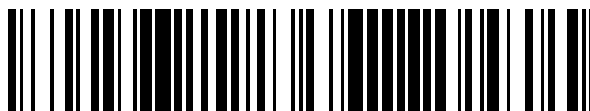


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 707**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/25** (2006.01)

**A61Q 11/00** (2006.01)

**A61K 8/02** (2006.01)

**A61K 8/19** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2016 PCT/EP2016/077405**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2017 WO17093002**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2016 E 16794351 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 3383353**

54 Título: **Composición de cuidado oral para la remineralización y blanqueamiento de dientes**

30 Prioridad:

**04.12.2015 EP 15198112**  
**25.01.2016 US 201662286491 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.05.2020**

73 Titular/es:

**OMYA INTERNATIONAL AG (100.0%)**  
**Baslerstrasse 42**  
**4665 Oftringen, CH**

72 Inventor/es:

**BUDDE, TANJA;**  
**GERARD, DANIEL, E. y**  
**GANE, PATRICK, A., C.**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

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

ES 2 761 707 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

Composición de cuidado oral para la remineralización y blanqueamiento de dientes

La presente invención se refiere a una nueva composición de cuidado oral y a su uso para la remineralización y blanqueamiento de dientes.

5 El esmalte dental es la sustancia más dura en el cuerpo humano y contiene aproximadamente un 96 % en peso de minerales, en el que el resto está compuesto por agua y material orgánico. El material principal del esmalte es hidroxilapatito, que es un fosfato de calcio cristalino. El esmalte se forma en el diente mientras el diente se desarrolla en la encía, antes de la erupción en la boca.

10 Su alto contenido mineral hace sin embargo al esmalte muy vulnerable a un proceso de desmineralización, que se desencadena especialmente por el consumo de bebidas ácidas y dulces. La remineralización de los dientes puede reparar el daño al diente en cierto grado, pero el daño adicional que no pueda repararse por el cuerpo, y en última instancia el proceso de desmineralización continua, da como resultado erosión dental y caries dental. El mantenimiento y reparación del esmalte dental humano es por lo tanto uno de los problemas principales de la odontología.

15 Se divulga un estudio de remineralización que usa una pasta de dientes que contiene hidroxilapatito y monofluorofosfato de sodio en Hornby *et al.*, International Dental Journal 2009, 59, 325-331. El documento US 2007/0183984 A1 está dirigido a una composición oral que comprende una sal de fosfato de calcio y una combinación de ácidos que tienen cada uno una diferente solubilidad en la cavidad oral, para mineralización o remineralización dental.

20 El color típico del esmalte varía de amarillo claro a blanco grisáceo o azulado. Puesto que el esmalte es semitranslúcido, el color de la dentina y de cualquier material debajo del esmalte afecta fuertemente a la apariencia de un diente. El esmalte en dientes primarios tiene una forma cristalina más opaca y por tanto parece más blanco que en dientes permanentes. En radiografías, pueden observarse diferencias en la mineralización de diferentes porciones del diente y periodonto circundante; el esmalte parece más claro que la dentina o pulpa puesto que es más denso que ambos y más radiopaco (véase Bath-Balogh, Fehrenbach, "Illustrated Dental Embryology, Histology, and Anatomy", Elsevier, 2011, pág. 180).

25 A medida que una persona envejece, los dientes adultos a menudo se vuelven más oscuros debido a cambios en la estructura mineral del diente. Además, los dientes pueden mancharse por pigmentos bacterianos, productos alimentarios y verduras ricas en carotenoides o xantonoides. Ciertas medicaciones antibacterianas como la tetraciclina pueden causar manchas en los dientes o una reducción del brillo del esmalte, e ingerir líquidos coloreados como café, té y vino tinto o fumar pueden decolorar los dientes ("Tooth bleaching", Wikipedia, The Free Encyclopedia, 5 de febrero de 2014).

30 Los métodos para blanquear los dientes a menudo implican un proceso de decoloración que usa agentes de oxidación agresivos tales como peróxidos, y pueden requerir que toda la composición sólida permanezca en contacto con los dientes durante un periodo prolongado de tiempo. Como alternativa, se han sugerido composiciones dentífricas que proporcionan tanto remineralización como blanqueamiento de dientes que emplean sales de calcio.

35 El documento WO 2012/143220 A1 describe una composición que es adecuada para la remineralización y blanqueamiento de dientes, que comprende una fuente de calcio y una sal de calcio como fuente de regeneración. Se describe una composición dentífrica que comprende una fuente de calcio insoluble en agua y/o ligeramente soluble en agua y un ácido orgánico, o su sal fisiológicamente aceptable, en el documento WO 2013/034421 A2. El documento WO 2012/031786 A2 se refiere a composiciones de cuidado oral con partículas compuestas que tienen un núcleo y un recubrimiento, con las cuales el recubrimiento interacciona con iones fosfato produciendo productos de reacción de calcio y fosfato que son adecuados para adherirse al esmalte dental y/o dentina para mejorar las características de los dientes.

40 El documento WO 2015/150011 A1 se refiere a carbonato de calcio reaccionado en superficie y a composiciones orales que contienen el mismo para la remineralización y/o blanqueamiento de dientes. Se describe el carbonato de calcio reaccionado en superficie para uso como medicamento, y especialmente en el tratamiento de hipersensibilidad de dentina, en el documento WO 2015/140308 A1.

En vista de lo anterior, existe la necesidad continua de composiciones que sean útiles en la remineralización de dientes y/o el blanqueamiento de dientes.

45 Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición que sea adecuada para remineralizar y blanquear dientes y que sea compatible con ingredientes de cuidado oral convencionales. Sería también deseable proporcionar una composición de cuidado oral que fuera de uso suave y fácil de aplicar. También sería deseable proporcionar una composición para la remineralización y/o blanqueamiento de dientes que no requiera necesariamente tratamientos en consulta o en quirófano, sino que pueda usarse en casa, por ejemplo, diariamente.

55

## ES 2 761 707 T3

Es también un objeto de la presente invención proporcionar una composición de cuidado oral que sea más resistente a la exposición a ácido. Sería deseable también proporcionar una composición de cuidado oral que no necesite forzosamente tener componentes o agentes que tengan un tamaño de partícula en el intervalo nanométrico. Sería también deseable proporcionar una composición de cuidado oral que proporcione el beneficio adicional de ser un material portador para agentes activos.

Los precedentes y otros objetos de resuelven por la materia en cuestión como se define en la presente memoria en las reivindicaciones independientes.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición de cuidado oral que comprende sílice en una cantidad de 6 a 40 % en peso, basada en el peso total de la composición, y

un carbonato de calcio reaccionado en superficie en una cantidad de 1 a 40 % en peso, basada en el peso total de la composición,

en la que el carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio natural o sintético con dióxido de carbono y al menos un donante de ion  $H_3O^+$ ,

y

el carbonato de sodio reaccionado en superficie está en forma de partículas que tienen una mediana de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{50}$  de 2 a 5  $\mu m$ , que tienen un corte superior de tamaño de partícula  $d_{98}$  determinado en volumen de 4 a 15  $\mu m$  y un área específica de 55 a 110  $m^2/g$ , medida usando nitrógeno y el método de BET según la norma ISO 9277.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición de cuidado oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en la remineralización y/o blanqueamiento de dientes.

Se definen realizaciones ventajosas de la presente invención en las correspondientes reivindicaciones subordinadas.

Según una realización, el al menos un donante de ion  $H_3O^+$  se selecciona del grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido acético, ácido fórmico y mezclas de los mismos, preferiblemente el al menos un donante de ion  $H_3O^+$  se selecciona del grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico, ácido oxálico y mezclas de los mismos, y más preferiblemente el al menos un donante de ion  $H_3O^+$  es ácido fosfórico.

Según una realización, el carbonato de calcio reaccionado en superficie tiene una mediana de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{50}$  de 2,4 a 4,5  $\mu m$ , preferiblemente de 2,5 a 4,0  $\mu m$ , y lo más preferiblemente de 2,8 a 3,5  $\mu m$ . Según otra realización, el carbonato de calcio reaccionado en superficie tiene un corte superior de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{98}$  de 5 a 13  $\mu m$ , preferiblemente de 7 a 12  $\mu m$ , y lo más preferiblemente de 9 a 11  $\mu m$ . Según aun otra realización, el carbonato de calcio reaccionado en superficie tiene un área superficial específica de 60 a 107  $m^2/g$ , preferiblemente de 70 a 105  $m^2/g$  y lo más preferiblemente de 90 a 100  $m^2/g$ , medida usando nitrógeno y el método de BET según la norma ISO 9277.

Según una realización, la sílice está presente en una cantidad de 15 a 30 % en peso, preferiblemente de 15 a 25 % en peso y lo más preferiblemente de 18 a 23 % en peso basada en el peso total de la composición. Según otra realización, el carbonato de calcio reaccionado en superficie está presente en una cantidad de 1 a 30 % en peso, preferiblemente de 2 a 15 % en peso, más preferiblemente de 3 a 10 % en peso y lo más preferiblemente de 4 a 6 % en peso, basada en el peso total de la composición.

Según una realización, la sílice está presente en una cantidad de 18 a 23 % en peso, basada en el peso total de la composición, el carbonato de calcio reaccionado en superficie está presente en una cantidad de 4 a 6 % en peso, basada en el peso total de la composición, el carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio natural o sintético con dióxido de carbono y ácido fosfórico y el carbonato de calcio reaccionado en superficie está en forma de partículas que tienen una mediana de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{50}$  de 2,8 a 3  $\mu m$ , que tienen un corte superior de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{98}$  de 9 a 11  $\mu m$ , y un área superficial específica de 90 a 100  $m^2/g$ , medida usando nitrógeno y el método de BET según la norma ISO 9277.

Según una realización, la composición oral comprende además un compuesto de fluoruro, preferiblemente el compuesto de fluoruro se selecciona del grupo consistente en fluoruro de sodio, fluoruro estannoso, monofluorofosfato de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro estannoso de potasio, fluoroestannato de sodio, clorofluoruro estannoso, fluoruro de amina y mezclas de los mismos, y más preferiblemente el compuesto de fluoruro es monofluorofosfato de sodio y/o fluoruro de sodio. Según otra realización, la composición de cuidado oral comprende además un agente de remineralización y/o blanqueamiento adicional, preferiblemente seleccionado del grupo consistente en hidroxilapatito, nanohidroxilapatito, carbonato de calcio, carbonato de calcio amorfo y combinaciones de los mismos con fosfolípidos de caseína, peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida o compuestos de fluoruro, y mezclas de los mismos.

Según una realización, la composición de cuidado oral es una pasta de dientes, un polvo de dientes, un barniz, un gel adhesivo, un cemento, una resina, un pulverizador, una espuma, un bálsamo, una composición portada en una tira bucal o un parche adhesivo, un comprimido masticable, una pastilla masticable, una goma masticable, una pastilla para chupar, una bebida o un colutorio, preferiblemente una goma masticable, una pastilla para chupar, una pasta de dientes, un polvo de dientes o un colutorio, y lo más preferiblemente una pasta de dientes. Según otra realización, está asociado al menos un agente activo con el carbonato de calcio reaccionado en superficie, preferiblemente el agente activo es al menos un agente desensibilizante adicional, y más preferiblemente el al menos un agente desensibilizante adicional se selecciona del grupo consistente en nitrato de potasio, glutaraldehído, nitrato de plata, cloruro de cinc, cloruro de estroncio hexahidratado, fluoruro de sodio, fluoruro estannoso, cloruro de estroncio, acetato de estroncio, arginina, hidroxilapatito, fosfosilicato de calcio y sodio, oxalato de potasio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, vidrios bioactivos y mezclas de los mismos. Según aun otra realización, la composición de cuidado oral tiene un pH entre 7,5 y 10, preferiblemente entre 8 y 9.

Según una realización, el carbonato de calcio reaccionado en superficie se obtiene mediante un proceso que comprende las etapas de: a) proporcionar una suspensión acuosa de carbonato de calcio natural o sintético, en la que la suspensión acuosa tiene un contenido de sólidos en el intervalo de 5 a 25 % en peso, basado en el peso de la suspensión acuosa, y la cantidad de carbonato de calcio natural o sintético que tiene un tamaño de partícula basado en peso de menos de 1  $\mu\text{m}$  es de al menos un 80 % en peso, basada en la cantidad total de carbonato de calcio sintético, y b) añadir al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  a la suspensión de la etapa a), y c) tratar la suspensión de la etapa a) con dióxido de carbono antes, durante o después de la etapa b), en el que el dióxido de carbono se forma in situ por el tratamiento con donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  y/o se suministra de una fuente externa.

Debería entenderse que, con el fin de la presente invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados.

Con el fin de la presente invención, un "ácido" se define como un ácido de Brønsted-Lowry, es decir, es un suministrador de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$ . Una "sal ácida" se define como un suministrador de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$ , p. ej., una sal que contiene hidrógeno que está parcialmente neutralizada por un elemento electropositivo. Una "sal" se define como un compuesto iónico eléctricamente neutro formado por aniones y cationes. Una "sal parcialmente cristalina" se define como una sal que, tras análisis de XRD, presenta un patrón de difracción esencialmente discreto.

De acuerdo con la presente invención, la  $\text{pK}_a$  es el símbolo que representa la constante de disociación ácida asociada con un hidrógeno ionizable dado en un ácido dado, y es indicativa del grado natural de disociación de este hidrógeno a partir de este ácido en equilibrio en agua a una temperatura dada. Tales valores de  $\text{pK}_a$  pueden encontrarse en libros de texto de referencia tales como Harris, D. C. "Quantitative Chemical Analysis: 3ª edición", 1991, W.H. Freeman & Co. (EE. UU.), ISBN 0-7167-2170-8.

"Carbonato de calcio molido" (CCM) en el significado de la presente invención es un carbonato de calcio obtenido de fuentes naturales, tales como caliza, mármol, dolomita o creta, y procesado mediante un tratamiento húmedo y/o seco tal como molienda, cribado y/o fraccionamiento, por ejemplo, por un ciclón o clasificador.

"Carbonato de calcio precipitado" (CCP) en el significado de la presente invención es un material sintetizado obtenido mediante precipitación después de la reacción de dióxido de carbono y cal en un entorno acuoso, semiseco o húmedo o mediante precipitación de una fuente de ion de calcio y carbonato en agua. El CCP puede ser estar la forma cristalina vaterítica, calcítica o aragonítica.

Con el fin de la presente invención, un "carbonato de calcio reaccionado en superficie" es un material que comprende carbonato de calcio y una sal insoluble al menos parcialmente cristalina no carbonato de calcio, preferiblemente que se extiende desde la superficie de al menos parte del carbonato de calcio. Los iones de calcio que forman dicha sal al menos parcialmente cristalina no carbonato de calcio se originan en gran medida en el material de carbonato de calcio de partida, que sirve también para formar el núcleo de carbonato de calcio reaccionado en superficie. Tales sales pueden incluir aniones  $\text{OH}^-$  y/o agua de cristalización.

En el significado de la presente invención, los materiales "insolubles en agua" se definen como materiales que, cuando se mezclan con agua desionizada y se filtran en un filtro que tiene un tamaño de poro de 0,2  $\mu\text{m}$  a 20 °C para recuperar el filtrado líquido, proporcionan menos de o igual a 0,1 g de material sólido recuperado después de evaporación a 95 a 100 °C de 100 g de dicho filtrado líquido. Los materiales "solubles en agua" se definen como materiales que conducen a la recuperación de más de 0,1 g de material sólido recuperado después de evaporación a 95 a 100 °C de 100 g de dicho filtrado líquido.

A lo largo del presente documento, el "tamaño de partícula" de un carbonato de calcio y otros materiales se describe por su distribución de tamaños de partícula. El valor  $d_x$  representa el diámetro relativo al que el x % en peso de las partículas tienen diámetros menores de  $d_x$ . Esto significa que el valor de  $d_{20}$  es el tamaño de partícula al que el 20 % de todas las partículas son menores y el valor de  $d_{75}$  el tamaño de partícula al que el 75 % de todas las partículas son menores. El valor de  $d_{50}$  es por tanto la mediana de tamaño de partícula en peso, es decir, el 50 % en peso de todos los granos son mayores y el 50 % en peso restante son menores que este tamaño de partícula. Con el fin de la presente invención, el tamaño de partícula se especifica como la mediana de tamaño de partícula en peso  $d_{50}$  a menos que se indique otra cosa. Para determinar el valor de la mediana de tamaño de partícula en peso  $d_{50}$  puede usarse un

Sedigraph. Con el fin de la presente invención, el “tamaño de partícula” de calcio reaccionado en superficie se describe como distribuciones del tamaño de partícula determinado en volumen. Para determinar la distribución del tamaño de partícula determinado en volumen, p. ej. la mediana de diámetro de grano en volumen ( $d_{50}$ ) o el corte superior de tamaño de partícula determinado en volumen ( $d_{98}$ ) del carbonato de calcio reaccionado en superficie, puede usarse un Malvern Mastersizer 2000. La distribución del tamaño de partícula determinado en peso puede corresponder al tamaño de partícula determinado en volumen si la densidad de todas las partículas es igual.

Un “área superficial específica (ASE)” de un carbonato de calcio en el significado de la presente invención se define como el área superficial del carbonato de calcio dividido entre su masa. Como se usa en la presente memoria, el área superficial específica se mide por adsorción de gas nitrógeno usando la isoterma BET (norma ISO 9277:2010) y se especifica en  $m^2/g$ .

Una “composición de cuidado oral” en el significado de la presente invención hace referencia a una composición adecuada para uso en la boca y para aplicaciones veterinarias y/o humanas, pero especialmente para uso en aplicaciones para la boca humana.

En el significado de la presente invención, la abrasión radiactiva de dentina (ARD) es una medida del efecto erosivo de abrasivos en pasta de dientes sobre la dentina del diente. Implica usar abrasivos estandarizados comparados frente a la muestra de prueba. Se realiza la determinación de este valor determinando la actividad mientras se limpia dentina gastada que está marcada radiactivamente por irradiación neutrónica moderada. Los valores obtenidos dependen del tamaño, cantidad y estructura superficial de los abrasivos usados en pastas de dientes. El valor de ARD se establece por los estándares DIN EN ISO 11609.

Con el fin de la presente invención, el término “viscosidad” o “viscosidad de Brookfield” hace referencia a la viscosidad de Brookfield. La viscosidad de Brookfield se mide con este fin por un viscosímetro Brookfield (de tipo RVT) a  $20\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  a 100 rpm usando un husillo apropiado y se especifica en mPa.s.

Una “suspensión” o “suspensión densa” en el significado de la presente invención comprende sólidos insolubles y agua, y opcionalmente aditivos adicionales, y contiene habitualmente grandes cantidades de sólidos y, por tanto, es más viscosa y puede ser de mayor densidad que el líquido del que se forma.

Cuando se usa un artículo indefinido o definido cuando se hace referencia a un nombre singular, p. ej. “un”, “una” o “el/la”, este incluye el plural de ese nombre a menos que se afirme específicamente otra cosa.

Cuando se usa el término “comprende” en la presente descripción y reivindicaciones, no excluye otros elementos. Con los fines de la presente invención, la expresión “consiste en” se considera que es una realización preferida del término “comprende”. Si de aquí en adelante se define un grupo que comprende al menos un cierto número de realizaciones, ha de entenderse también que eso divulga un grupo que consiste preferiblemente solo en esas realizaciones.

Términos como “obtenible” o “definible” y “obtenido” o “definido” se usan intercambiabilmente. Esto significa, por ejemplo, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa, que el término “obtenido” no significa indicar que, por ejemplo, una realización debe obtenerse, por ejemplo, mediante la secuencia de etapas después del término “obtenido”, aunque tal comprensión limitada está siempre incluida por los términos “obtenido” o “definido” como una realización preferida.

Siempre que se usan los términos “incluye” o “tiene”, estos términos pretenden ser equivalentes a “comprende” como se define anteriormente en la presente memoria.

Según la presente invención, se proporciona una composición de cuidado oral. La composición de cuidado oral comprende sílice en una cantidad de 6 a 40 % en peso, basada en el peso total de la composición, y un carbonato de calcio reaccionado en superficie en una cantidad de 1 a 40 % en peso, basada en el peso total de la composición. El carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio natural o sintético con dióxido de carbono y al menos un donante de ion  $H_3O^+$ , y el carbonato de calcio reaccionado en superficie está en forma de partículas que tienen una mediana de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{50}$  de 2 a 5  $\mu m$ , que tienen un corte superior de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{98}$  de 4 a 15  $\mu m$  y un área superficial específica de 55 a 110  $m^2/g$ , medida usando nitrógeno y el método de BET según la norma ISO 9277.

A continuación, se expondrán los detalles y realizaciones preferidas de la composición de cuidado oral inventiva con más detalle. Ha de entenderse que estos detalles técnicos y realizaciones se aplican también al uso inventivo de dicha composición.

#### El carbonato de calcio reaccionado en superficie

Según la presente invención, la composición de cuidado oral comprende un carbonato de calcio reaccionado en superficie, en la que el carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio natural o sintético con dióxido de carbono y al menos un donante de ion  $H_3O^+$ .

El carbonato de calcio natural (o molido) (CCM) se entiende que es una forma de origen natural del carbonato de calcio, explotado de rocas sedimentarias tales como caliza o creta, o de rocas de mármol metamórficas. El carbonato de calcio es conocido por existir principalmente como tres tipos de polimorfos cristalinos: calcita, aragonita y vaterita.

5 La calcita, el polimorfo cristalino más común, se considera que es la forma cristalina más estable del carbonato de calcio. Es menos común la aragonita, que tiene una estructura cristalina ortorrómbica de agujas discretas o agrupadas. La vaterita es el polimorfo de carbonato de calcio más raro y es generalmente inestable. El carbonato de calcio natural es casi exclusivamente del polimorfo calcítico, que se dice que es trigonal-romboédrico y representa el más estable de los polimorfos de carbonato de calcio. El término "fuente" de carbonato de calcio en el significado de la presente  
10 invención hace referencia al material mineral de origen natural del que se obtiene el carbonato de calcio. La fuente del carbonato de calcio puede comprender componentes de origen natural adicionales tales como carbonato de magnesio, aluminosilicato, etc.

Según una realización de la presente invención, el carbonato de calcio natural se selecciona del grupo consistente en mármol, creta, dolomita, caliza y mezclas de los mismos.

15 Según una realización de la presente invención, el CCM se obtiene por molienda en seco. Según otra realización de la presente invención, el CCM se obtiene por molienda en húmedo y opcionalmente secado posterior.

En general, la etapa de molienda puede llevarse a cabo con cualquier dispositivo de molienda convencional, por ejemplo, en condiciones tales que la trituración sea el resultado predominantemente de impactos con un cuerpo secundario, concretamente, en uno o más de: un molino de bolas, un molino de barras, un molino vibrador, una  
20 trituradora de rodillo, un molino de impacto centrífugo, un molino de bolas vertical, un molino de atrición, un molino de púas, un molino de martillos, un pulverizador, un triturador, un desapelmizador, un cortador de cuchillas u otros de tales equipos conocidos por el especialista. En caso de que el material mineral que contiene carbonato de calcio comprenda material mineral que contiene carbonato de calcio molido húmedo, la etapa de molienda puede realizarse en condiciones tales que tenga lugar molienda autogénica y/o en molino de bolas horizontal, y/u otros de tales procesos conocidos por el especialista. El material mineral que contiene carbonato de calcio molido procesado en húmedo así  
25 obtenido puede lavarse y deshidratarse mediante procesos bien conocidos, p. ej. por floculación, filtración o evaporación forzada antes del secado. La etapa posterior de secado puede llevarse a cabo en una sola etapa tal como secado por pulverización, o en al menos dos etapas. Es también común que tal material mineral experimente una etapa de enriquecimiento (tal como una etapa de flotación, decoloración o separación magnética) para retirar impurezas.

30 "Carbonato de calcio precipitado" (CCP) en el significado de la presente invención es un material sintetizado, generalmente obtenido por precipitación después de reacción de dióxido de carbono y cal en un entorno acuoso o por precipitación de una fuente de ion de calcio y carbonato en agua o por precipitación de iones de calcio y carbonato, por ejemplo,  $\text{CaCl}_2$  y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , fuera de la solución. Son otros modos posibles de producir CCP el proceso de sosa tratada con cal o el proceso de Solvay en que el CCP es un subproducto de la producción de amoníaco. El carbonato de calcio precipitado existe en tres formas cristalinas primarias: calcita, aragonita y vaterita, y hay muchos polimorfos diferentes (hábitos cristalinos) para cada una de estas formas cristalinas. La calcita tiene una estructura trigonal con hábitos cristalinos típicos tales como escalenoédrico (CCP-E), romboédrico (CCP-R), prismático hexagonal,  
35 pinacoidal, coloidal (CCP-C), cúbico y prismático (CCP-P). El aragonito es una estructura ortorrómbica con hábitos cristalinos típicos de cristales prismáticos hexagonales dobles, así como un diverso surtido de cristales prismáticos finos alargados, de hoja curvada, piramidales pronunciados o en conformación acinzelada, de árbol ramificado y de forma de coral o de tipo gusano. La vaterita pertenece al sistema cristalino hexagonal. La suspensión densa de CCP obtenida puede deshidratarse y secarse mecánicamente.

40 Según una realización de la presente invención, el carbonato de calcio sintético es carbonato de calcio precipitado, preferiblemente que comprende las formas cristalinas mineralógicas aragonítica, vaterítica o calcítica o mezclas de las mismas.

Según una realización de la presente invención, el carbonato de calcio natural o sintético se muele antes del tratamiento con dióxido de carbono y al menos un ácido. La etapa de molienda puede llevarse a cabo con cualquier dispositivo de molienda convencional tal como un molino de molienda conocido por el especialista.

45 Según una realización de la presente invención, el carbonato de calcio natural o sintético está en forma de partículas que tienen una mediana de tamaño de partícula en peso  $d_{50}$  menor o igual a 2  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 0,4 a 1,5  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$ , y lo más preferiblemente de 0,55 a 0,9  $\mu\text{m}$ , por ejemplo 0,55 o 0,63  $\mu\text{m}$ . Según una realización adicional de la presente invención, el carbonato de calcio natural o sintético está en forma de partículas que tienen un corte superior de tamaño de partícula  $d_{98}$  menor o igual a 2,0  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 1,1 a 1,9  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de 1,2 a 1,8  $\mu\text{m}$ , y lo más preferiblemente de 1,3 a 1,7  $\mu\text{m}$ , por ejemplo 1,31 o 1,50  $\mu\text{m}$ .

50 Preferiblemente, el carbonato de calcio reaccionado en superficie para usar en la presente invención se prepara como una suspensión acuosa que tiene un pH, medido a 20 °C, mayor de 6,0, preferiblemente mayor de 6,5, más preferiblemente mayor de 7,0, incluso más preferiblemente mayor de 7,5.

En un proceso preferido para la preparación de la suspensión acuosa de carbonato de calcio reaccionado en superficie, se suspende en agua el carbonato de calcio natural o sintético, finamente dividido tal como por molienda o no. Preferiblemente, la suspensión densa tiene un contenido de carbonato de calcio natural o sintético dentro del intervalo de 1 % en peso a 90 % en peso, más preferiblemente de 3 % en peso a 60 % en peso e incluso más preferiblemente de 5 % en peso a 40 % en peso, basado en el peso de la suspensión densa.

En la siguiente etapa, se añade al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  a la suspensión acuosa que contiene el carbonato de calcio natural o sintético. El al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  puede ser cualquier ácido fuerte, ácido medio fuerte y ácido débil, o mezclas de los mismos, que genere iones  $\text{H}_3\text{O}^+$  en las condiciones de preparación. Según la presente invención, el al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  puede ser también una sal ácida que genera iones  $\text{H}_3\text{O}^+$  en las condiciones de preparación.

Según una realización, el al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  es un ácido fuerte que tiene una  $\text{pK}_a$  de 0 o menos a 20 °C. Según otra realización, el al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  es un ácido medio fuerte que tiene un valor de  $\text{pK}_a$  de 0 a 2,5 a 20 °C. Si la  $\text{pK}_a$ , a 20 °C, es de 0 o menos, el donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  se selecciona preferiblemente de ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o mezclas de los mismos. Si la  $\text{pK}_a$  a 20 °C es de 0 a 2,5, el donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  se selecciona preferiblemente de  $\text{H}_2\text{SO}_3$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , ácido oxálico o mezclas de los mismos. El al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  puede ser también una sal ácida, por ejemplo,  $\text{HSO}_4^-$  o  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , estando al menos parcialmente neutralizada por un correspondiente catión tal como  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  o  $\text{K}^+$ , o  $\text{HPO}_4^{2-}$ , estando al menos parcialmente neutralizada por un correspondiente catión tal como  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  o  $\text{Ca}^{2+}$ . El al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  puede ser también una mezcla de uno o más ácidos y una o más sales ácidas.

Según aun otra realización, el al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  es un ácido débil que tiene un valor de  $\text{pK}_a$  mayor de 2,5 y menor o igual a 7, cuando se mide a 20 °C, asociado con la ionización del primer hidrógeno disponible, y que tiene un correspondiente anión formado por la pérdida de este primer hidrógeno disponible que es capaz de formar sales de calcio solubles en agua. Según una realización preferida, el ácido débil tiene un valor de  $\text{pK}_a$  de 2,6 a 5 a 20 °C, y más preferiblemente el ácido débil se selecciona del grupo consistente en ácido acético, ácido fórmico, ácido propanoico y mezclas de los mismos.

En caso de usar un ácido débil, después de la adición de dicho ácido a la suspensión acuosa que contiene el carbonato de calcio natural o sintético, se añade adicionalmente al menos una sal soluble en agua, que en caso de una sal que contiene hidrógeno tiene una  $\text{pK}_a$  de más de 7 cuando se mide a 20 °C, asociada con la ionización del primer hidrógeno disponible, y cuyo anión salino es capaz de formar sales de calcio insolubles en agua. El catión de dicha sal soluble en agua se selecciona preferiblemente del grupo consistente en potasio, sodio, litio y mezclas de los mismos. En una realización más preferida, dicho catión es sodio. Ha de observarse que, dependiendo de la carga del anión, pueden estar presentes más de uno de dichos cationes para proporcionar un compuesto iónico eléctricamente neutro. El anión de dicha sal soluble en agua se selecciona preferiblemente del grupo consistente en fosfato, dihidrogenofosfato, monohidrogenofosfato, oxalato, silicato, mezclas de los mismos e hidratos de los mismos. En una realización más preferida, dicho anión se selecciona del grupo consistente en fosfato, dihidrogenofosfato, monohidrogenofosfato, mezclas de los mismos e hidratos de los mismos. La adición de sal soluble en agua puede efectuarse gota a gota o en una etapa. En el caso de adición gota a gota, esta adición tiene lugar preferiblemente en un periodo de tiempo de 10 minutos. Es más preferido añadir dicha sal en una etapa.

Según una realización de la presente invención, el al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  se selecciona del grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido acético, ácido fórmico y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  se selecciona del grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico, ácido oxálico o  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , que está al menos parcialmente neutralizado por un correspondiente catión tal como  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  o  $\text{K}^+$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ , que está al menos parcialmente neutralizado por un correspondiente catión tal como  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  o  $\text{Ca}^{2+}$  o mezclas de los mismos, más preferiblemente el al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  se selecciona del grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico, ácido oxálico o mezclas de los mismos, y lo más preferiblemente, el al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  es ácido fosfórico. Sin ligarse a teoría alguna, los inventores creen que el uso de ácido fosfórico puede ser beneficioso en la remineralización y/o blanqueamiento de dientes.

El al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  puede añadirse a la suspensión en forma de una solución concentrada o una solución más diluida. Preferiblemente, la relación molar del al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  a carbonato de calcio natural o sintético es de 0,05 a 4, más preferiblemente de 0,1 a 2.

Como alternativa, también es posible añadir el al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  al agua antes de suspender el carbonato de calcio natural o sintético.

Según la presente invención, el carbonato de calcio reaccionado en superficie se obtiene tratando el carbonato de calcio natural o sintético con dióxido de carbono. El dióxido de carbono puede formarse in situ por tratamiento ácido y/o puede suministrarse de una fuente externa. Si se usa un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, o un ácido medio fuerte tal como ácido fosfórico para tratamiento con donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  del carbonato de calcio natural o sintético, se forma automáticamente dióxido de carbono. Como alternativa, o adicionalmente, el dióxido de

carbono puede suministrarse de una fuente externa.

5 Según una realización, el carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio natural o sintético con dióxido de carbono y al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$ , en el que el dióxido de carbono se forma in situ como resultado de poner en contacto el al menos un ácido con el carbonato de calcio natural o sintético y/o se suministra de una fuente externa.

10 El tratamiento con donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  y el tratamiento con dióxido de carbono pueden llevarse a cabo simultáneamente, siendo el caso cuando se usa un ácido fuerte o medio fuerte. También es posible llevar a cabo el tratamiento ácido primero, p. ej. con un ácido medio fuerte que tiene una  $\text{pK}_a$  en el intervalo de 0 a 2,5 a 20 °C, en el que se forma dióxido de carbono in situ, y por tanto, el tratamiento de dióxido de carbono se llevará a cabo automáticamente de forma simultánea al tratamiento ácido, seguido de tratamiento adicional con dióxido de carbono suministrado de una fuente externa.

15 Preferiblemente, la concentración de dióxido de carbono gaseoso en la suspensión es, en términos de volumen, tal que la relación (volumen de suspensión):(volumen de  $\text{CO}_2$  gaseoso) sea de 1:0,05 a 1:20, aún más preferiblemente de 1:0,05 a 1:5.

En una realización preferida, la etapa de tratamiento con donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  y/o la etapa de tratamiento con dióxido de carbono se repiten al menos una vez, más preferiblemente varias veces. Según una realización, el al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  se añade durante un periodo de tiempo de al menos 30 min, preferiblemente al menos 45 min y más preferiblemente al menos 1 h.

20 Posteriormente al tratamiento con donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  y el tratamiento con dióxido de carbono, el pH de la suspensión natural, medido a 20 °C, alcanza naturalmente un valor mayor de 6,0, preferiblemente mayor de 6,5, más preferiblemente mayor de 7,0, aún más preferiblemente mayor de 7,5, preparando así el carbonato de calcio reaccionado en superficie en forma de una suspensión acuosa que tiene un pH mayor de 6,0, preferiblemente mayor de 6,5, más preferiblemente mayor de 7,0, aún más preferiblemente mayor de 7,5. Si se deja alcanzar el equilibrio la suspensión acuosa, el pH es mayor de 7. Puede ajustarse un pH mayor de 6,0 sin la adición de una base cuando se continúa la agitación de la suspensión acuosa durante un periodo de tiempo suficiente, preferiblemente 1 hora a 10 horas, más preferiblemente 1 a 5 horas.

Como alternativa, antes de alcanzar el equilibrio, que ocurre a un pH mayor de 7, puede aumentarse el pH de la suspensión acuosa a un valor mayor de 6 añadiendo una base posteriormente al tratamiento con dióxido de carbono. Puede usarse cualquier base convencional tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

30 Se divulgan detalles adicionales sobre la preparación de carbonato de calcio natural reaccionado en superficie en los documentos WO 00/39222 A1 y US 2004/0020410 A1, en los que el carbonato de calcio natural reaccionado en superficie se describe como una carga para la fabricación de papel. Se divulga la preparación de carbonato de calcio reaccionado en superficie con ácido débil en el documento EP 2264108 A1. Se divulga la preparación de carbonato de calcio reaccionado en superficie y su uso en procesos de purificación en los documentos EP 1974806 A1, EP 1982759 A1 y EP 1974807 A1. Se describe el uso de carbonato de calcio reaccionado en superficie como portador para la liberación controlada de agentes activos en el documento WO 2010/037753 A1.

40 De forma similar, se obtiene carbonato de calcio precipitado reaccionado en superficie. Como puede observarse con detalle en el documento EP 2070991 A1, el carbonato de calcio precipitado reaccionado en superficie se obtiene poniendo en contacto carbonato de calcio precipitado con iones  $\text{H}_3\text{O}^+$  y con aniones que se solubilizan en un medio acuoso y son capaces de formar sales de calcio insolubles en agua, en un medio acuoso formando una suspensión densa de carbonato de calcio precipitado reaccionado en superficie, en el que dicho carbonato de calcio precipitado reaccionado en superficie comprende una sal de calcio insoluble al menos parcialmente cristalina de dicho anión formada sobre la superficie de al menos parte del carbonato de calcio precipitado.

45 Dichos iones de calcio solubilizados corresponden a un exceso de iones de calcio solubilizados respecto a los iones de calcio solubilizados generados naturalmente tras disolución de carbonato de calcio precipitado por iones  $\text{H}_3\text{O}^+$ , donde dichos iones  $\text{H}_3\text{O}^+$  se proporcionan únicamente en forma de un contraión del anión, concretamente, mediante la adición del anión en forma de un ácido o una sal ácida no de calcio, y en ausencia de cualquier ion de calcio o fuente generadora de ion de calcio.

50 Dichos iones de calcio solubilizados en exceso se proporcionan preferiblemente mediante la adición de una sal de calcio neutra o ácida soluble, o mediante la adición de una sal no de calcio neutra o ácida que genera una sal de calcio neutra o ácida soluble in situ.

Dichos iones  $\text{H}_3\text{O}^+$  pueden proporcionarse mediante la adición de un ácido o una sal ácida de dicho anión, o la adición de un ácido o una sal ácida que sirve simultáneamente para proporcionar todos o parte de dichos iones de calcio solubilizados en exceso.

55 Según una realización de la presente invención, se obtiene el carbonato de calcio reaccionado en superficie mediante un proceso que comprende las etapas de:



a) proporcionar una suspensión acuosa de carbonato de calcio natural o sintético, en el que la suspensión acuosa tiene un contenido de sólidos en el intervalo de 5 a 25 % en peso, basado en el peso de la suspensión acuosa, y el contenido de carbonato de calcio natural o sintético que tiene un tamaño de partícula basado en peso de menos de 1  $\mu\text{m}$  es de al menos un 80 % en peso, basado en la cantidad total de carbonato de calcio natural o sintético, y

5 b) añadir al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  a la suspensión de la etapa a), y

c) tratar la suspensión de la etapa a) con dióxido de carbono antes, durante o después de la etapa b), en el que el dióxido de carbono se forma in situ mediante el tratamiento con donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  y/o se suministra de una fuente externa.

10 Según una realización preferida, la cantidad de carbonato de calcio natural o sintético que tiene un tamaño de partícula basado en peso de menos de 1  $\mu\text{m}$  es de al menos un 90 % en peso, basada en la cantidad total de carbonato de calcio natural o sintético.

El carbonato de calcio reaccionado en superficie puede mantenerse en suspensión, opcionalmente estabilizado adicionalmente por un dispersante. Pueden usarse dispersantes convencionales conocidos por el especialista. Es un dispersante preferido ácido poliacrílico y/o carboximetilcelulosa.

15 Como alternativa, la suspensión acuosa descrita anteriormente puede secarse, obteniendo así el carbonato de calcio natural o sintético reaccionado en superficie sólido (concretamente, seco o que contiene tan poca agua que no está en forma fluida) en forma de gránulos o un polvo.

20 Según la presente invención, el carbonato de calcio reaccionado en superficie está en forma de partículas que tienen una mediana de tamaño de partícula en peso  $d_{50}$  de 2 a 5  $\mu\text{m}$ . Según una realización, el carbonato de calcio reaccionado en superficie tiene una mediana de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{50}$  de 2,4 a 4,5  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 2,5 a 4,0  $\mu\text{m}$ , y lo más preferiblemente de 2,8 a 3,5  $\mu\text{m}$ . La mediana de tamaño de partícula determinado en volumen ( $d_{50}$ ) puede determinarse por medidas de difracción láser, por ejemplo, usando un Malvern Mastersizer 2000.

25 Según la presente invención, el carbonato de calcio reaccionado en superficie está en forma de partículas que tienen un corte superior de tamaño de partícula  $d_{98}$  de 4 a 15  $\mu\text{m}$ . Según una realización, el carbonato de calcio reaccionado en superficie tiene un corte superior de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{98}$  de 5 a 13  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 7 a 12  $\mu\text{m}$ , y lo más preferiblemente de 9 a 11  $\mu\text{m}$ . El corte superior de tamaño de partícula determinado en volumen ( $d_{98}$ ) puede determinarse por medidas de difracción láser, por ejemplo, usando un Malvern Mastersizer 2000.

30 Según una realización, el carbonato de calcio reaccionado en superficie tiene una mediana de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{50}$  de 2,4 a 4,5  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 2,5 a 4,0  $\mu\text{m}$ , y lo más preferiblemente de 2,8 a 3,5  $\mu\text{m}$ , y un corte superior de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{98}$  de 5 a 13  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 7 a 12  $\mu\text{m}$ , y lo más preferiblemente de 9 a 11  $\mu\text{m}$ . La mediana de tamaño de partícula determinado en volumen ( $d_{50}$ ) y el corte superior de tamaño de partícula determinado en volumen ( $d_{98}$ ) pueden determinarse por medidas de difracción láser, por ejemplo, usando un Malvern Mastersizer 2000.

35 Según la presente invención, el carbonato de calcio reaccionado en superficie tiene un área superficial específica de 5  $\text{m}^2/\text{g}$  a 110  $\text{m}^2/\text{g}$ , medida usando nitrógeno y el método de BET según la norma ISO 9277. Según una realización, el carbonato de calcio reaccionado en superficie tiene un área superficial específica de 60 a 107  $\text{m}^2/\text{g}$ , preferiblemente de 70 a 105  $\text{m}^2/\text{g}$ , y lo más preferiblemente de 90 a 100  $\text{m}^2/\text{g}$ , medida usando nitrógeno y el método de BET según la norma ISO 9277.

40 Según una realización de la presente invención, el carbonato de calcio reaccionado en superficie comprende una sal de calcio insoluble al menos parcialmente cristalina de un anión del al menos un ácido, que se forma sobre la superficie del carbonato de calcio natural o sintético. Según una realización, la sal insoluble al menos parcialmente cristalina de un anión del al menos un ácido cubre la superficie del carbonato de calcio natural o sintético al menos parcialmente, preferiblemente de forma completa. Dependiendo del al menos un ácido empleado, el anión puede ser sulfato, sulfito, fosfato, citrato, oxalato, acetato, formiato y/o cloruro.

Según una realización preferida, el carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio natural y al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$ , preferiblemente ácido fosfórico.

50 El carbonato de calcio reaccionado en superficie tiene una buena capacidad de carga y puede usarse como portador en cuidado oral. Por ejemplo, el carbonato de calcio reaccionado en superficie es capaz de asociarse con y transportar un agente activo. La asociación es preferiblemente una adsorción sobre la superficie de las partículas de carbonato de calcio reaccionado en superficie, sea en la superficie externa o interna de las partículas, o una absorción en las partículas, lo que es posible debido a su porosidad.

55 A este respecto, se cree que a causa de la estructura intraporo e interporo del carbonato de calcio reaccionado en superficie, este material es un agente superior para suministrar materiales anteriormente adsorbidos/absorbidos con el tiempo respecto a materiales comunes que tienen áreas superficiales específicas similares.

El volumen de poro específico se mide usando una medida de porosimetría de intrusión de mercurio usando un porosímetro de mercurio Micromeritics Autopore V 9620 que tiene una presión aplicada máxima de mercurio de 414 MPa (60.000 psi), equivalente a un diámetro de garganta de Laplace de 0,004  $\mu\text{m}$  ( $\sim \text{nm}$ ). El tiempo de equilibrado usado en cada etapa de presión es de 20 segundos. Se sella el material de muestra en un penetrómetro de polvo de cámara de 5  $\text{cm}^3$  para análisis. Se corrigen los datos por compresión de mercurio, expansión del penetrómetro y compresión del material de muestra usando el software Pore-Comp (Gane, P.A.C., Kettle, J.P., Matthews, G.P. y Ridgway, C.J., "Void Space Structure of Compressible Polymer Spheres and Consolidated Calcium Carbonate Paper-Coating Formulations", Industrial and Engineering Chemistry Research, 35(5), 1996, pág. 1753-1764).

El volumen de poro total visto en los datos de intrusión acumulada puede separarse en dos regiones, mostrando los datos de intrusión desde 214  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 1-4  $\mu\text{m}$  el empaquetamiento grueso de la muestra entre cualquier estructura aglomerada que contribuya fuertemente. Por debajo de estos diámetros, se encuentra el empaquetamiento interpartícula fino de las partículas mismas. Si tienen también poros interpartícula, entonces esta región aparece bimodal y al tomar el volumen de poro específico intrusionado por el mercurio en poros más finos que el punto de inflexión modal, concretamente más finos que el punto de inflexión bimodal, se define el volumen de poro intrapartícula específico. La suma de estas tres regiones da el volumen de poro global total del polvo, pero depende fuertemente de la compactación/sedimentación del polvo de la muestra original en el extremo de poro grueso de la distribución.

Al tomar la primera derivada de la curva de intrusión acumulada, se revelan las distribuciones de tamaño de poro basadas en el diámetro de Laplace equivalente, incluyendo inevitablemente el bloqueo de poro. Las curvas diferenciales muestran claramente la región de estructura de poro aglomerada gruesa, la región de poro interpartícula y la región de poro intrapartícula, si está presente. Sabiendo el intervalo de diámetro de poro intrapartícula, es posible restar el volumen de poro interpartícula e interaglomerado restante del volumen de poro total para suministrar el volumen de poro deseado de los poros internos solo en términos de volumen de poro por masa unitaria (volumen de poro específico). El mismo principio de sustracción se aplica, por supuesto, para aislar cualquiera de las otras regiones de tamaño de poro de interés.

Preferiblemente, el carbonato de calcio reaccionado en superficie tiene un volumen de poro específico intrusionado intrapartícula en el intervalo de 0,1 a 2,3  $\text{cm}^3/\text{g}$ , más preferiblemente de 0,2 a 2,0  $\text{cm}^3/\text{g}$ , especialmente preferible de 0,4 a 1,8  $\text{cm}^3/\text{g}$  y lo más preferiblemente de 0,6 a 1,6  $\text{cm}^3/\text{g}$ , calculado a partir de medidas de porosimetría de mercurio.

Por tanto, generalmente, cualquier agente que entre en los poros intrapartícula y/o interpartícula del carbonato de calcio reaccionado en superficie es adecuado para transportar por el carbonato de calcio reaccionado en superficie según la invención. Por ejemplo, pueden usarse agentes activos tales como aquellos seleccionados del grupo que comprende agentes farmacéuticamente activos, agentes biológicamente activos, agentes desinfectantes, conservantes tales como triclosán, agentes aromatizantes, tensioactivos como antiespumantes o agentes desensibilizantes adicionales. Según una realización, al menos un agente activo está asociado con el carbonato de calcio reaccionado en superficie. Según una realización preferida, el agente activo es al menos un agente desensibilizante adicional, preferiblemente seleccionado del grupo consistente en nitrato de potasio, glutaraldehído, nitrato de plata, cloruro de cinc, cloruro de estroncio hexahidratado, fluoruro de sodio, fluoruro estannoso, cloruro de estroncio, acetato de estroncio, arginina, hidroxiapatita, fosfosilicato de calcio y sodio, oxalato de potasio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, vidrios bioactivos y mezclas de los mismos. El hidroxilapatito, también llamado hidroxilapatito, es una forma mineral de origen natural del apatito de calcio con fórmula  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ . Según una realización ejemplar, el hidroxilapatito es un hidroxilapatito de tamaño nanométrico, también llamado nanohidroxilapatito.

#### La composición de cuidado oral

Según la presente invención, la composición de cuidado oral comprende sílice en una cantidad de 6 a 40 % en peso, basado en el peso total de la composición, y un carbonato de calcio reaccionado en superficie en una cantidad de 1 a 40 % en peso, basada en el peso total de la composición.

Los inventores de la presente invención encontraron sorprendentemente que la combinación de sílice con un carbonato de calcio reaccionado en superficie que tiene las características específicas definidas en la reivindicación 1 es especialmente eficaz en la remineralización y/o blanqueamiento de dientes. Por ejemplo, se encontró por los inventores que la composición de cuidado oral inventiva que comprende una combinación de sílice con un carbonato de calcio reaccionado en superficie puede ser tan buena, o incluso más eficaz en la remineralización de dientes que las composiciones de cuidado oral de la técnica anterior que comprenden fluoruro e hidroxilapatito microcristalino o nanocristalino.

Además, el carbonato de calcio reaccionado en superficie difiere del carbonato de calcio convencional en varios aspectos. Por ejemplo, es poroso, tiene una baja densidad, una baja abrasividad y puede formularse fácilmente en una pasta de dientes. Además, al contrario que el carbonato de calcio convencional, el carbonato de calcio reaccionado en superficie comprende una estructura superficial porosa laminar o lamelar. Sin ligarse a teoría alguna, se cree que durante la aplicación del carbonato de calcio reaccionado en superficie, por ejemplo sobre el diente de un paciente, el carbonato de calcio reaccionado en superficie se rompe en trozos, con lo que los elementos de la estructura superficial

porosa laminar o lamelar se escinden de la superficie del carbonato de calcio reaccionado en superficie. Respecto a un estudio de la compresibilidad y compactabilidad del carbonato de calcio reaccionado en superficie, se hace referencia a Stirnimann et al., International Journal of Pharmaceutics 466 (2014), 266-275. Dichos elementos de estructura superficial porosa, laminar o lamelar escindidos pueden proporcionar una adherencia mejorada al esmalte dental. El tratamiento de superficie vuelve también el carbonato de calcio reaccionado en superficie más resistente frente a ácidos. Por lo tanto, el carbonato de calcio reaccionado en superficie puede ser más estable en condiciones ácidas, por ejemplo, durante el consumo de bebidas ácidas tales como refrescos o platos ácidos tales como ensaladas con aliños basados en vinagre. Es otra ventaja del carbonato de calcio reaccionado en superficie que puede usarse en un intervalo de tamaño de partícula micrométrico, y por tanto puede evitarse el uso de partículas de tamaño nanométrico.

Según una realización de la presente invención, la sílice está presente en una cantidad de 15 a 30 % en peso, preferiblemente de 15 a 25 % en peso, y lo más preferiblemente de 18 a 23 % en peso, basada en el peso total de la composición. Como se usa en la presente memoria, el término "sílice" hace referencia a materiales de dióxido de silicio. Los materiales de sílice que son adecuados para aplicación oral son conocidos por el especialista. Según una realización, la sílice se selecciona del grupo consistente en sílice hidratada, sílice coloidal, sílice abrasiva, sílice de limpieza y mezclas de las mismas. Según una realización preferida de la presente invención, la sílice tiene un tamaño de partícula en el intervalo micrométrico, por ejemplo, de 1 a 100  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 2 a 50  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de 2,5 a 20  $\mu\text{m}$ .

Según una realización, la sílice tiene un valor de abrasión radiactiva de la dentina (ARD) de menos de 250, preferiblemente menos de 200, y más preferiblemente menos de 180. Según otra realización de la presente invención, la composición de cuidado oral es una pasta de dientes para dientes sensibles y/o para dientes de niños, y preferiblemente la sílice tiene una ARD de menos de 50 y lo más preferiblemente menos de 35. Según una realización, el carbonato de calcio reaccionado en superficie tiene un valor de abrasión radiactiva de la dentina (ARD) de menos de 70, preferiblemente menos de 50 y más preferiblemente menos de 35. Según una realización de la presente invención, la composición de cuidado oral es una pasta de dientes para dientes sensibles y/o dientes de niños, y preferiblemente el carbonato de calcio reaccionado en superficie tiene una ARD de menos de 50 y lo más preferiblemente menos de 35. Según otra realización de la presente invención, la composición de cuidado oral es una pasta de dientes para dientes sensibles y/o para dientes de niños, y la sílice tiene una ARD de menos de 50 y lo más preferiblemente menos de 35, y el carbonato de calcio reaccionado en superficie tiene una ARD de menos de 50 y lo más preferiblemente menos de 35.

Según una realización de la presente invención, el carbonato de calcio reaccionado en superficie está presente en una cantidad de 1 a 30 % en peso, preferiblemente de 2 a 15 % en peso, más preferiblemente de 3 a 10 % en peso y lo más preferiblemente de 4 a 6 % en peso, basada en el peso total de la composición.

El carbonato de calcio reaccionado en superficie puede consistir en solo un tipo de carbonato de calcio reaccionado en superficie o puede ser una mezcla de dos o más tipos de carbonato de calcio reaccionado en superficie. La composición de cuidado oral de la presente invención puede contener el carbonato de calcio reaccionado en superficie como único agente de remineralización y/o blanqueamiento. Como alternativa, la composición de cuidado oral de la presente invención puede contener el carbonato de calcio reaccionado en superficie en combinación con al menos un agente de remineralización y/o blanqueamiento adicional.

Según una realización, la composición de cuidado oral comprende al menos un agente de remineralización adicional. Preferiblemente, el agente de remineralización adicional se selecciona del grupo consistente en hidroxilapatito, p. ej. nanohidroxilapatito, carbonato de calcio, p. ej. carbonato de calcio amorfo, y combinaciones de los mismos con fosfolípidos de caseína o compuestos de fluoruro, y mezclas de los mismos. El carbonato de calcio amorfo es el polimorfo amorfo y menos estable de carbonato de calcio y, aparte de en varios organismos especializados, no se encuentra de forma natural.

Según otra realización, la composición de cuidado oral comprende al menos un agente de blanqueamiento adicional. El agente de blanqueamiento adicional puede ser un agente decolorante, un abrasivo o un agente de remineralización, y se selecciona preferiblemente del grupo consistente en peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida, hidroxilapatito, carbonato de calcio y mezclas de los mismos.

Según una realización de la presente invención, el al menos un agente de remineralización y/o blanqueamiento adicional se selecciona del grupo consistente en hidroxilapatito, p. ej. nanohidroxilapatito, carbonato de calcio, p. ej. carbonato de calcio amorfo, y combinaciones de los mismos con fosfolípidos de caseína, peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida, compuestos de fluoruro, y mezclas de los mismos.

Según una realización, el agente de remineralización y/o blanqueamiento adicional tiene una mediana de tamaño de partícula en peso  $d_{50}$  de 10 nm a 100  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 0,1 a 50  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de 1 a 20  $\mu\text{m}$ , y lo más preferiblemente de 2 a 10  $\mu\text{m}$ .

El al menos un agente de remineralización y/o blanqueamiento adicional puede estar presente en la composición de cuidado oral en una cantidad de 1 a 20 % en peso, preferiblemente de 1,5 a 15 % en peso, más preferiblemente de 2

a 10 % en peso, basada en el peso total de la composición.

Según una realización, la composición de cuidado oral de la presente invención comprende de 1 a 40 % en peso de carbonato de calcio reaccionado en superficie y de 1 a 20 % en peso de un agente de remineralización y/o blanqueamiento adicional, basado en el peso total de la composición.

5 La composición de cuidado oral de la presente invención puede ser, por ejemplo, una pasta de dientes, un polvo de dientes, un barniz, un gel adhesivo, un cemento, una resina, un pulverizador, una espuma, un bálsamo, una composición portada en una tira bucal o un parche adhesivo, un comprimido masticable, una pastilla masticable, una goma masticable, una pastilla para chupar, una bebida o un colutorio. Según una realización de la presente invención,  
10 la composición de cuidado oral es una goma masticable, una pastilla para chupar, una pasta de dientes, un polvo de dientes o un colutorio, y preferiblemente una pasta de dientes.

Según una realización preferida de la presente invención, la composición de cuidado oral comprende sílice en una cantidad de 18 a 23 % en peso, basada en el peso total de la composición, y carbonato de calcio reaccionado en superficie en una cantidad de 4 a 6 % en peso basada en el peso total de la composición, en la que el carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio natural o sintético con dióxido de carbono y ácido fosfórico, y el carbonato de calcio reaccionado en superficie está en forma de partículas que tienen una mediana de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{50}$  de 2,8 a 3  $\mu\text{m}$ , que tienen un corte superior de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{98}$  de 9 a 11  $\mu\text{m}$  y un área superficial específica de 90 a 100  $\text{m}^2/\text{g}$ , medida usando nitrógeno y el método de BET según la norma ISO 9277. Preferiblemente, la composición de cuidado oral es una goma masticable, una pastilla para chupar, una pasta de dientes, un polvo de dientes o un colutorio, y el  
15 carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio natural o sintético con dióxido de carbono y ácido fosfórico.  
20

Según una realización de la presente invención, la composición de cuidado oral tiene un pH entre 7,5 y 10, preferiblemente entre 8 y 9.

25 La composición de cuidado oral inventiva puede usarse en combinación con un compuesto de fluoruro. Los inventores encontraron sorprendentemente que añadir un compuesto de fluoruro a la composición oral inventiva puede mejorar adicionalmente la remineralización y/o blanqueamiento de dientes.

Según una realización preferida, la composición oral comprende además un compuesto de fluoruro. El compuesto de fluoruro puede seleccionarse del grupo consistente en fluoruro de sodio, fluoruro estannoso, monofluorofosfato de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro estannoso de potasio, fluoroestannato de sodio, clorofluoruro estannoso, fluoruro de amina y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el compuesto de fluoruro es monofluorofosfato de sodio y/o fluoruro de sodio. Pueden conseguirse buenos resultados empleando una cantidad de compuesto de fluoruro para proporcionar ion fluoruro disponible en el intervalo de 300 a 2000 ppm en la composición de cuidado oral, preferiblemente aproximadamente 1450 ppm.  
30

Según una realización, se proporciona una composición de cuidado oral, preferiblemente una goma masticable, una pastilla para chupar, una pasta de dientes, un polvo de dientes o un colutorio que comprende una sílice en una cantidad de 6 a 40 % en peso, basada en el peso total de la composición, y un carbonato de calcio reaccionado en superficie en una cantidad de 1 a 40 % en peso, basada en el peso total de la composición, en la que el carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio natural o sintético con dióxido de carbono y al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$ , y el carbonato de calcio reaccionado en superficie está en forma de partículas que tienen una mediana de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{50}$  de 2 a 5  $\mu\text{m}$ , que tienen un corte superior de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{98}$  de 4 a 15  $\mu\text{m}$  y un área superficial específica de 55 a 110  $\text{m}^2/\text{g}$ , medida usando nitrógeno y el método de BET según la norma ISO 9277, en la que la composición oral comprende además un compuesto de fluoruro, preferiblemente seleccionado del grupo consistente en fluoruro de sodio, fluoruro estannoso, monofluorofosfato de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro estannoso de potasio, fluoroestannato de sodio, clorofluoruro estannoso, fluoruro de amina y mezclas de los mismos, y más preferiblemente seleccionado de monofluorofosfato de sodio y/o fluoruro de sodio.  
35  
40  
45

Además del carbonato de calcio reaccionado en superficie, el agente de remineralización y/o blanqueamiento adicional opcional y el compuesto de fluoruro opcional, la composición de cuidado oral puede comprender además polímeros bioadhesivos, tensioactivos, aglutinantes, humectantes, agentes desensibilizantes, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes y/o agua.  
50

Según una realización de la presente invención, la composición de cuidado oral comprende un polímero bioadhesivo. El polímero bioadhesivo puede incluir cualquier polímero que promueva la adhesión del carbonato de calcio reaccionado en superficie a dientes o superficie dental y permanezca en los dientes o superficie dental durante un periodo prolongado de tiempo, por ejemplo 1 hora, 3 horas, 5 horas, 10 horas o 24 horas. En ciertas realizaciones, el polímero bioadhesivo puede volverse más adhesivo cuando la composición de cuidado oral se humedece, por ejemplo, con agua o saliva. En otras realizaciones, el polímero bioadhesivo es un material o combinación de materiales que potencia la retención del ingrediente activo sobre los dientes o superficie dental sobre los que se aplica la composición. Tales polímeros bioadhesivos incluyen, por ejemplo, polímeros orgánicos hidrófilos, polímeros orgánicos hidrófobos,  
55

5 gomas de silicona, sílices y combinaciones de los mismos. Según una realización, el polímero bioadhesivo se selecciona del grupo consistente en metacrilato de hidroxietilo, copolímeros de PEG/PPG, copolímeros de polivinilmetiléter/anhídrido maleico, polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulada, goma laca, poli(óxido de etileno), metacrilatos, copolímeros de acrilatos, copolímeros metacrílicos, copolímeros de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, polivinilcaprolactama, polilactidas, resinas de silicona, adhesivos de silicona, quitosano, proteínas de la leche (caseína), amelogenina, goma de éster y combinaciones de los mismos.

10 Los tensioactivos adecuados son generalmente tensioactivos sintéticos orgánicos aniónicos dentro de un amplio intervalo de pH. Son representantes de tales tensioactivos, usados en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 5 % en peso, basado en el peso total de la composición de cuidado oral, las sales solubles en agua de sulfatos de alquilo C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>, tales como laurilsulfato de sodio, o monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos, tales como monoglicéridosulfonatos de sodio, de amidas de ácido graso de taurina, tales como N-metil-N-palmitoiltaurida de sodio, y de ésteres de ácido graso de ácido isetiónico y acilamidas alifáticas, tales como sarcosinato de N-lauroilo. Sin embargo, pueden usarse también tensioactivos obtenidos de fuentes naturales tales como cocamidopropilbetaina.

15 Son aglutinantes o agentes espesantes adecuados para proporcionar la consistencia deseada, por ejemplo, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, gomas naturales tales como goma de karaya, goma arábica, goma de tragacanto, goma de xantano o goma de celulosa. Generalmente, pueden usarse de 0,5 a 5 % en peso, basado en el peso total de la composición de cuidado oral.

20 Los agentes desensibilizantes pueden seleccionarse del grupo consistente en nitrato de potasio, glutaraldehído, nitrato de plata, cloruro de cinc, cloruro de estroncio hexahidratado, fluoruro de sodio, fluoruro estannoso, cloruro de estroncio, acetato de estroncio, arginina, hidroxilapatito, fosfosilicato de calcio y sodio, oxalato de potasio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, vidrios bioactivos y mezclas de los mismos.

25 Pueden usarse diversos humectantes conocidos por el especialista, tales como glicerina, sorbitol y otros alcoholes polihidroxílicos, por ejemplo, en una cantidad de 20 a 40 % en peso, basada en el peso total de la composición de cuidado oral. Los ejemplos de agentes aromatizantes adecuados incluyen aceite de gaulteria, aceite de menta verde, aceite de menta piperita, aceite de clavo, aceite de sasafrás y similares. Pueden usarse como agentes edulcorantes sacarina, aspartamo, dextrosa o levulosa, por ejemplo, en una cantidad de 0,01 a 1 % en peso, basada en el peso total de la composición de cuidado oral. Pueden estar presentes conservantes tales como benzoato de sodio en una cantidad de 0,01 a 1 % en peso, basada en el peso total de la composición de cuidado oral. Pueden añadirse también colorantes tales como dióxido de titanio a la composición de cuidado oral, por ejemplo, en una cantidad de 0,01 a 1,5 % en peso, basada en el peso total de la composición de cuidado oral.

30 La composición de cuidado oral de la presente invención puede contener también un material seleccionado del grupo consistente en alúmina, aluminosilicato, metafosfato, fosfato tricálcico, pirofosfato de calcio, carbonato de calcio molido, carbonato de calcio precipitado, bicarbonato de sodio, bentonita, caolín, hidróxido de aluminio, hidrogenofosfato de calcio, hidroxilapatito y mezclas de los mismos. Dicho material puede estar presente en una cantidad de 1 a 40 % en peso, basada en el peso total de la composición de cuidado oral. Según una realización, la composición de cuidado oral contiene un material que se selecciona del grupo consistente en carbonato de calcio molido, carbonato de calcio precipitado, hidróxido de aluminio, hidrogenofosfato de calcio, sílice, hidroxilapatito y mezclas de los mismos. Según una realización preferida de la presente invención, la composición de cuidado oral comprende carbonato de calcio reaccionado en superficie, en la que el carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio natural o sintético con dióxido de carbono y al menos un ácido, y carbonato de calcio, preferiblemente carbonato de calcio molido y/o carbonato de calcio precipitado.

Según una realización de la presente invención, la composición de cuidado oral es una pasta de dientes. La pasta de dientes puede producirse mediante un método que comprende las siguientes etapas:

45 I) proporcionar una mezcla de agua y humectantes, y opcionalmente al menos un espesante, conservante, fluoruro y edulcorante,

II) añadir sílice en una cantidad de 6 a 40 % en peso, basada en el peso total de la composición, un carbonato de calcio reaccionado en superficie en una cantidad de 1 a 40 % en peso, basada en el peso total de la composición, y opcionalmente un colorante, a la mezcla de la etapa I), en la que el carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio natural o sintético con dióxido de carbono y al menos un donante de ion H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, y el donante de carbonato de calcio reaccionado en superficie está en forma de partículas que tienen una mediana de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{50}$  de 2 a 5  $\mu\text{m}$ , que tienen un corte superior de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{98}$  de 4 a 15  $\mu\text{m}$ , y un área superficial específica de 55 a 110  $\text{m}^2/\text{g}$ , medida usando nitrógeno y el método de BET según la norma ISO 9277,

III) añadir un tensioactivo a la mezcla de la etapa II) y

55 IV) opcionalmente, añadir un agente aromatizante a la mezcla de la etapa II).

Sin embargo, una pasta de dientes de la presente invención puede producirse también mediante cualquier otro método conocido por el especialista.

Uso terapéutico y cosmético

Se ha encontrado que la composición de cuidado oral según la presente invención puede usarse en la remineralización y/o blanqueamiento de dientes.

5 Según una realización de la presente invención, se proporciona una composición de cuidado oral para uso en la remineralización de dientes, en la que la composición de cuidado oral comprende sílice en una cantidad de 6 a 40 % en peso, basada en el peso total de la composición, y un carbonato de calcio reaccionado en superficie en una cantidad de 1 a 40 % en peso, basada en el peso total de la composición, en la que el carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio natural o sintético con dióxido de carbono y al menos un donante de ion  $H_3O^+$ , y el carbonato de calcio reaccionado en superficie está en forma de partículas que tienen una mediana de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{50}$  de 2 a 5  $\mu m$ , que tienen un corte superior de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{98}$  de 4 a 15  $\mu m$ , y un área superficial específica de 55 a 110  $m^2/g$ , medida usando nitrógeno y el método de BET según la norma ISO 9277.

15 Según otra realización de la presente invención, se proporciona una composición de cuidado oral para uso en el blanqueamiento del esmalte dental, en la que la composición de cuidado oral comprende sílice en una cantidad de 6 a 40 % en peso, basada en el peso total de la composición, y un carbonato de calcio reaccionado en superficie en una cantidad de 1 a 40 % en peso, basada en el peso total de la composición, en la que el carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio natural o sintético con dióxido de carbono y al menos un donante de ion  $H_3O^+$ , y el carbonato de calcio reaccionado en superficie está en forma de partículas que tienen una mediana de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{50}$  de 2 a 5  $\mu m$ , que tienen un corte superior de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{98}$  de 4 a 15  $\mu m$ , y un área superficial específica de 55 a 110  $m^2/g$ , medida usando nitrógeno y el método de BET según la norma ISO 9277.

25 Según otra realización de la presente invención, se proporciona una composición de cuidado oral para uso en la remineralización y blanqueamiento de esmalte dental, en la que la composición de cuidado oral comprende sílice en una cantidad de 6 a 40 % en peso, basada en el peso total de la composición, y un carbonato de calcio reaccionado en superficie en una cantidad de 1 a 40 % en peso, basada en el peso total de la composición, en la que el carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio natural o sintético con dióxido de carbono y al menos un donante de ion  $H_3O^+$ , y el carbonato de calcio reaccionado en superficie está en forma de partículas que tienen una mediana de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{50}$  de 2 a 5  $\mu m$ , que tienen un corte superior de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{98}$  de 4 a 15  $\mu m$  y un área superficial específica de 55 a 110  $m^2/g$ , medida usando nitrógeno y el método de BET según la norma ISO 9277.

35 Se encontró sorprendentemente por los inventores que la composición de cuidado oral puede ser también útil para suavizar superficies dentales. Sin ligarse a teoría alguna, se cree que los elementos estructurales de superficie laminares o lamelares porosos escindidos, generados por la ruptura del carbonato de calcio reaccionado en superficie, se adhieren a la superficie del esmalte y sellan defectos superficiales y, por tanto, vuelven la superficie del esmalte más suave. Se cree además que la superficie más suave puede prevenir o reducir la adherencia de bacterias y manchas, lo que a su vez puede reducir el riesgo de mal aliento y caries dental.

40 Según un aspecto adicional, se proporciona una composición de cuidado oral para uso en el suavizamiento de una superficie dental, en la que la composición de cuidado oral comprende sílice en una cantidad de 6 a 40 % en peso, basada en el peso total de la composición, y un carbonato de calcio reaccionado en superficie en una cantidad de 1 a 40 % en peso, basada en el peso total de la composición, en la que el carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio natural o sintético con dióxido de carbono y al menos un donante de ion  $H_3O^+$ , y el carbonato de calcio reaccionado en superficie está en forma de partículas que tienen una mediana de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{50}$  de 2 a 5  $\mu m$ , que tienen un corte superior de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{98}$  de 4 a 15  $\mu m$  y un área superficial específica de 55 a 110  $m^2/g$ , medida usando nitrógeno y el método de BET según la norma ISO 9277.

La composición de cuidado oral de la presente invención puede usarse en tratamiento profesional, en tratamiento en consulta o en tratamiento en casa.

50 Según una realización, la composición de cuidado oral para uso en la remineralización y/o blanqueamiento de dientes se usa en un método que comprende la etapa de administración a al menos un diente de un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de carbonato de calcio reaccionado en superficie al menos una vez al día, preferiblemente dos veces al día y más preferiblemente tres veces al día. Una cantidad "terapéuticamente eficaz" del carbonato de calcio reaccionado en superficie es una cantidad que es suficiente para tener el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el sujeto humano al que se administra el agente activo, sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación o respuesta alérgica), acorde a una relación de beneficio/riesgo razonable cuando se usa de la manera de esta invención. La cantidad eficaz específica variará con factores tales como la afección particular que se esté tratando, la condición física del sujeto, la naturaleza de la terapia concurrente (si la hubiera), la forma de dosificación específica, la composición de cuidado oral empleada y el régimen de dosificación deseado.

Según una realización, la composición oral para uso en la remineralización y/o blanqueamiento de dientes se usa en

un método que comprende la etapa de aplicar la composición a al menos un diente de un paciente durante una cantidad de tiempo eficaz, preferiblemente la composición permanece sobre el al menos un diente durante al menos 1 min, al menos 15 min, al menos 30 min, al menos 1 hora, al menos 2 horas, al menos 12 horas o al menos 24 horas.

5 La composición de cuidado oral de la presente invención puede ser eficaz para el blanqueamiento de dientes incluso en ausencia de cualquier compuesto de blanqueamiento oxidativo. Según una realización preferida de la presente invención, la composición de cuidado oral no contiene un compuesto de blanqueamiento oxidativo.

10 Según una realización, la composición oral de la presente invención se usa en un método cosmético para blanquear dientes, que comprende la etapa de aplicar la composición a al menos un diente de un individuo durante un periodo de tiempo eficaz, preferiblemente la composición permanece sobre el al menos un diente durante al menos 1 min, al menos 15 min, al menos 30 min, al menos 1 hora, al menos 2 horas, al menos 12 horas o al menos 24 horas.

El alcance e interés de la presente invención se entenderán mejor basándose en la siguiente figura y ejemplos que se pretende que ilustren ciertas realizaciones de la presente invención y no sean limitantes.

#### Descripción de la figura:

15 La Fig. 1 muestra un gráfico de los resultados de las medidas de microdureza superficial (MDS) para muestras de pasta de dientes preparadas según el Ejemplo 1.

### **Ejemplos**

#### **1. Métodos de medida**

A continuación, se describen métodos de medida implementados en los ejemplos.

#### Distribución del tamaño de partícula

20 Se evaluó la mediana de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{50}(\text{vol})$  y el corte superior de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{98}(\text{vol})$  usando un sistema de difracción láser Malvern Mastersizer 2000 (Malvern Instruments Plc., Gran Bretaña). El valor de  $d_{50}(\text{vol})$  o  $d_{98}(\text{vol})$  indica un valor de diámetro tal que un 50 % o 98 % en volumen, respectivamente, de las partículas tienen un diámetro de menos de este valor. Se analizaron los datos brutos obtenidos por la medida usando la teoría Mie, con un índice de refracción de partícula de 1,57 y un índice de absorción de 0,005. Los métodos e instrumentos son conocidos por el especialista y se usan comúnmente para determinar las distribuciones de tamaño de partícula de cargas y pigmentos.

25 Se midió la mediana de tamaño de partícula determinado en peso  $d_{50}(\text{peso})$  por el método de sedimentación, que es un análisis del comportamiento de sedimentación en un campo gravimétrico. Se realizó la medida con un Sedigraph™ 5100 o 5120 de Micromeritics Instrument Corporation, EE. UU. El método y los instrumentos son conocidos por el especialista y se usan comúnmente para determinar distribuciones de tamaño de partícula de cargas y pigmentos. Se llevó a cabo la medida en una solución acuosa de  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$  al 0,1 % en peso. Se dispersaron las muestras usando un agitador de alta velocidad y se supersonicaron.

#### Área superficial específica (ASE)

35 Se midió el área superficial específica mediante el método de BET según la norma ISO 9277 usando nitrógeno, después de acondicionamiento de la muestra por calentamiento a 250 °C durante un periodo de 30 minutos. Antes de tales medidas, se filtró la muestra en un embudo Büchner, se aclaró con agua desionizada y se secó durante una noche a 90 a 100 °C en una estufa. Posteriormente, se molió la torta seca exhaustivamente en un mortero y se colocó el polvo resultante en una balanza de humedad a 130 °C hasta alcanzar un peso constante.

#### Volumen de poro específico intrusionado intrapartícula (en $\text{cm}^3/\text{g}$ )

40 Se midió el volumen de poro específico usando una medida de porosimetría de intrusión de mercurio usando un porosímetro de mercurio Micromeritics Autopore V 9620 que tiene una presión de mercurio aplicada máxima de 414 MPa (60.000 psi), equivalente a un diámetro de garganta de Laplace de 0,004  $\mu\text{m}$  (~ nm). El tiempo de equilibrio usado en cada etapa de presión era de 20 segundos. Se selló el material de muestra en un penetrómetro de polvo de cámara de 5  $\text{cm}^3$  para análisis. Se corrigieron los datos para compresión de mercurio, expansión de penetrómetro y compresión de material de muestra usando el software Pore-Comp (Gane, P.A.C., Kettle, J.P., Matthews, G.P. y Ridgway, C.J., "Void Space Structure of Compressible Polymer Spheres and Consolidated Calcium Carbonate Paper-Coating Formulations", Industrial and Engineering Chemistry Research, 35(5), 1996, págs. 1753-1764).

50 El volumen de poro total visto en los datos de intrusión acumulada puede separarse en dos regiones, mostrando los datos de intrusión desde 214  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 1-4  $\mu\text{m}$  el empaquetamiento grueso de la muestra entre cualquier estructura aglomerada que contribuya fuertemente. Por debajo de estos diámetros se encuentra el empaquetamiento interpartícula fino de las partículas mismas. Si tienen también poros intrapartícula, entonces esta región aparece bimodal y al tomar el volumen de poro específico intrusionado por el mercurio en poros más finos que el punto de inflexión modal, concretamente más finos que el punto de inflexión bimodal, se define el volumen de poro

intrapartícula específico. La suma de estas tres regiones da el volumen de poro global total del polvo, pero depende fuertemente de la compactación/sedimentación del polvo de la muestra original en el extremo de poro grueso de la distribución.

5 Al tomar la primera derivada de la curva de intrusión acumulada, se revelan las distribuciones de tamaño de poro basadas en el diámetro de Laplace equivalente, incluyendo inevitablemente el bloqueo de poro. Las curvas diferenciales muestran claramente la región de estructura de poro aglomerada gruesa, la región de poro interpartícula y la región de poro intrapartícula, si está presente. Sabiendo el intervalo de diámetro de poro intrapartícula, es posible restar el volumen de poro interpartícula e interaglomerado restante del volumen de poro total para suministrar el volumen de poro deseado de los poros internos solo en términos de volumen de poro por masa unitaria (volumen de poro específico). El mismo principio de sustracción se aplica, por supuesto, para aislar cualquiera de las otras regiones de tamaño de poro de interés.

#### Medidas de microdureza superficial (MDS)

15 Se determinaron los valores de microdureza superficial (MDS) usando una máquina de ensayo de dureza MicroMet 5103 con un indentador Knoop y el software MicroMet MHT (Buehler Ltd., EE. UU.) con una carga de 50 g, 10 s de tiempo de indentación y 5 indentaciones por bloque.

### **2. Materiales de pigmento (ingrediente B)**

#### Carbonato de calcio reaccionado en superficie 1 (CCRS 1)

El CCRS 1 tenía  $d_{50}(\text{vol})= 2,9 \mu\text{m}$ ,  $d_{98}(\text{vol})= 9,8 \mu\text{m}$ , ASE=  $94,5 \text{ m}^2/\text{g}$  con un volumen de poro específico intrusado intrapartícula de  $0,723 \text{ cm}^3/\text{g}$  (para el intervalo de diámetro de poro de  $0,004$  a  $0,18 \mu\text{m}$ ).

20 Se obtuvo el CCRS 1 preparando 10 litros de una suspensión acuosa de carbonato de calcio molido en un recipiente de mezclado ajustando el contenido de sólidos de un carbonato de calcio de caliza molida de Omya SAS, Orgon, que tiene una distribución de mediana de tamaño de partícula basado en masa del 90 % menor de  $1 \mu\text{m}$ , como se determina por sedimentación, de tal forma que se obtiene un contenido de sólidos de 10 % en peso, basado en el peso total de la suspensión acuosa.

25 Mientras se mezclaba la suspensión densa, se añadieron 2,7 kg de ácido fosfórico en forma de una solución acuosa que contenía 20 % de ácido fosfórico a dicha suspensión durante un periodo de 44 minutos a una temperatura de  $70 \text{ }^\circ\text{C}$ . Después de la adición del ácido, se agitó la suspensión durante 5 minutos adicionales, antes de retirarla del recipiente y secar.

#### Carbonato de calcio reaccionado en superficie 2 (CCRS 2)

30 El CCRS 2 tenía  $d_{50}(\text{vol})= 9,3 \mu\text{m}$ ,  $d_{98}(\text{vol})= 23,5 \mu\text{m}$  y ASE=  $39,3 \text{ m}^2/\text{g}$  con un volumen de poro específico intrusado intrapartícula de  $0,83 \text{ cm}^3/\text{g}$  (para el intervalo de diámetro de poro de  $0,004$  a  $0,517 \mu\text{m}$ ).

35 Se obtuvo el CCRS 2 preparando 10 litros de una suspensión acuosa de carbonato de calcio molido en un recipiente de mezclado ajustando el contenido de sólidos de un carbonato de calcio de caliza molida de Omya SAS, Orgon que tiene una mediana de tamaño de partícula basada en masa de  $3,0 \mu\text{m}$ , como se determina por sedimentación, de tal forma que se obtiene un contenido de sólidos de 15 % en peso, basado en el peso total de la suspensión acuosa.

Mientras se mezclaba la suspensión densa, se añadieron 2,8 kg de ácido fosfórico en forma de una solución acuosa que contenía 30 % de ácido fosfórico a dicha suspensión durante un periodo de 10 minutos a una temperatura de  $70 \text{ }^\circ\text{C}$ . Después de la adición del ácido, se agitó la suspensión densa durante 5 minutos adicionales, antes de retirarla del recipiente y secar.

#### Nanohidroxiapatito (Nano-HAP)

NanoXIM ( $d_{50} < 50 \text{ nm}$ ), comercialmente disponible en Fluidinova, Portugal, en forma de una pasta acuosa altamente dispersada.

#### Microhidroxiapatito (Micro-HAP)

Budenheim C73-08 ( $d_{50}= 4,27 \mu\text{m}$ ), comercialmente disponible en Chemische Fabrik Budenheim KG, Alemania.

#### Sílice

45 Sorbobil AC35 ( $d_{50}= 10,10 \mu\text{m}$ ), comercialmente disponible en PQ Corporation, RU.

#### Dióxido de titanio

Dióxido de titanio ( $d_{50}= 0,45 \mu\text{m}$ ), comercialmente disponible en Sigma-Aldrich, Suiza. El dióxido de titanio no es un abrasivo ni se añade para remineralización.



### 3. Ejemplos

#### Ejemplo 1- Composiciones de pasta de dientes

Se produjeron las muestras de pasta de dientes 1 a 9 según el siguiente procedimiento usando los ingredientes y cantidades recopilados en la Tabla 1 siguiente.

- 5 Etapa A: Se mezclaron sorbitol (sorbitol al 70 %, Georges Walther AG, Suiza) y goma de celulosa (Sigma-Aldrich, Suiza) en un vaso de precipitados. Se añadieron monofluorofosfato de sodio (Phoskudent Na 211, BK Giuliani, Alemania) (si está presente), fluoruro de sodio (Phoskudent SF, BK Giuliani, Alemania) (si está presente), benzoato de sodio (Georges Walther AG, Suiza) y sacarina de sodio (Omya Hamburg GmbH, Alemania) al vaso de precipitados de sorbitol y goma de celulosa y se mezclaron bajo fuerte agitación. Se añadió entonces agua y se mezcló hasta obtener una mezcla homogénea.
- 10 Etapa B: Se añadieron CCRS 1 o CCRS 2 o Nano-HAP o Micro-HAP, respectivamente, y sílice y dióxido de titanio a la mezcla de la etapa A. Se homogeneizó la mezcla hasta obtener una mezcla uniforme.
- Etapa C: Se añadió cocamidopropilbetaina (Galaxy CAPD, Omya Hamburg GmbH, Alemania) a la mezcla de la etapa B. Se agitó la mezcla lentamente hasta obtener una mezcla uniforme.
- 15 Etapa D: Se añadió el tensioactivo laurilsulfato de sodio (Galaxy 796G, Omya Hamburg GmbH, Alemania) en forma de una solución al 25 % de la mezcla de la etapa C con agitación lenta, opcionalmente a vacío.
- Etapa E: Se añadió aroma de menta piperita al 0,8 % en peso (aceite de menta piperita, Omya Hamburg GmbH, Alemania) a la mezcla de la etapa D con agitación lenta.

Etapa	Ingredientes	Cantidad [% en peso]								
		1 (comp.)	2 (comp.)	3 (comp.)	4 (comp.)	5 (comp.)	6 (comp.)	7	8	9
A	Número de muestra	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00
	Sorbitol	Añad. 100	Añad. 100	Añad. 100	Añad. 100	Añad. 100	Añad. 100	Añad. 100	Añad. 100	Añad. 100
	Agua								1,10	
	Monofluorofosfato de sodio									
	Fluoruro de sodio			0,32		0,32		0,32		
	Goma de celulosa	0,70	0,55	0,55	0,55	0,55	0,70	0,55	0,55	0,70
	Benzoato de sodio	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
	Sacarina de sodio	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
	CCRS 1							5,00	5,00	5,00
	CCRS 2		5,00	5,00						
B	Nano-HAP	5,00								
	Micro-HAP						5,00			
	Sílice	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
	Dióxido de titanio	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
	Cocamidopropilbetaína	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
	Laurilsulfato de sodio	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15
	Aroma de menta piperita	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
		<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
C										
D										
E										

Tabla 1: Ingredientes y cantidades de las muestras de pasta de dientes 1 a 9. Los porcentajes hacen referencia a porcentajes en peso basados en el peso total de la composición final.

Ejemplo 2- Estudio de remineralización

El estudio buscaba comparar el potencial de remineralización de pastas de dientes que contienen carbonato de calcio reaccionado en superficie en comparación con pastas de dientes comercialmente disponibles que contienen hidroxiapatito (HAP) en presencia y ausencia de fluoruro, para el que están bien establecidos los beneficios. El diseño estaba basado en un modelo *in vitro* publicado por Yu et al., "Effect of nano-hydroxyapatite concentration on the remineralization of initial enamel lesion *in vitro*", Biomedical Materials, 4 (2009), 034104, que buscaba también demostrar el potencial de remineralización de suspensiones de nanohidroxiapatito. Los resultados de este estudio mostraban cómo aumentar la concentración de HAP causaba una recuperación de la microdureza superficial aumentada (% de RMDs) después de 12 días de pH cíclico y exposición diaria a tratamientos de producto.

1. Preparación de muestras dentales1.1 Precribado de color

Se precribió el color de dientes humanos extraídos usando un CR-321 Chroma Meter (Konica Minolta, Japón) para identificar dientes con valores de  $b^* > 12$ . Se seleccionaron los dientes de inventarios almacenados en timol al 0,1 %.

1.2 Preparación de muestras

Se prepararon los dientes seleccionados según el siguiente método.

- Se raspó la parte posterior del diente hasta producir una placa de aproximadamente 3-4 mm de grosor.
- Se recortaron los dientes para posibilitar fijarlos en cubetas, en las que la superficie del esmalte no se raspó ni pulió.
- Se cortaron 4 ranuras en la capa de dentina para facilitar la unión de la muestra con el adhesivo acrílico.
- Se pintó toda la dentina con barniz de uñas para prevenir la exposición a productos de prueba.
- Se cortaron las cubetas a una altura de 9 mm.
- Se fijaron los bloques de esmalte en el centro de la cubeta (superficie de esmalte expuesta) usando adhesivo acrílico.
- Se colocó una marca de orientación en un lado de la cubeta.
- Se almacenaron los bloques de esmalte en solución de PBS 0,01 M.

1.3 L\*a\*b\* basales

Se midieron los valores de L\*a\*b\* basales de los bloques de esmalte como se describe en la sección 2.5 siguiente.

1.4 Preparación de soluciones de estudio

Se prepararon soluciones de remineralización y desmineralización por adelantado.

Solución de desmineralización

Se preparó una solución de desmineralización con la siguiente concentración de productos químicos:

- ácido acético 50 mM
- nitrato de calcio 2,2 mM
- fosfato de potasio monobásico 2,2 mM
- fluoruro de sodio 0,1 ppm

Se ajustó el pH final de la solución a pH 4,5 con NaOH.

Solución de remineralización

Se preparó una solución de remineralización con la siguiente concentración de productos químicos:

- HEPES 20 mM (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico)
- cloruro de calcio 1,5 mM
- fosfato de potasio monobásico 0,9 mM
- cloruro de potasio 130 mM
- azida de sodio 1 mM

Se ajustó el pH final de la solución a pH 7,0 con KOH.

1.5 Desmineralización inicial

Se desmineralizaron los bloques de esmalte según las etapas siguientes:

- Se desmineralizaron individualmente los bloques de esmalte en 8 ml de solución de desmineralización (véase

la sección 1.4).

- Se insertaron los bloques de esmalte en la estufa fijada a 37 °C durante 1 hora.
- Se aclararon los bloques de esmalte con agua desionizada durante 2-3 minutos.

1.6 L\*a\*b\* después de desmineralización

5 Se midieron los valores de L\*a\*b\* después de desmineralización de los bloques de esmalte como se describe en la sección 2.5 siguiente.

2. Tratamiento de las muestras dentales

10 Fueron necesarias algunas modificaciones de los parámetros de prueba para tener en cuenta el hecho de que se pretendía probar pastas de dientes formuladas en lugar de suspensiones de hidroxiapatito puro (HAP). Por ejemplo, se hicieron suspensiones densas de pasta de dientes a una relación de 1 parte de pasta de dientes por 2 partes de agua y se aumentaron los tiempos de exposición de 3 minutos a 5 minutos. Se acortó también la duración de la prueba a 3 días, puesto que se preveía que cualquier diferencia de producto debería ser evidente en ese punto temporal. Se valoró la microdureza superficial después de 3 días.

15 Se llevó a cabo un estudio piloto corto para verificar que el protocolo de desmineralización descrito por el artículo publicado conducía a una reducción de alrededor del 50 % de la MDS en comparación con el valor basal. Según el artículo, el tiempo de exposición a ácido requerido es de 72 horas a 37 °C. Sin embargo, se descubrió que aparecía demasiado ablandamiento del esmalte después de 72 horas de exposición a ácido y que era realmente necesario solo 1 hora. Se implementó por lo tanto esta revisión para el estudio a escala completa.

Se sometieron los bloques de esmalte a tratamiento de 3 días y pH cíclico como se resume en la Tabla 2 siguiente.

20 2.1. Resumen del tratamiento

Inmersión	Duración	Detalles específicos
Tratamiento específico de suspensión densa aplicado	5 min	37 °C agitado
Solución de remineralización	55 min	37 °C agitado
Tratamiento específico de suspensión densa aplicado	5 min	37 °C agitado
Solución de remineralización	55 min	37 °C agitado
Solución de desmineralización	1 hora	37 °C estático
Solución de remineralización	2 horas	37 °C agitado
Tratamiento específico de suspensión densa aplicado	5 min	37 °C agitado
Solución de remineralización	55 min	37 °C agitado
Tratamiento específico de suspensión densa aplicado	5 min	37 °C agitado
Solución de remineralización	Una noche	37 °C agitado

Tabla 2: Resumen de tratamiento

Véase la sección 2.4 siguiente para una descripción detallada del tratamiento.

2.2 Preparación de bloques

25 Se sujetaron los bloques de esmalte en un conglomerado. Se colocó el conglomerado de bloques dentro de una cubeta de pesada para todas las inmersiones con las superficies de esmalte hacia arriba.

2.3 Preparación de suspensión densa de pasta de dientes

- Se prepararon suspensiones densas de 220 ml de las diferentes pastas de dientes enumeradas en el Ejemplo 1 la mañana de cada día de tratamiento que comprenden 1 parte de pasta de dientes por 2 partes de agua desionizada, p. ej. 10,0 g (+ 0,05 g) de pasta de dientes por 20,0 g (+ 0,05 g) de agua DI.
  - Se mezclaron exhaustivamente las suspensiones densas usando un mezclador de tipo noria antes de aplicarse.
- 30

- Se usaron 50 ml de cada suspensión densa para cada tratamiento, que se decantaron de la suspensión densa madre principal.

2.4 Tratamiento diario y pH cíclico

Todas las inmersiones cíclicas tuvieron lugar dentro de una incubadora fijada a 37 °C.

5 Se agitaron las inmersiones de remineralización usando un Stuart Plate Shaker fijado a 250 rpm, las inmersiones de desmineralización se aplicaron estáticas.

Se almacenaron los bloques en solución de PBS 0,01 M cuando no se están tratando, p. ej. almacenamiento en fin de semana.

Se siguió el siguiente método para cada uno de los 3 días de ciclo.

- 10 1. Se sumergieron los bloques durante 5 minutos en 50 ml de la suspensión densa apropiada.
2. Se aclararon los bloques con agua DI para asegurar que se retiran todas las trazas de suspensión densa.
3. Se sumergieron los bloques en 50 ml de solución de remineralización durante 55 minutos.
4. Se aclararon los bloques con agua DI para asegurar que se retiran todas las trazas de solución de remineralización.
- 15 5. Se sumergieron los bloques durante 5 minutos en 50 ml de la suspensión densa apropiada.
6. Se aclararon los bloques con agua DI para asegurar que se retiran todas las trazas de suspensión densa.
7. Se sumergieron los bloques en 50 ml de solución de remineralización durante 55 minutos.
8. Se aclararon los bloques con agua DI para asegurar que se retiran todas las trazas de solución de remineralización.
- 20 9. Se sumergieron los bloques en 50 ml de solución de desmineralización durante 60 minutos.
10. Se aclararon los bloques con agua DI para asegurar que se retiran todas las trazas de solución de desmineralización.
11. Se sumergieron los bloques en 50 ml de solución de remineralización durante 120 minutos.
12. Se aclararon los bloques con agua DI para asegurar que se retiran todas las trazas de solución de remineralización.
- 25 13. Se sumergieron los bloques durante 5 minutos en 50 ml de la suspensión densa apropiada.
14. Se aclararon los bloques con agua DI para asegurar que se retiran todas las trazas de suspensión densa.
15. Se sumergieron los bloques en 50 ml de solución de remineralización durante 55 minutos.
16. Se aclararon los bloques con agua DI para asegurar que se retiran todas las trazas de solución de remineralización.
- 30 17. Se sumergieron los bloques durante 5 minutos en 50 ml de la suspensión densa apropiada.
18. Se aclararon los bloques con agua DI para asegurar que se retiran todas las trazas de suspensión densa.
19. Se sumergieron los bloques en 50 ml de solución de remineralización durante una noche.
20. Se aclararon los bloques con agua DI para asegurar que se retiran todas las trazas de solución de remineralización.
- 35

Se sometieron los bloques a cuatro exposiciones diarias de suspensión densa de pasta de dientes, cada una de 5 minutos de duración, entre inmersiones en diversas soluciones de remineralización y desmineralización. Las suspensiones densas de pasta de dientes que contienen NaMFP (monofluorofosfato de sodio) tenían añadida también fosfatasa alcalina para hidrolizar una proporción del NaMFP y liberar fluoruro libre. Se valoró la eficacia después de 3 días de pH cíclico volviendo a medir la MDS y calculando el porcentaje medio de recuperación de MDS (% RMDS). Se colocaron y se midieron 5 indentaciones por espécimen en cada punto temporal.

Se tomó la media de las 5 medidas de MDS en cada punto temporal. Se calculó la recuperación de microdureza superficial porcentual (RMDS) como:

$$\% \text{ de RMDS} = 100[(MDS_n - MDS_{\text{después de desmin}}) / (MDS_{\text{basal}} - MDS_{\text{después de desmin}})]$$

45 donde n= 3 días

Se realizaron análisis estadísticos usando el software SAS/STAT®. Se valoraron las diferencias usando un análisis de varianza (ANOVA). Se usó la prueba de Tukey para comparaciones múltiples. Se muestran los resultados en la Fig. 1 y la Tabla 3 siguiente.

Muestra de pasta de dientes	Grupo de tratamiento	RMDS después de 3 días [%]
1 (comp.)	TP con 5 % de nano-HAP + sílice	8
2 (comp.)	TP con 5 % de CCRS 2 + sílice sin fluoruro	-8

3 (comp.)	TP con 5 % de CCRS 2 + sílice + NaF	50
4 (comp.)	TP con sílice sin fluoruro	18
5 (comp.)	TP con sílice + NaF	59
6 (comp.)	TP con 5 % de micro-HAP + sílice sin fluoruro	-5
7	TP con 5 % de CRSS 1 + sílice + NaF	68
8	TP con 5 % de CRSS 1 + sílice + NaMFP	58
9	TP con 5 % de CRSS 1 + sílice sin fluoruro	81

Tabla 3: Resultados de pruebas de remineralización de esmalte.

Los resultados mostrados en la Fig. 1 confirman que las composiciones inventivas 7 a 9 muestran excelentes efectos de remineralización. Incluso en ausencia de NaF (fluoruro de sodio) o NaMEFP (monofluorofosfato de sodio), una pasta de dientes que contiene 5 % de CRSS 1 y sílice era capaz de causar aproximadamente un 80 % de reendurecimiento después de 3 días de tratamiento. El grado del beneficio era al menos tan bueno como para otras formulaciones que contienen fluoruro (véanse las muestras comparativas 3 y 5). Además, el efecto de remineralización era incluso mayor en ausencia de cualquier compuesto de fluoruro (véase la muestra 9).

Las composiciones de pasta de dientes que contienen nano-HAP o micro-HAP eran menos eficaces (véanse las muestras comparativas 1, 2, 4 y 6). Se encontró también que las muestras de pasta de dientes comparativas 2 y 3 que contienen CRSS 2 no muestran el mismo efecto de remineralización que las pastas de dientes inventivas. Los beneficios que muestra CRSS 2 cuando se usa en combinación con fluoruro (muestra comparativa 3) son presuntamente atribuibles al fluoruro solo.

### Ejemplo 3- Estudio de blanqueamiento

Se llevó a cabo este estudio para mostrar que una pasta de dientes que contiene carbonato de calcio reaccionado en superficie muestra también un efecto en el blanqueamiento de dientes.

La configuración era la misma que la descrita en el Ejemplo 2 para la remineralización de dientes en el punto 1. Preparación de dientes y el punto 2. Tratamiento de muestras dentales.

Se llevó a cabo el tratamiento con pasta de dientes y el régimen de pH cíclico durante un periodo de 12 días usando muestras de pasta de dientes 1 (comparativa), 7 (inventiva) y un control de agua desmineralizada. Después de este tiempo, así como después de la desmineralización, se midieron los valores de  $L^*a^*b^*$ .

#### 2.5 Medida del valor de $L^*a^*b^*$

$L^*a^*b^*$  del CIE (CIELAB) es un espacio de color especificado por la Comisión Internacional de la Iluminación. Describe todos los colores visibles para el ojo humano y se creó para servir como modelo independiente de dispositivo para usar como referencia.

Las tres coordenadas de CIELAB representan la luminosidad del color ( $L^*= 0$  da negro y  $L^*= 100$  indica blanco difuso; el blanco especular puede ser mayor), su posición entre rojo/magenta y verde ( $a^*$ , los valores negativos indican verde mientras que los valores positivos indican magenta) y su posición entre amarillo y azul ( $b^*$ , los valores negativos indican azul y los valores positivos indican amarillo). El asterisco (\*) después de  $L$ ,  $a$  y  $b$  se pronuncia *estrella* y es parte del nombre completo, puesto que representan  $L^*$ ,  $a^*$  y  $b^*$ , para distinguirlos de  $L$ ,  $a$  y  $b$  de Hunter.

Las medidas tienen lugar a temperatura ambiente con esmalte en estado hidratado (almacenado durante una noche en solución de PBS 0,1 M para rehidratar) y usando un cromómetro Minolta CR321.

Se midieron los valores de  $L^*a^*b^*$  como sigue:

- 1). Se coloca el cromómetro en una plantilla.
- 2). Se retiran muestras de diente del PBS y se secan suavemente.
- 3). Se coloca una marca de orientación del bloque lejos del cromómetro.

4). Se miden los valores de  $L^*a^*b^*$  en la posición 1 con el cabezal de medida presionando contra la superficie del diente.

5). Se gira el bloque 90 grados y se leen los valores de  $L^*a^*b^*$  en la posición 2.

6) Se repite la etapa 5 hasta que se han medido todas las orientaciones.

5 Se enumeran los valores medidos para  $b^*$  después de la desmineralización inicial (di) y 12 días de tratamiento (12d) para las muestras de pasta de dientes 1 y 7, así como el control consistente en agua desmineralizada, a continuación en la Tabla 4.

Muestra de pasta de dientes	Grupo de tratamiento	$b^*$ (di)	$b^*$ (12d)
1 (comp.)	TP con 5 % de nano-HAP + sílice	14,3	11,8
7 (inventiva)	TP con 5 % de CRSS 1 + sílice + NaF	14,1	11,2
Control	Agua desmineralizada	14,2	10,0

Tabla 4: Resultados de la medida del valor de  $L^*a^*b^*$ .

10 El valor de partida de  $b^*$  para los tres grupos de tratamiento después de la desmineralización inicial estaba en la región de 14, indicando un fuerte sesgo por una tonalidad amarilla. Después de 12 días de tratamiento y pH cíclico, los tres grupos exhiben un amarilleamiento significativamente menor con valores de  $b^*$  reduciéndose en 2,5 (muestra 1) a 4,2 (control de agua) unidades. Estos resultados parecen apoyar la idea de que el esmalte dental remineralizado puede parecer más blanco que el esmalte no remineralizado.

15 El hallazgo interesante aquí es que el control de agua desionizada es significativamente menos amarillo al final del tratamiento de 12 días que con los dos grupos de pasta de dientes. Sin ligarse a teoría alguna, el inventor cree que esto puede ser debido a la desmineralización continua y al avance de la formación de lesiones de punto blanco.

Se obtuvieron también tendencias similares para los valores de  $L^*$ . Sin embargo, puesto que las tendencias basales para los tres grupos de prueba eran diferentes desde el comienzo, los valores de delta de  $L^*$  son más significativos. Se enumeran los valores de delta de  $L^*$  ( $L^*(12d)-L^*(di)$ ) para los tres grupos de tratamiento en la Tabla 5 siguiente.

Muestra de pasta de dientes	Grupo de tratamiento	Delta de $L^*$
1 (comp.)	TP con 5 % de nano-HAP + sílice	-1,8
7 (inventivo)	TP con 5 % de CRSS 1 + sílice + NaF	-2,8
Control	Agua desmineralizada	-3,7

20 Tabla 5: Valores de delta de  $L^*$ .

## REIVINDICACIONES

1. Una composición de cuidado oral que comprende  
sílice en una cantidad de 6 a 40 % en peso, basada en el peso total de la composición, y  
un carbonato de calcio reaccionado en superficie en una cantidad de 1 a 40 % en peso, basada en el peso total de la  
composición,  
en la que el carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio natural  
o sintético con dióxido de carbono y al menos un donante de ion  $H_3O^+$ , y  
el carbonato de calcio reaccionado en superficie está en forma de partículas que tienen una mediana de tamaño de  
partícula determinado en volumen  $d_{50}$  de 2 a 5  $\mu m$ , que tienen un tamaño de partícula de corte superior determinado  
en volumen  $d_{98}$  de 4 a 15  $\mu m$  y un área superficial específica de 55 a 110  $m^2/g$ , medida usando nitrógeno y el método  
de BET según la norma ISO 9277.
2. La composición de cuidado oral de la reivindicación 1, en la que el al menos un donante de ion  $H_3O^+$  se  
selecciona del grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico, ácido cítrico,  
ácido oxálico, ácido acético, ácido fórmico y mezclas de los mismos, preferiblemente el al menos un donante de ion  
 $H_3O^+$  se selecciona del grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico, ácido  
oxálico y mezclas de los mismos, y más preferiblemente el al menos un donante de ion  $H_3O^+$  es ácido fosfórico.
3. La composición de cuidado oral de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el carbonato  
de calcio reaccionado en superficie tiene una mediana de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{50}$  de 2,4 a  
4,5  $\mu m$ , preferiblemente de 2,5 a 4,0  $\mu m$ , y lo más preferiblemente de 2,8 a 3,5  $\mu m$ .
4. La composición de cuidado oral de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el carbonato  
de calcio reaccionado en superficie tiene un corte superior de tamaño de partícula determinado en volumen  $d_{98}$  de 5  
a 13  $\mu m$ , preferiblemente de 7 a 12  $\mu m$ , y lo más preferiblemente de 9 a 11  $\mu m$ .
5. La composición de cuidado oral de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el carbonato  
de calcio reaccionado en superficie tiene un área superficial específica de 60 a 107  $m^2/g$ , preferiblemente de 70 a 105  
 $m^2/g$ , y lo más preferiblemente de 90 a 100  $m^2/g$ , medida usando nitrógeno y el método de BET según la norma ISO  
9277.
6. La composición de cuidado oral de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sílice está  
presente en una cantidad de 15 a 30 % en peso, preferiblemente de 15 a 25 % en peso, y lo más preferiblemente de  
18 a 23 % en peso, basada en el peso total de la composición.
7. La composición de cuidado oral de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el carbonato  
de calcio reaccionado en superficie está presente en una cantidad de 1 a 30 % en peso, preferiblemente de 2 a 15 %  
en peso, más preferiblemente de 3 a 10 % en peso y lo más preferiblemente de 4 a 6 % en peso, basada en el peso  
total de la composición.
8. La composición de cuidado oral de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que  
la sílice está presente en una cantidad de 18 a 23 % en peso, basada en el peso total de la composición,  
el carbonato de calcio reaccionado en superficie está presente en una cantidad de 4 a 6 % en peso, basada en el peso  
total de la composición,  
el carbonato de calcio reaccionado en superficie es un producto de reacción de carbonato de calcio natural o sintético  
con dióxido de carbono y ácido fosfórico y  
el carbonato de calcio reaccionado en superficie está en forma de partículas que tienen una mediana de tamaño de  
partícula determinado en volumen  $d_{50}$  de 2,8 a 3,5  $\mu m$ , que tienen un corte superior de tamaño de partícula  
determinado en volumen  $d_{98}$  de 9 a 11  $\mu m$  y un área superficial específica de 90 a 100  $m^2/g$ , medida usando nitrógeno  
y el método de BET según la norma ISO 9277.
9. La composición de cuidado oral de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición  
oral comprende además un compuesto de fluoruro, preferiblemente el compuesto de fluoruro se selecciona del grupo  
consistente en fluoruro de sodio, fluoruro estannoso, monofluorofosfato de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro  
estannoso de potasio, fluoroestannato de sodio, clorofluoruro estannoso, fluoruro de amina y mezclas de los mismos,  
y más preferiblemente el compuesto de fluoruro es monofluorofosfato de sodio y/o fluoruro de sodio.
10. La composición de cuidado oral de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición  
de cuidado oral comprende además un agente de remineralización y/o blanqueamiento adicional, preferiblemente  
seleccionado del grupo consistente en hidroxilapatito, nanohidroxilapatito, carbonato de calcio, carbonato de calcio



amorfo y combinaciones de los mismos con fosfolípidos de caseína, peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida o compuestos de fluoruro, y mezclas de los mismos.

- 5 11. La composición de cuidado oral de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición de cuidado oral es una pasta de dientes, un polvo de dientes, un barniz, un gel adhesivo, un cemento, una resina, un pulverizador, una espuma, un bálsamo, una composición portada en una tira bucal o un parche adhesivo, un comprimido masticable, una pastilla masticable, una goma masticable, una pastilla para chupar, una bebida o un colutorio, preferiblemente una goma masticable, una pastilla para chupar, una pasta de dientes, un polvo de dientes o un colutorio, y lo más preferiblemente una pasta de dientes.
- 10 12. La composición de cuidado oral de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el al menos un agente activo está asociado con el carbonato de calcio reaccionado en superficie, preferiblemente el agente activo es al menos un agente desensibilizante adicional, y más preferiblemente el al menos un agente desensibilizante adicional se selecciona del grupo consistente en nitrato de potasio, glutaraldehído, nitrato de plata, cloruro de cinc, cloruro de estroncio hexahidratado, fluoruro de sodio, fluoruro estannoso, cloruro de estroncio, acetato de estroncio, arginina, hidroxilapatito, fosfosilicato de calcio y sodio, oxalato de potasio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, vidrios bioactivos y mezclas de los mismos.
- 15 13. La composición de cuidado oral de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición de cuidado oral tiene un pH entre 7,5 y 10, preferiblemente entre 8 y 9.
14. La composición de cuidado oral de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el carbonato de calcio reaccionado en superficie se obtiene mediante un proceso que comprende las etapas de:
- 20 a) proporcionar una suspensión acuosa de carbonato de calcio natural o sintético,
- en la que la suspensión acuosa tiene un contenido de sólidos en el intervalo de 5 a 25 % en peso, basado en el peso de la suspensión acuosa, y la cantidad de carbonato de calcio natural o sintético que tiene un tamaño de partícula basado en el peso de menos de 1  $\mu\text{m}$  es de al menos un 80 % en peso, basada en la cantidad total de carbonato de calcio natural o sintético, y
- 25 b) añadir al menos un donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  a la suspensión de la etapa a) y
- c) tratar la suspensión de la etapa a) con dióxido de carbono antes, durante o después de la etapa b), en la que se forma dióxido de carbono in situ por el tratamiento con donante de ion  $\text{H}_3\text{O}^+$  y/o se suministra de una fuente externa.
- 30 15. Una composición de cuidado oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en la remineralización y/o blanqueamiento de dientes.

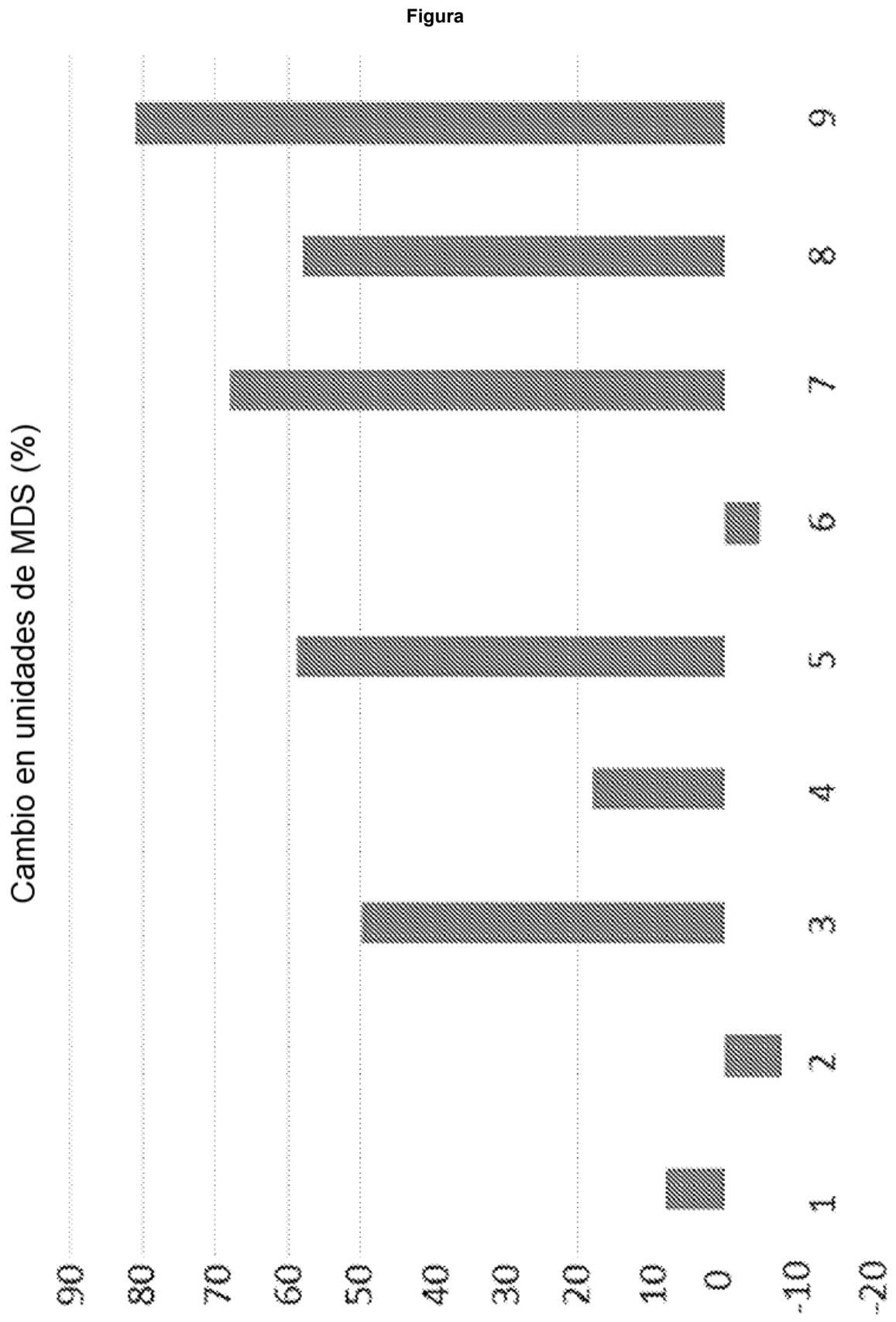


Fig. 1