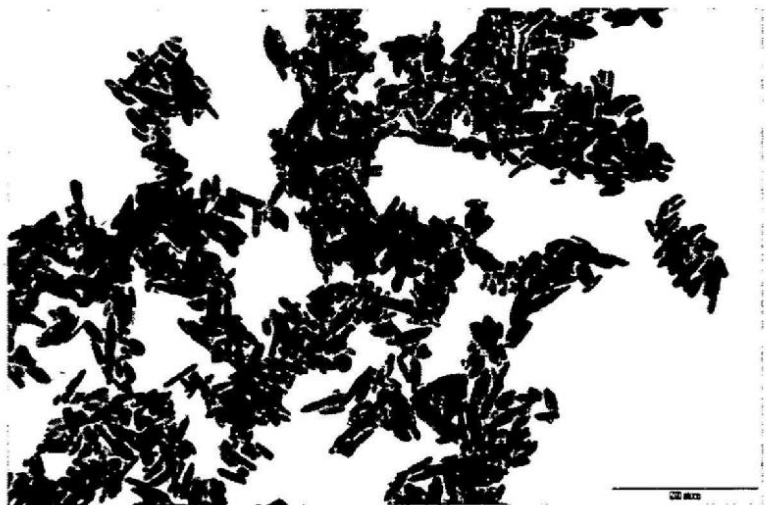


Figura 6a: Imágenes SEM de Zn,Sr,FCHA

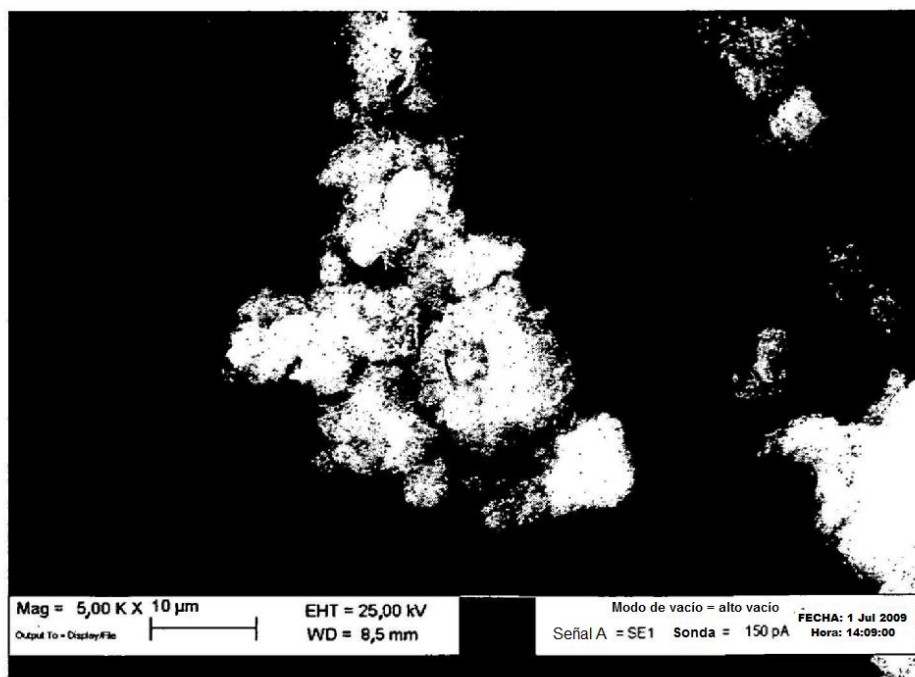
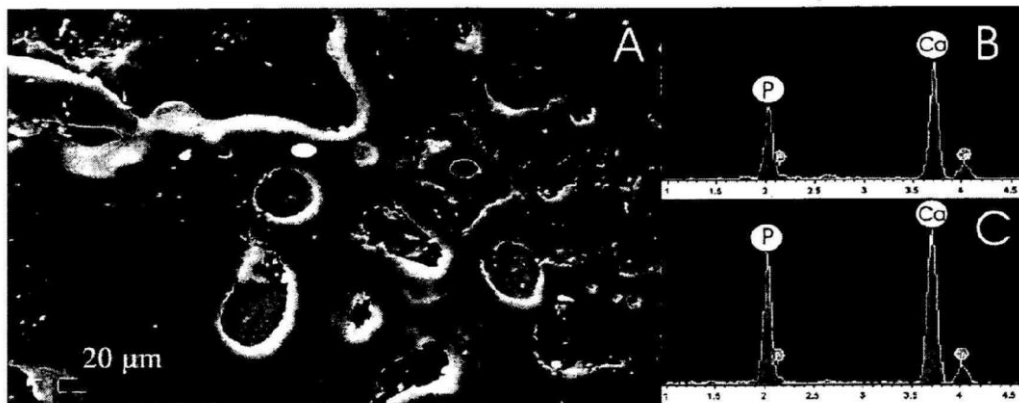


Figura 6b: Imágenes TEM de Zn,Sr,FCHA



Figuras 7a-7c: Respectivamente, imagen SEM (7a) y espectro EDX (7b-7c)) de esmalte cepillado con pasta de dientes que contiene Zn,Sr,FCHA

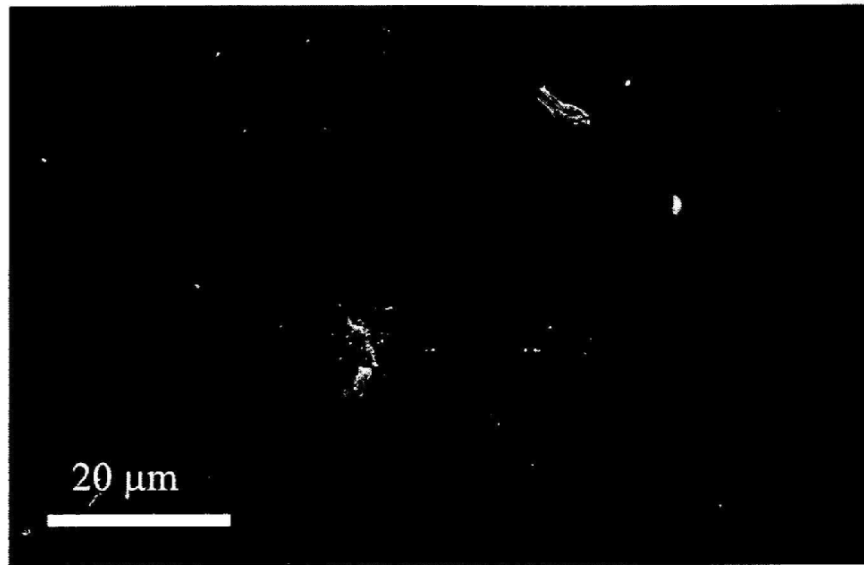


Figura 8a: Imagen SEM de esmalte cepillado con pasta de dientes normal

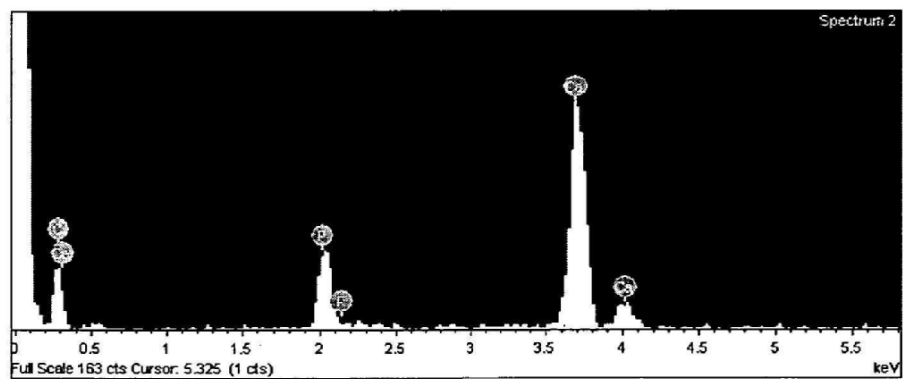


Figura 8b: Espectro EDX de esmalte cepillado con pasta de dientes normal