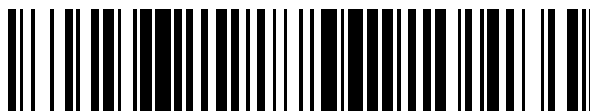


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 828**

51 Int. Cl.:

A61K 8/24	(2006.01) A61Q 11/00	(2006.01)
A61L 27/12	(2006.01) B82Y 5/00	(2011.01)
A61L 27/54	(2006.01) B82Y 40/00	(2011.01)
A61K 6/033	(2006.01) A61K 8/02	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01)	
A61K 9/51	(2006.01)	
A61K 9/52	(2006.01)	
A61K 9/66	(2006.01)	
A61K 47/04	(2006.01)	
A61L 27/56	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.03.2014 PCT/SE2014/050352**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14148997**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2014 E 14768772 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 2976111**

54 Título: **Partículas huecas de fosfato de calcio**

30 Prioridad:

22.03.2013 SE 1350371
04.07.2013 SE 1350838
01.10.2013 SE 1351150
12.02.2014 SE 1450158

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2019

73 Titular/es:

PSILOX AB (100.0%)
Erik Dahlbergsgatan 11 A
411 26 Göteborg, SE

72 Inventor/es:

XIA, WEI y
ENGQVIST, HÅKAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 709 828 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

Partículas huecas de fosfato de calcio

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a un método para producir partículas huecas de fosfato de calcio. La invención se refiere además a una composición que comprende esas partículas y a su uso en aplicaciones dentales y médicas.

Antecedentes de la invención

10 Los fosfatos de calcio (CaP) y, en particular, el hidroxiapatito ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, HA), son un mineral ampliamente usado en aplicaciones médicas debido a su similitud con los componentes minerales de huesos y dientes y a su biocompatibilidad. Más aún, el hidroxiapatito no es tóxico, es biocompatible y bioactivo. Esto significa que el hidroxiapatito no es nocivo y no es reconocido como cuerpo extraño y, por otra parte, que puede tener efectos positivos sobre la remodelación de los huesos. Por esto, el hidroxiapatito ha sido ampliamente usado en la reparación de huesos y como vehículo de suministro de fármacos/genes, catalizador, agente de adsorción/intercambio iónico, reactivo fotoeléctrico, etc. Las nanopartículas reabsorbibles (es decir, partículas que pueden disolverse *in vivo*) son de especial interés para una serie de aplicaciones, por ejemplo, rellenos de vacío óseo, vehículo de suministro de fármacos, insensibilización de túbulos dentinarios, etc.

15 Los fosfatos de calcio, tales como hidroxiapatito y fosfato tricálcico, son ampliamente usados en aplicaciones biomédicas debido a sus buenas biocompatibilidad, bioactividad y similitud con los minerales óseos. La morfología, la estructura y el tamaño de las partículas de fosfato de calcio pueden influir en las propiedades en sus aplicaciones en la reparación y regeneración de tejidos duros, el suministro de fármacos/genes, adsorción de proteínas, catálisis y adsorción/intercambio iónico, etc. Las partículas con forma esférica y volumen de poro grande son buenos candidatos para el suministro de fármacos, la adsorción de proteínas e iones y los rellenos de huesos y dientes. Así, han atraído cada vez más atención recientemente.

20 Los fosfatos de calcio, tales como el hidroxiapatito, crecen de manera espontánea como escamas, fibras o varillas por métodos químicos húmedos. Los fosfatos de calcio esféricos solo se han preparado usando agentes directores de estructura, tales como sustituyentes iónicos, tensioactivos y biomoléculas. Los presentes autores mostraron en la patente internacional WO2011 /016772 que los iones estroncio afectaban a la morfología de los fosfatos de calcio para formar esferas huecas.

25 No todas las morfologías sirven convenientemente como partículas de suministro, soporte de catalizador, agente de adsorción/intercambio iónico, etc., hasta ahora que, por ejemplo, se han investigado nanopartículas con forma de varilla, forma tubular, laminar o esférica. Como ejemplo, para hacer eficaz un procedimiento de suministro de fármacos, son ventajosas grandes superficies y estructuras porosas para adsorber tanta sustancia activa como sea posible y, por supuesto, hay también el requerimiento de la biocompatibilidad y una interacción entre portador y sustancia.

30 Un problema para la preparación de partículas de CaP es controlar la distribución de tamaño y la forma de las partículas. Con frecuencia, la distribución de tamaño es amplia y es ocasionada por la simetría hexagonal y los parámetros de la red del CaP. Lo más probable es que tenga lugar la orientación a lo largo del eje c y, con ello, una forma de aguja.

35 Más aún, también se desean partículas huecas que no se formen usando técnicas tediosas o por el uso de aditivos o iones de sustitución que puedan comprometer la homologación del autor.

Sumario de la invención

40 El objeto de la presente invención es proporcionar partículas de CaP esféricas, huecas y preferiblemente porosas, exclusivamente sin el uso de iones estroncio y un método para preparar estas partículas. El método de la presente invención es mucho más simple, más barato y más rápido que los métodos descritos por la técnica anterior.

45 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una partícula esférica que tiene un núcleo hueco y una envoltura en donde la partícula comprende de 40 % a 70 % en peso de calcio, de 20 % a 40 % en peso de fosfato y de 1 % a 25 % en peso de magnesio y en donde la relación molar Ca/P está en el intervalo de 1.10 a 1.90, y en donde el tamaño de partícula es 3 μm o menor, preferiblemente menor que 1 μm . Las partículas de la invención nunca contienen estroncio.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar las partículas según la presente invención, en donde el método comprende:

50 a) proporcionar una solución tampón acuosa de agua purificada que tiene un pH de 2 a 10, que comprende iones sodio, potasio y fosfato, en donde la concentración de dichos iones es de 20 mM a 200 mM para sodio, de 0.1 mM a 10 mM para potasio y de 1 mM a 10 mM para fosfato;

b) añadir iones calcio en el intervalo de 0.1 mM a 5 mM e iones magnesio en el intervalo de 0.01 mM a 5 mM a la

solución tampón y formar una mezcla;

c) calentar la mezcla de la etapa b) a una temperatura de 60 °C a 200 °C durante al menos 2 minutos;

d) aislar las partículas formadas y

e) lavar opcionalmente las partículas aisladas usando un disolvente adecuado.

- 5 En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a una pasta blanqueadora que comprende partículas según la presente invención y un compuesto formador de pasta y en donde las partículas además comprenden un agente blanqueador tal como un peróxido.

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a una pasta dentífrica que comprende partículas según la presente invención.

- 10 En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a un material para implantes que comprende las partículas de la presente invención.

En un sexto aspecto, la presente invención se refiere a partículas obtenidas a partir del método de la presente invención.

- 15 En un séptimo aspecto, la presente invención se refiere a un material de relleno de vacíos óseos que comprende las partículas o la composición según la presente invención.

En un octavo aspecto, la presente invención se refiere a un material de relleno dental que comprende las partículas o la composición según la presente invención.

En un noveno aspecto, la presente invención se refiere al uso de las partículas o la composición para tratar túbulos dentinarios expuestos y/o para la remineralización de los dientes.

- 20 En un décimo aspecto, la presente invención se refiere a una composición que comprende partículas esféricas y, un compuesto formador de pasta, en donde las partículas tienen un núcleo hueco y una envoltura en donde la partícula comprende de 40 % a 70 % en peso de calcio, de 20 % a 40 % en peso de fosfato y de 1 % a 25 % en peso de magnesio, y en donde la relación en peso de Ca/P está en el intervalo de 1.10 a 1.90 y en donde el tamaño medio de partícula es 1 μm o menos y en donde las partículas no contienen estroncio.

25 **Breve descripción de las figuras**

Figura 1. Patrón de XRD (difracción de rayos X, en inglés) de esferas huecas de fosfato de calcio (*: fosfato de calcio (045-0136)): la fase cristalina principal es fosfato de calcio, pero también contiene fase amorfa. El pico ancho significa que la muestra contiene nanocristales.

Figura 2. Imagen SEM (microscopía electrónica de barrido, en inglés) de esferas huecas de fosfato de calcio.

- 30 Figura 3. Imagen SEM de esferas huecas de fosfato de calcio.

Figura 4. Tamaño medio de partícula de partículas de fosfato de calcio según la presente invención, a) se refiere a partículas que no comprenden estroncio, b) se refiere a partículas que contienen estroncio.

- 35 Figura 5. Imagen SEM. Superficies dentales antes de cepillado (a y d), después de 3 días (b y e) y después de 7 días (c) y f)) para control (a-c) y pasta que comprende un 1 % en peso de FCES (partículas de fosfato de calcio que contienen estroncio).

Figura 6. Imagen SEM. Superficies dentales antes de cepillado (a y d), después de 3 días (b y e) y después de 7 días (c) y f)) para pasta que comprende un 10 % en peso de FCES (a-c) y pasta dentífrica que comprende un 10 % en peso de FCES.

- 40 Figura 7. Imagen SEM. Superficies dentales antes de cepillado (a y d), después de 3 días (b y e) y después de 7 días (c) y f)) para Sensodyne®.

Figura 8. Imagen SEM. Superficie dental (a-b) y sección transversal (c-d) de dientes tratados con pasta que comprende un 10 % en peso de FCES, a) cepillado una vez, b) 1 día, c) cepillado una vez y d) 7 días.

Figura 9. Imagen SEM. Superficie dental (a-b, d) y sección transversal (c) de dientes cepillados con Sensodyne®, a) cepillados una vez, b) 1 día, c) 7 días y d) 7 días. Ninguna o poca remineralización.

- 45 Figura 10. Imagen SEM. Superficie de remineralizada con partículas FCES adheridas.

Figura 11. Imagen SEM. Superficie remineralizada que se ha rayado, en a) es el sitio de aspecto rayado y en b) es el aumento del sitio rayado.

Figura 12. Imagen SEM. Superficie remineralizada expuesta a solución ácida, a) antes de impregnación en solución ácida, b) 30 s en pH 2.5, c) 2 min en pH 2.5, d) 30 s en pH 6 y e) 2 min en pH 6.

Figura 13. Imagen SEM. Superficie dental después de tratamiento con una pasta que comprende un 0.5 % en peso de FCS durante 3 y 7 días, respectivamente, a) y b) respectivamente.

- 5 Figura 14. Imagen SEM. Superficie dental después de tratamiento con una pasta que comprende un 1 % en peso de FCS durante 3 y 7 días, respectivamente, a) y b) respectivamente. La superficie se cubre parcialmente después de 3 días, pero después de 7 días la superficie se cubre totalmente.

- 10 Figura 15. Imagen SEM. Superficie dental después de tratamiento con una pasta que comprende un 5 % en peso de FCS durante 3 y 7 días, respectivamente, a) y b) respectivamente. La superficie y los túbulos expuestos se han cubierto completamente después de 3 días y también se cubre totalmente la superficie después de 7 días.

Figura 16. Imagen SEM. Superficie dental después de tratamiento con una pasta que comprende un 5 % en peso de FCS a) antes de cepillado, b) después de 3 y c) 7 días, respectivamente. La superficie y los túbulos expuestos se han cubierto completamente después de 3 días y también se cubre totalmente la superficie y se remineraliza después de 7 días.

- 15 Figura 17. Imagen SEM. Sección transversal de un diente que presenta los túbulos dentinarios rellenos de partículas según la presente invención. Los túbulos expuestos también se han remineralizado.

Figura 18. Mediciones de la absorbancia para determinar la carga y la liberación de peróxido de las partículas de la presente invención (FCES) en una solución que comprende rodamina B.

- 20 Figura 19. Mediciones de la absorbancia para determinar la carga y la liberación de peróxido de las partículas de la presente invención (FCES) en una solución que comprende solución de té amarillo.

Figura 20. Curva de liberación para peróxido a partir de partículas según la presente invención.

Figura 21. Fotos de dientes antes y después de blanqueamiento, 45 minutos y 24 horas.

Figura 22. Imágenes SEM que describen la superficie del esmalte con partículas adheridas al mismo.

- 25 Figura 23. Patrón de XRD de esferas después de ser tratadas a 110 °C durante 24 horas en solución de calcio (*: hidroxiapatito, #: beta-TCP (forma beta de fosfato tricálcico, en inglés)).

Figura 24. Imagen SEM de esferas después de ser tratadas a 110 °C durante 24 horas en solución de calcio.

Figura 25. Patrón de XRD de esferas después de ser tratadas a 110 °C durante 48 horas en solución de calcio (*: hidroxiapatito, #: beta-TCP).

Figura 26. Imagen SEM de esferas después de ser tratadas a 110 °C durante 48 horas en solución de calcio.

- 30 Figura 27. Patrón de XRD de esferas antes de tratamiento en solución de calcio.

Figura 28. Partículas huecas según la presente invención.

Figura 29. Partículas huecas según la presente invención.

Figura 30. A-C, partículas huecas según la presente invención.

Figura 31. Partículas huecas según la presente invención.

- 35 Figura 32. Partículas huecas según la presente invención.

Figura 33. Partículas huecas según la presente invención.

Figura 34. Partículas huecas según la presente invención.

Figura 35. Partículas huecas según la presente invención.

Figura 36. Partículas huecas según la presente invención.

- 40 **Descripción detallada de la innovación**

En la presente invención el término «compuesto formador de pasta» se refiere a compuestos que pueden mezclarse con las partículas de la presente invención para hacer una pasta. El compuesto formador de pasta aumenta la viscosidad de la mezcla cuando se añade a las partículas. Los ejemplos no limitantes de compuestos formadores de pasta son: glicerol, polietilenglicol, alcohol polivinílico y polisacáridos tales como celulosa, hialuronano y quitosán.

La fórmula química para hidroxiapatito (HA) estequiométrico es $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, pero para el fin de esta solicitud pueden usarse muchas variaciones. La presente invención se describe principalmente en términos de fosfatos de calcio (CaP), que incluye fosfato de dicalcio dihidratado (DCPD), fosfato de octacalcio (OCP), fosfato tricálcico (TCP) y fosfato de calcio amorfo (ACP) (todos por sus siglas en inglés) o cualquier derivado de los mismos, pero no se limita a estos. Pueden incorporarse diversos iones en las tres subredes (red de calcio, fosfato e hidróxido) y, con ello, pueden cambiarse las propiedades del material, como por ejemplo la solubilidad, la estructura cristalina, el grado de cristalinidad, el tamaño de cristal o la porosidad. Potencialmente, los iones de sustitución catiónica son: Si^{4+} , Zn^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{3+} o Ti^{4+} y los iones de sustitución aniónica son: Cl^- , F^- , HCO_3^- o CO_3^{2-} . La fuente para la sustituciones iónicas pueden ser sales solubles y sales poco solubles que contienen los iones que se tienen que sustituir, tales como Na_2SiO_3 , silicatos de calcio tales como $(\text{CaOSiO}_2, \text{CaO}(\text{SiO}_2)_2, \text{CaO}(\text{SiO}_2)_3)$; ZnCl_2 , ZnSO_4 , BaCl_2 , FeCl_3 , $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$, Na_2CO_3 , NaF , Na_2FPO_4 , NaHCO_3 o NaTiO_3 o fuente adecuada de magnesio, pero sin limitarse a estas.

La presente solicitud describe un método para preparar partículas esféricas huecas de fosfato de calcio sin usar plantillas o etapas de sinterización, en su lugar la presente invención es un método que está determinado por la temperatura, véanse las figuras 1 a 3.

Comparado con las esferas previas de fosfato de calcio dopado con iones, la presente invención es un procedimiento determinado por la temperatura y en comparación con la técnica anterior que requiere que se añada estroncio para obtener una morfología hueca, el método presentado en la presente memoria no depende del estroncio. Mediante el desarrollo de un método que no dependa del uso de estroncio, los presentes autores facilitan un método de producción de fosfatos de calcio huecos que es mucho más barato y desde un punto de vista regulador mucho más fácil de que sea homologado.

Las partículas

Las partículas de la presente invención comprenden de 40 % a 70 % en peso de calcio (Ca), de 20 % a 40 % en peso de fosfato (PO_4) y de 1 % a 25 % en peso de magnesio (Mg). Excepto para el estroncio, que se excluye estrictamente como ion adicional, las partículas pueden contener otros iones también. En una realización, la concentración de magnesio es de 3 % a 15 % en peso. En otra realización, la concentración de magnesio es de 1 % a 10 % en peso. En una realización, las partículas comprenden de 55 % a 65 % en peso de calcio, de 25 % a 35 % en peso de fosfato y de 3 % a 15 % en peso de magnesio. La relación molar Ca/P puede ser entre 1.10 y 1.90, por ejemplo, entre 1.10 y 1.70. En una realización, la relación es de 1.30 a 1.70. En una realización, la relación es de 1.40 a 1.50. Las partículas pueden contener algunas cantidades traza de potasio y/o sodio, puesto que se usan en la solución tampón como contraiones. Sin embargo, estos contraiones no han sido detectados cuando se han analizado las partículas con EDS (espectroscopía de energía dispersiva, en inglés).

Las partículas de la presente invención pueden comprender otros iones, denominados iones de sustitución. Una lista no limitante de iones catiónicos es: Si^{4+} , Zn^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{3+} o Ti^{4+} y una lista no limitante de iones de sustitución aniónica es: Cl^- , F^- , HCO_3^- o CO_3^{2-} . Las partículas están absolutamente exentas de estroncio, así, las partículas de la presente invención no contienen estroncio. En una realización, las partículas comprenden además al menos uno de los iones seleccionados de silicio, cinc y fluoruro.

El tamaño medio de partícula, el diámetro, debería ser pequeño, preferiblemente no mayor que 3 μm . Esto para conseguir una mayor superficie por masa, pero también para el relleno más fácil de vacíos, para facilitar que las partículas entren y rellenen los túbulos dentinarios. El tamaño no debería ser demasiado pequeño, puesto que hace más difícil hacer una pasta adecuada como pasta dentífrica o como pasta blanqueadora. Sin estar limitados por la teoría, también se cree que el tamaño influye en la capacidad de las partículas para pegarse a los dientes. En una realización, las partículas son de 2 μm o menos o de 1 μm o menos o de 800 nm o menos (tamaño medio de partícula). En una realización, el tamaño medio de partícula es de 200 nm a 1500 nm. En una realización, las partículas son de 10 nm o más o 50 nm o más o 100 nm o más o 300 nm o más o 450 nm o más. En una realización, el tamaño medio de partícula es entre 550 nm y 600 nm. En una realización más del 80 % de las partículas tienen un tamaño de partícula entre 450 nm y 700 nm. Como se puede observar en la figura 4 el tamaño medio de partícula es mayor cuando se usa estroncio. También, la distribución de tamaño es mucho más amplia cuando se usa estroncio. El tamaño medio de partícula se determina estudiando 100 partículas usando SEM (microscopía electrónica de barrido) y el método de intercepción lineal.

Las partículas de la presente invención son huecas con una envoltura externa. La parte del núcleo de las partículas es preferiblemente un vacío que no comprende ningún material de fosfato de calcio. En una realización la envoltura de la partícula es porosa, en otra realización la envoltura es densa. En una realización, el espesor de la envoltura es de 10 nm a 100 nm, por ejemplo de 30 nm a 70 nm. En una realización, los poros de la envoltura tienen un tamaño de poro promedio de hasta 150 nm, por ejemplo de 20 nm a 100 nm.

En una realización, las partículas tienen un núcleo hueco y una envoltura y en donde la partícula comprende de 40 % a 70 % en peso de calcio, de 20 % a 40 % en peso de fosfato y de 1 % a 25 % en peso de magnesio y en donde la relación en peso Ca/P está en el intervalo de 1.10 a 1.90, preferiblemente de 1.10 a 1.70 y en donde más de un 80 % de las partículas tienen un tamaño de partícula entre 200 nm y 1500 nm o preferiblemente de 450 nm a 700 nm y en donde las partículas están exentas de estroncio. Las figuras 28 a 36 describen claramente partículas según la presente

invención que tienen núcleos huecos (flechas señalando a las secciones huecas). Una manera de estudiar la estructura hueca de las partículas obtenidas es embebiendo las partículas en una resina y pulirlas a mano para retirar una parte de la superficie de la partícula, véanse las figuras 30A-C.

5 La cristalinidad de las partículas de la presente invención puede influir en la remineralización del diente, por ejemplo. La cristalinidad puede ser al menos un 10 %, preferiblemente al menos un 50 %, preferiblemente al menos un 75 %. Las partículas de la presente invención están construidas de muchos cristales pequeños.

10 Se puede preferir que las partículas obtenidas tengan al menos parcialmente la estructura y la composición del cristal de hidroxiapatito. Por ejemplo, desde un punto de vista regulador puede ser beneficioso que las partículas tengan la estructura y la composición del cristal de hidroxiapatito. En una realización al menos un 10 % o al menos un 20 % o al menos un 30 % o al menos un 40 % o al menos un 50 % de la estructura del cristal es la del hidroxiapatito cuando se determina usando el refinamiento de Rietveld de espectros XRD. En una realización, las partículas según la presente invención tienen una cristalinidad de hidroxiapatito de un 20 % a 70 %, por ejemplo de un 30 % a 60 %.

Las partículas de la presente invención retienen su morfología cuando se mantienen a temperaturas de hasta 600 °C.

El método

15 La síntesis se realiza en una solución tampón acuosa que tiene un pH de 2 a 10, preferiblemente un pH de 6 a 10 o pH de 6 a 9, preferiblemente de 6.5 a 8 o más preferiblemente un pH de 7.0 a 7.5, que comprende iones calcio, fosfato, magnesio, potasio y sodio. El valor de pH de las soluciones antes y después de la precipitación es estable.

20 La concentración de iones calcio puede estar en el intervalo de 0.1 mM a 5 mM, la concentración de iones magnesio puede estar en el intervalo de 0.01 mM a 5 mM y la concentración de iones fosfato puede estar en el intervalo de 1 mM a 10 mM. En una realización, la concentración de iones calcio es de 0.1 mM a menor que 2 mM o de 0.2 mM a 1 mM y en otra realización la concentración de iones magnesio es de 0.02 mM a 1 mM. En una realización, la relación molar Ca : Mg es de 1 : 3 a 4 : 1, por ejemplo de 1 : 2 a 3 : 1 o de 1 : 1 a 2 : 1.

25 Se cree que los iones sodio (Na) y potasio (K) estabilizan el tampón y actúan como contraiones. No se espera, por lo tanto, que estos iones se encuentren en las partículas formadas o al menos no en cantidades mayores. En una realización, la concentración de iones sodio en la solución está en el intervalo de 0.01 mM a 1420 mM y la concentración de iones potasio está en el intervalo de 0.01 mM a 1420 mM. La concentración de sodio puede ser de 20 mM a 200 mM o de 30 mM a 150 mM y la concentración de iones potasio puede ser de 0.1 mM a 10 mM o de 0.5 mM a 5 mM. Pueden añadirse los iones sodio como NaCl o Na₂HPO₄ o como una combinación y pueden añadirse los iones potasio como KCl o KH₂PO₄ o como combinaciones. En una realización, la relación molar Na : K es mayor que 23 : 1, preferiblemente mayor que 30 : 1, más preferiblemente mayor que 35 : 1. Preferiblemente, la solución tampón está esencialmente exenta de iones estroncio, por ejemplo, menor que 0.01 mM o menor que 0.005 mM.

Sin estar limitados por la teoría, se cree que la presencia de iones magnesio y la temperatura elevada de la solución promueve la formación de una estructura hueca.

35 En una realización, la relación molar de sodio : potasio : fosfato es de 20 a 170 : de 0.5 a 5 : de 1 a 15. En otra realización, la relación molar es de 30 a 150 : de 1 a 4 : de 2 a 10. La relación molar entre Ca y P debería estar próxima a 1 : 10, por ejemplo de 1 : 9.0 a 1 : 11 o de 1 : 9.5 a 1 : 10.7 o de 1 : 10 a 1 : 10.5.

Preferiblemente, la solución tampón se prepara previamente a la adición de los iones calcio y magnesio.

40 La solución tampón y las partículas pueden contener además iones de sustitución. Potencialmente, los iones de sustitución catiónica son: Si⁴⁺, Zn²⁺, Ba²⁺, Fe³⁺ o Ti⁴⁺? y los iones de sustitución aniónica son: Cl⁻, F⁻, HCO₃⁻ o CO₃²⁻. La fuente para la sustituciones iónicas pueden ser sales solubles y sales poco solubles que contienen los iones que se tienen que sustituir, tales como Na₂SiO₃, silicatos de calcio tales como (CaOSiO₂, CaO(SiO₂)₂, CaO(SiO₂)₃); ZnCl₂, ZnSO₄, BaCl₂, FeCl₃, Fe(NO₃)₃, Na₂CO₃, NaF, Na₂FPO₄ NaHCO₃ o NaTiO₃, pero sin limitarse a ellos. En una realización, la solución tampón no contiene estroncio.

45 El agua usada para preparar la solución tampón acuosa debería ser agua purificada. El agua puede ser desionizada, destilada, doblemente destilada o ultrapura. Por ejemplo, el agua puede ser Milli-Q®.

50 Como se mencionó anteriormente, el método de la presente invención es determinado por la temperatura lo que significa que si la temperatura es demasiado baja, no se formarán esferas y especialmente esferas huecas o al menos no se formarán en un periodo de tiempo razonable. La temperatura en la presente invención es al menos 60 °C o al menos 70 °C o al menos 80 °C. La temperatura puede ser 90 °C o más, 100 °C o más o 200 °C o menos o 150 °C o menos. Un intervalo de temperatura preferido es de aproximadamente 60 °C a 170 °C o de 70 °C a 150 °C o de aproximadamente 80 °C a 120 °C. El método podía ser un procedimiento estático, un procedimiento con agitación o sacudida o un procedimiento hidrotérmico.

Las partículas pueden aislarse usando cualquier técnica adecuada, por ejemplo, filtración, evaporación, centrifugación o combinaciones de las mismas. La distribución de tamaño descrita en la figura 4 se obtiene después de filtrar usando

un filtro que permite que pasen a su través partículas de 100 nm y menores. En otras palabras, el propio método de la presente invención da como resultado la distribución de tamaño observada en la figura 4, el procedimiento de filtración se usa más o menos solamente para retirar agua.

5 El método de la presente invención facilita un tiempo de síntesis muy corto, pero también se cree que el tiempo influirá en la distribución de tamaño de partícula. El tiempo de la síntesis puede ser un minuto, pero puede ser un par de horas. En una realización, el tiempo de síntesis es al menos 2 minutos o al menos 5 minutos o al menos 10 minutos o al menos 30 minutos o al menos 1 hora o al menos 2 horas o al menos 6 horas o al menos 20 horas. Las partículas obtenidas tendrán esencialmente una estructura TCP, tales como β -TCP. En una realización, el método comprende calentar a una temperatura de 60 °C a 200 °C durante al menos 5 minutos;

10 La estructura y la composición del cristal de hidroxiapatito puede obtenerse por una etapa adicional del método. Colocando las partículas huecas esféricas obtenidas, opcionalmente también lavadas, en una solución que comprende iones calcio durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo, al menos 1 hora o al menos 3 horas o al menos 7 horas o al menos 12 horas, las partículas obtenidas tendrán una estructura de hidroxiapatito. En una realización, el periodo del tiempo adecuado es de 10 a 24 horas. Las partículas huecas esféricas formarán entonces una estructura cristalina de hidroxiapatito al menos parcialmente, por ejemplo, si la estructura del cristal de las partículas huecas obtenidas es principalmente β -TCP, las partículas contendrán después de este tratamiento al menos estructura y composición del cristal de hidroxiapatito al menos parcialmente. Es un procedimiento de difusión donde los iones calcio difunden en las partículas preformadas y modifica la estructura cristalina.

20 La solución de iones calcio de la etapa adicional puede tener concentración de sal de calcio de 0.1 M a 1.0 M y los ejemplos no limitantes de sales son nitrato de calcio y cloruro de calcio. El tiempo del procedimiento depende de la temperatura y disminuye al aumentar la temperatura. La solución puede calentarse preferiblemente a una temperatura de al menos 60 °C o al menos 70 °C. En una realización, la temperatura es de 60 °C a 150 °C. En otra realización, la temperatura es de 80 °C a 120 °C. Las partículas obtenidas pueden separarse entonces usando cualquier técnica adecuada y se lavan usando cualquier disolvente adecuado, por ejemplo, alcohol.

25 Para aumentar la cristalinidad de las partículas formadas pueden tratarse con calor. En una realización, las partículas se tratan durante al menos 30 minutos a una temperatura de al menos 100 °C. En otra realización, se tratan las partículas en autoclave, por ejemplo, a 80 °C o más o 100 °C o más. En otra realización, las partículas se tratan durante al menos una hora a una temperatura de al menos 300 °C. Una mayor cristalinidad disminuye la solubilidad de la partícula, que puede ser beneficioso en ciertas aplicaciones, por ejemplo, cuando se usa en un implante, como un relleno de vacío o donde se requieran las partículas durante un periodo de tiempo más prolongado. Muchos materiales de fosfato de calcio usados hoy en día son totalmente amorfos o tienen un grado de cristalinidad muy bajo. La presente invención presenta un método que da como resultado partículas altamente cristalinas.

Aplicaciones

35 Las partículas de la presente invención pueden usarse como agente o pasta de blanqueamiento. Un problema con la técnica anterior ha sido que el blanqueamiento también degrada el esmalte, que da como resultado un aumento de la sensibilidad de la irritación gingival de los dientes. La presente invención tiene por objeto suministrar un agente blanqueante usando localmente las partículas de la presente invención que remineralizarán los dientes durante la etapa de blanqueamiento y/o después de dicha etapa. La preparación de un agente blanqueante con las partículas de la presente invención comprende:

- 40 - proporcionar partículas de la presente invención y una solución de un aditivo blanqueante, por ejemplo, una solución de peróxido;
- mezclar las partículas y la solución, por ejemplo, solución de peróxido y
- aislar las partículas que contienen aditivo blanqueante.

45 El peróxido usado puede ser peróxido de hidrógeno o peróxido de carbamida o una mezcla de los mismos. Otros ejemplos no limitantes de aditivos blanqueadores de los dientes incluyen: percarbonato de sodio, clorito de sodio, perborato de sodio, peroximonosulfato, peróxido más catalizadores metálicos y enzimas oxidorreductasas. Las concentraciones de peróxidos en la solución pueden ser de 0.1 % a 60 % en peso, tal como un 1 % en peso o más o 5 % en peso o más o 10 % en peso o más o 15 % en peso o más o 20 % en peso o más o 25 % en peso o más, pero 55 % en peso o menos o 50 % en peso o menos o 45 % en peso o menos o 40 % en peso o menos. Por ejemplo, la concentración puede ser de 10 % a 60 % en peso para peróxido de carbamida y de 0.1 % a 35 % en peso, por ejemplo, para peróxido de hidrógeno, tal como de 10 % a 35 % en peso para peróxido de hidrógeno.

50 En una realización, la mezcla continúa durante algunos segundos o durante un tiempo de 1 minuto a 3 horas o durante un tiempo de 10 minutos a 2 horas. Las partículas aisladas se pueden lavar o aclarar usando cualquier disolvente adecuado, por ejemplo, agua.

55 La preparación de pastas blanqueantes comprende:

- proporcionar un agente blanqueante como se describió anteriormente y un compuesto formador de pasta y
- mezclar el agente y el compuesto formador de pasta.

La relación en peso de compuesto formador de pasta/agente blanqueante puede ser de 100 : 1 a 1 : 5, tal como de 20 : 1 a 1 : 4 o de 5 : 1 a 1 : 3 o de 2 : 1 a 1 : 2 o de 1 : 2 a 1 : 5. En una realización, la concentración de aditivo blanqueante en la pasta es de 0.1 % a 35 % en peso, por ejemplo de 1 % en peso o más o de 10 % en peso o más o de 35 % en peso o menos o de 25 % en peso o menos o de 15 % en peso o menos. En una realización, el compuesto formador de pasta es glicerol. La pasta también puede estar exenta de agua o estar al menos esencialmente exenta de agua o tener al menos menos de un 2 % en peso o preferiblemente menos de un 1 % en peso o más preferiblemente menos de un 0.5 % en peso o incluso más preferiblemente menos de un 0.1 % en peso.

En una realización, el agente blanqueante se suministra en un sistema de dos compartimentos donde una pasta que contiene esferas precargadas (por ejemplo, cargadas de peróxido de carbamida) y glicerol se dispone en un compartimento y una segunda pasta que contiene peróxido de hidrógeno con base acuosa se dispone en el segundo compartimento. Las dos pastas pueden mezclarse después cuando se aplican a la superficie dental mediante una punta de mezcla, por ejemplo.

Como se puede observar en las figuras 18 y 19, las partículas de la presente invención son adecuadas para cargar y liberar aditivos blanqueantes. Esto es lo más probablemente debido a la morfología hueca y porosa de las partículas. La figura 20 muestra también la curva de liberación para partículas cargadas, donde después de una liberación brusca inicial se muestra una liberación prolongada. Las partículas de la presente invención facilitan una liberación prolongada del aditivo blanqueante, que hace posible usar una cantidad menor de dicho aditivo puesto que su efecto es prolongado.

El agente o la pasta blanqueante puede añadirse al diente descolorido, donde puede liberarse el aditivo blanqueante y las partículas empezarán a remineralizar el diente.

La presente invención puede usarse para preparar una pasta dentífrica. La pasta dentífrica puede prepararse:

-proporcionando partículas de la presente invención, preferiblemente como un agente o pasta blanqueante como se describió anteriormente, un compuesto formador de pasta y un tensioactivo y

- mezclando dichos componentes.

En una realización de la composición según la presente invención, la cantidad de partículas esféricas es al menos un 0.5 % en peso, preferiblemente al menos un 1 % en peso o al menos un 5 % en peso o al menos un 10 % en peso. Por ejemplo, la pasta dentífrica puede comprender de 0.5 % a 50 % en peso de partículas, por ejemplo, un 1 % en peso o más o un 3 % en peso o más o un 5 % en peso o más o un 7 % en peso o más o un 10 % en peso o más o un 50 % en peso o menos o un 30 % en peso o menos o un 20 % en peso o menos o un 15 % en peso o menos. Como compuesto formador de pasta puede usarse polietilenglicol, alcohol polivinílico o polisacáridos tales como celulosa tal como celulosa sódica, hialuronano, quitosán o glicerol o una mezcla de los mismos. La pasta también puede contener agua, por ejemplo, de 0.1 % a 5 % en peso, sin embargo, en una realización, la pasta está esencialmente exenta de agua. En una realización, la composición no contiene agua. La razón para limitar la cantidad de agua es que las partículas se degradarán si se almacenan durante periodos de tiempo más prolongados en agua. La pasta puede contener glicerol adicional y opcionalmente también un edulcorante tal como sorbitol. La pasta puede comprender además NaF y/o benzoato de sodio. La pasta dentífrica puede ser buena para antisensibilidad y remineralización de los dientes. En una realización, la pasta dentífrica comprende: 12 % de partículas de la presente invención, 2 % de celulosa sódica, 40 % de glicerol, 10 % de sorbitol, 1 % de laurilsulfato de sodio, 0.1 % de NaF, 0.1 % de benzoato de sodio y 34.8 % de agua.

Las partículas de la presente invención también pueden usarse como material para implantes o como relleno de vacíos óseos. Las partículas o la composición de la presente invención han demostrado un gran potencial para rellenar cavidades tales como túbulos dentinarios y también remineralización y, por lo tanto, la presente invención es adecuada para material para rellenar vacíos óseos o para tratamientos de los tubos dentinarios expuestos y remineralización de dientes o huesos, véase la tabla 1. El tamaño de las partículas facilita que puedan entrar en los túbulos dentinarios u otras cavidades y, sin estar limitado por la teoría, se cree que el tamaño de las partículas también hace que las partículas se peguen a los dientes y permanezcan de ese modo más tiempo en el sitio de tratamiento haciendo que las partículas y la composición sean más eficaces. Sin embargo, las partículas demasiado pequeñas son muy difíciles de manipular y hacen que la pasta sea fácil de manipular. La morfología hueca hace posible cargar las partículas con sustancias activas y también hace ligeras las partículas. Las partículas según la presente invención pueden usarse, por lo tanto, como vehículos para suministro de fármacos/genes.

Tabla 1. Remineralización de los dientes usando la composición de la presente invención en comparación con Sensodyne® y Colgate®

55

ES 2 709 828 T3

Composición	3 días	7 días
*Pasta con FCS al 0,5 % en peso	Parcialmente remineralizados	Parcialmente remineralizados
*Pasta con FCS al 1 % en peso	Parcialmente remineralizados	Totalmente remineralizados
*Pasta con FCS al 5 % en peso	Totalmente remineralizados	Totalmente remineralizados
*Pasta con FCS al 10 % en peso	Totalmente remineralizados	Totalmente remineralizados
**Pasta con FCES al 1 % en peso	Parcialmente remineralizados	Parcialmente remineralizados
Pasta con FCES al 10 % en peso	Casi completamente remineralizados	Totalmente remineralizados
***Pasta dentífrica con FCES al 12 % en peso	Totalmente remineralizados	Totalmente remineralizados
Sensodyne®	Algunas partículas en la superficie	Parcialmente remineralizados
Colgate®	Algunas partículas en la superficie	Parcialmente remineralizados
*Pasta con celulosa y partículas de fosfato de calcio sin Sr (FCS)		
**Pasta con glicerol y partículas de fosfato que contienen estroncio FCES		
***Pasta con un 2 % de celulosa sódica, 40 % de glicerol, 10 % de sorbitol, 1 % de laurilsulfato de sodio, 0.1 % de NaF, 0.1 % de benzoato de sodio y 34.8 % de agua y FCES		

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Preparación: Se disolvieron en agua NaCl, KCl, Na₂HPO₄ y KH₂PO₄ por la relación molar de 137.0 : 2.7 : 8.1 : 1.5 para formar la solución tampón de fosfato (pH 7.4). Después se disolvieron en la solución las sales de calcio (1 mM) y magnesio (0.5 mM), tales como cloruros. Se calentó la solución tampón así preparada a 80 °C con agitación. Después de 6 horas, se filtró la precipitación y se lavó mediante etanol dos veces. Se analizaron la cristalinidad, la composición y la morfología por XRD, EDS y SEM, por separado.

Tabla 2. Contenidos de Ca, P y Mg en las partículas analizadas por EDS.

Ion	% en peso
Ca	60.9
P	32.9
Mg	6.2
Ca/P	1.43

10 Ejemplo 2

Preparación: Se disolvieron en agua NaCl, KCl, Na₂HPO₄ y KH₂PO₄ por la relación molar de 63.5 : 1.4 : 4.1 : 0.7 para formar la solución tampón de fosfato (pH 7.4). Después se disolvieron en la solución las sales de calcio (0.5 mM) y magnesio (0.3 mM) tales como cloruros. Se calentó la solución tampón así preparada a 80 °C con agitación. Después de 6 horas, se filtró la precipitación y se lavó mediante etanol dos veces.

15 Ejemplo 9

Preparación: Se disolvieron en agua NaCl, KCl, Na₂HPO₄ y KH₂PO₄ por la relación molar de 31.8 : 0.7 : 2.1 : 0.4 para formar la solución tampón de fosfato (pH 7.4). Después se disolvieron en la solución las sales de calcio (0.25 mM) y magnesio (0.15 mM), tales como cloruros. Se calentó la solución tampón así preparada a 80 °C con agitación. Después de 6 horas, se filtró la precipitación y se lavó mediante etanol dos veces.

Ejemplo 4

Preparación: Se disolvieron en agua NaCl, KCl, Na₂HPO₄ y KH₂PO₄ por la relación molar de 44.3 : 0.9 : 2.7 : 0.5 para formar la solución tampón de fosfato (pH 7.4). Después se disolvieron en la solución las sales de calcio (0.34 mM) y magnesio (0.13 mM), tales como cloruros. Se calentó la solución tampón así preparada a 80 °C con agitación. Después de 6 horas, se filtró la precipitación y se lavó mediante etanol dos veces.

Ejemplo 5

Preparación: Se disolvieron en agua NaCl, KCl, Na₂HPO₄ y KH₂PO₄ por la relación molar de 137.0 : 2.7 : 8.1 : 1.5 para formar la solución tampón de fosfato (pH 7.4). Después se disolvieron en la solución las sales de calcio (1 mM) y magnesio (0.02 mM - 0.4 mM), tales como cloruros. Se calentó la solución tampón así preparada a 80 °C con agitación. Después de 6 horas, se filtró la precipitación y se lavó mediante etanol dos veces.

Ejemplo 6

Se prepararon cuatro pastas diferentes para estudiar la remineralización de los dientes y los túbulos dentinarios. Una pasta (control) comprendía celulosa y agua, una pasta comprendía glicerol junto con un 1 % en peso de partículas que contenían estroncio (FCES), una pasta comprendía glicerol y un 10 % en peso de FCES y una pasta comprendía un 12 % de FCES, 2 % de celulosa sódica, 40 % de glicerol, 10 % de sorbitol, 1 % de laurilsulfato de sodio, 0.1 % de NaF, 0.1 % de benzoato de sodio y 34.8 % de agua (pasta dentífrica indicada).

También se hizo un estudio de comparación con Sensodyne® que contenía biovidrio.

Se cortaron en trozos los dientes humanos. Se cepilló cada trozo con las pastas usando un cepillo dental durante 3 minutos y se aclaró después con agua del grifo durante aproximadamente 30 segundos para retirar los residuos. Después se pusieron las muestras en una saliva simulada a 37 °C durante 3 horas. Se repitió el procedimiento tres veces al día durante una semana.

Las figuras 5 a 9 muestran que el control no demostraba efecto, si bien la pasta con un 1 % en peso de FCES ya mostraba remineralización después de 3 días y después de 7 días casi toda la superficie se había remineralizado. Tanto la pasta como la «pasta dentífrica» que contenía un 10 % en peso de FCES demostraron una remineralización muy rápida. Después de 3 días se cubrió y se remineralizó casi toda la superficie. En las figuras 8 c-d de la sección transversal se describe que las partículas habían entrado en los túbulos dentinarios y se habían remineralizado dichos túbulos.

En comparación, Sensodyne® no mostró en absoluto el mismo efecto. Incluso después de una semana no pudo observarse una remineralización clara. Se cree que las partículas grandes visibles en las figuras son biovidrio, figura 7 y 9.

Las figuras 10 y 11 también describen que la superficie remineralizada permite que se adhieran las partículas para permitir una remineralización adicional y que la superficie sea resistente al rayado.

La tabla 1 describe los resultados también en comparación con FCS.

Ejemplo 7

Para analizar cuanto resisten un entorno ácido las superficies remineralizadas, se usaron placas dentales que habían sido cepilladas durante dos semanas. Se usaron diferentes soluciones tampón, que tenían un pH de 2.5 (similar a un refresco carbonatado ordinario) y una que tenía un pH de 6. Se pusieron las placas dentales en las soluciones durante 30 segundos y 2 minutos.

Figura 12 b y c. Después de 30 segundos en pH 2.5 se cubrió aún la superficie mediante CaP mineralizado. Después de 2 minutos pudieron observarse algunos túbulos dentinarios, pero aún se mineralizaba una gran parte aún de la superficie.

Figura 12 d y e. Después de tanto 30 segundos como 2 minutos en pH 6 la superficie se cubrió aún mediante CaP mineralizado.

Ejemplo 10

Se prepararon pastas que comprendían glicerol y 0.5 %, 1 %, 5 % y 10 %, en peso, de partículas que no comprendían estroncio (FCS). Se cortaron en trozos los dientes humanos. Se cepilló cada trozo con la pasta usando un cepillo dental durante 3 minutos y se aclaró después con agua del grifo durante aproximadamente 30 segundos para retirar los residuos. Después se pusieron las muestras en una saliva simulada a 37 °C durante 3 horas. Se repitió el procedimiento tres veces al día durante una semana.

La pasta que comprendía un 0.5 % en peso mostró que después de 7 días la superficie estaba parcialmente cubierta por partículas y podía observarse algo de remineralización, véanse las figuras 13. La pasta que comprendía un 1 %

5 en peso mostró después de 3 días muchas partículas en la superficie y después de 7 días la superficie estaba cubierta completamente, figura 14. La pasta que comprendía un 5 % en peso dio como resultado una superficie completamente cubierta ya después de 3 días, figura 15. La pasta que comprendía un 10 % en peso dio como resultado una superficie que estaba completamente cubierta y remineralizada ya después de 3 días, figura 16. Las partículas también entraron en los túbulos dentinarios y se remineralizaron dichos túbulos, figura 17.

En la tabla 1 se describen los resultados también en comparación con Sensodyne®, Colgate® y FCES.

Ejemplo 9

Materiales

(1) Soluciones para ensayo: rodamina B y solución de té amarillo

10 (2) Grupos: control, peróxido de carbamida (UCP), esferas de FCES cargadas con UCP (UCP@FCES)

Métodos

(1) Carga de UCP: Se sumergieron 0.2 g de polvo de FCES en 5 ml de solución de UCP al 10 % en peso con agitación durante 3 horas y después se centrifugó, se limpió y se secó a 37 °C.

(2) Blanqueamiento: (en una estufa a 37 °C durante 24 horas)

15 Control: 3 ml de tinte (soluciones de Rho y té amarillo) en un vaso de precipitados de vidrio cubierto por Parafilm.

UCP: Se pusieron 0.05 g de UCP en 3 ml de tinte en un vaso de precipitados de vidrio cubierto por Parafilm.

UCP@ FCES: Se pusieron 0.05 g de UCP@SHA en 3 ml de tinte en un vaso de precipitados de vidrio cubierto por Parafilm.

Resultados

20 La absorbancia de las soluciones de Rho y té disminuyó después de que se hubieran mezclado las soluciones con polvo de UCP@ FCES. Esto significa que pudo cargarse UCP en las FCES y liberarse después. Véanse las figuras 18 y 19.

(1) La temperatura afectará al efecto de blanqueamiento. La temperatura mayor es mejor.

(2) El polvo de UCP@SHA es pegajoso debido a que el UCP es como un polvo húmedo.

25 Ejemplo 10

Liberación de peróxido de las partículas

Se cargaron partículas con peróxido de carbamida (CP, en inglés). Se mezclaron las partículas cargadas con PBS (pH 7.4) en una relación 1 : 10. La liberación de peróxido se determinó usando quimioluminiscencia. Se usaron de 8 a 10 muestras por grupos.

30 Los resultados mostraron un efecto brusco inicial, pero después una liberación lenta, véase la figura 20.

Ejemplo 11

Se tiñeron los dientes con té durante hasta 10 días antes del ensayo. Se determinó el tono [L] de referencia para cada diente de manera individual usando Easy Shade.

35 Se prepararon y se ensayaron dos pastas de blanqueamiento diferentes. La primera era una pasta de base acuosa con partículas de la presente invención cargadas con peróxido (H₂O₂), la concentración de peróxido en la pasta fue un 20 % en peso (Psilox 20 %) y como control se usó un producto comercial con un 36 % en peso de peróxido (H₂O₂). La segunda pasta fue una pasta exenta de agua con partículas de la presente invención cargadas con peróxido (H₂O₂), con una concentración de peróxido (H₂O₂) de un 3 % en peso (Psilox 3 %) como control se usaron tiras con un 10 % en peso de peróxido (H₂O₂).

40 Se ensayó Psilox 20 % durante una exposición de 45 minutos seguido por lavado y después almacenamiento a temperatura ambiente y medición de seguimiento de [L] después de 10 minutos y 24 h. Se aplicó el control tres veces con 15 minutos entre cada aplicación, se determinó [L] después de 45 minutos.

45 Se ensayó Psilox 3 % durante una exposición de 45 minutos seguido por lavado y después almacenamiento a temperatura ambiente y medición de seguimiento de [L] después de 2 h. Se aplicó el control (la tira) según IFU (exposición de 2*30 minutos).

Se presentan los datos como cambio en [L] entre cada medición. Se estudiaron las superficies usando SEM para determinar la eventual adhesión de las esferas a la superficie, se tomaron imágenes después de cada medición.

Ensayo	Resultado, cambio en [L]
Control (36 %)	22.3
Psilox 20 %	11.5
Psilox 20 %, después de 10 min	14.5
Psilox 20 %, después de 24 horas	20.0
Tira de control (10 %)	6.7
Psilox 3 %	9.1
Psilox 3 %, después de 2 horas	8.9

5 El control blanqueó los tonos 6 a 8 mientras Psilox 20 % blanqueó alrededor de la mitad después de 45 minutos y casi tanto como el control después de 24 horas, esto usando mucho menos cantidad de peróxido, véase la figura 21. Esto también demuestra que la presente invención permite el blanqueamiento continuado por la liberación continua de las partículas que se adhieren a la superficie.

El Psilox 3 % blanqueó más que el control después de un tiempo de exposición más corto y con menor cantidad de peróxido.

10 Las imágenes SEM confirmaron que las partículas se adherían a la superficie del esmalte, véase la figura 22.

Ejemplo 12

15 Se impregnaron 20 mg de partículas obtenidas a partir del ejemplo 1 en 20 ml de solución de nitrato de calcio (0.5 M). Se selló después el mezclador en un contenedor de teflón y se almacenó en estufa a 110 °C durante 24 horas. Después de tratarse con calor, se centrifugó el mezclador para separar las esferas. Se analizaron las esferas obtenidas por XRD y SEM para comprobar la cristalinidad y la morfología. Se usó el refinamiento de Rietveld para determinar las composiciones de las fases. El análisis XRD muestra que aparecen más picos de HA. El resultado del refinamiento demuestra que contiene aproximadamente un 42 % de HA y 58 % de fosfato tricálcico, figura 23. La imagen SEM demuestra que las partículas son aún esféricas, figura 25.

Ejemplo 13

20 Se impregnaron 20 mg de partículas obtenidas a partir del ejemplo 1 en 20 ml de solución de nitrato de calcio (0.5 M). Se selló después el mezclador en un contenedor de teflón y se almacenó en estufa a 110 °C durante 48 horas. Después de tratarse con calor, se centrifugó el mezclador para separar las esferas. Se analizaron las esferas obtenidas por XRD y SEM para comprobar la cristalinidad y la morfología. Se usó el refinamiento de Rietveld para determinar las composiciones de las fases. El análisis XRD demuestra que aparecen más picos de HA comparado con las esferas antes de tratamiento con calor y se incrementa la intensidad de los picos, figura 25. El resultado del refinamiento demuestra que contiene aproximadamente un 58 % de HA y 42 % de fosfato tricálcico. La imagen SEM demuestra que las partículas son aún esféricas, pero se forman más cristales tipo escamas en las superficies, figura 26.

Ejemplo 14

30 Se realizó un montaje experimental para preparar esferas de fosfato de calcio variando diferentes parámetros. Cuando se varió un parámetro, se fijó el resto de los parámetros según configuración experimental estándar, pH 7.4, temperatura 100 °C, tiempo 24 horas, relación Na : K de 35 : 1 y una relación Ca : PO₄ de 1 : 10.

Se analizaron todas las muestras usando SEM y algunas se describen en las figuras. En la figura 32 se muestran los resultados del ensayo 11, en la figura 33 se muestran los resultados del ensayo 12, en la figura 34 del ensayo 15, en la figura 34 del ensayo 20, en la figura 35 del ensayo 18 y en la figura 36 del ensayo 19.

ES 2 709 828 T3

Ensayo Parámetro	pH	Temp. (°C)	Tiempo (h)	[Na] *	[K]**	[PO ₄] ^a	[Ca] ^b	Comentarios
1	5.0							No esferas
2	8.0							Esferas huecas
3		60						Esferas, algunas huecas
4		150						Esferas huecas
5			0.03					Esferas
6			0.17					Esferas, algunas huecas
7			1					Esferas huecas
8				20				No esferas
9				60				No esferas
10				100				Esferas huecas
11				200				Esferas huecas
12					0.1			Esferas huecas
13					1			Esferas huecas
14					2			Esferas huecas
15					5			Esferas huecas
16					10			Esferas huecas
17						4.78		Esferas huecas
18						2.38		Esferas huecas
20						0.95		Esferas huecas
21							0.1	Esferas huecas
22							2	No esferas

*concentración en mM y una [K] de 2.68 mM

**concentración en mM y una [Na] de 136.9 mM

^aconcentración en mM y la [Ca] es 1 mM

^bconcentración en mM y la [PO₄] es 10 mM

^cNo se formó precipitación

REIVINDICACIONES

1. Partículas esféricas que tienen un núcleo hueco y una envoltura, en donde la partícula comprende de 40 % a 70 % en peso de calcio, de 20 % a 40 % en peso de fosfato y de 3 % a 15 % en peso de magnesio, y en donde la relación en peso Ca/P está en el intervalo de 1.10 a 1.90, y en donde más del 80 % de las partículas tienen un tamaño de partícula entre 200 nm y 1500 nm, preferiblemente de 450 nm a 700 nm y en donde las partículas no contienen estroncio.
2. Una composición que comprende partículas esféricas según la reivindicación 1 y un compuesto formador de pasta.
3. La composición de la reivindicación 2, en donde la cristalinidad de la partícula es al menos un 10 %, preferiblemente al menos un 50 %, preferiblemente al menos un 75 %.
4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, en donde el tamaño medio de partícula es de 550 nm a 600 nm.
5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la envoltura de la partícula es porosa.
6. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la partícula comprende de 55 % a 65 % en peso de calcio, de 25 % a 35 % en peso de fosfato y de 4 % a 8 % en peso de magnesio y en donde la relación Ca/P está en el intervalo de 1.40 a 1.50.
7. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la partícula comprende además al menos uno de los iones seleccionado de silicio, cinc y fluoruro.
8. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido de partículas es al menos un 0.5 % en peso o al menos un 1 % en peso o al menos un 5 % en peso o al menos un 10 % en peso.
9. Un método para preparar las partículas según la reivindicación 1, en donde el método comprende:
 - a. proporcionar una solución tampón acuosa de agua purificada que tiene un pH de 6 a 10, que comprende iones sodio, potasio y fosfato, en donde la concentración de dichos iones es de 20 mM a 200 mM para sodio, de 0.1 mM a 10 mM para potasio y de 1 mM a 10 mM para fosfato y en donde la solución tampón no contiene estroncio;
 - b. añadir iones calcio en el intervalo de 0.1 mM a menos de 2 mM y los iones magnesio pueden estar en el intervalo de 0.01 mM a 5 mM para la solución tampón y formar una mezcla;
 - c. calentar la mezcla de la etapa b) a una temperatura de 60 °C a 200 °C durante al menos 5 minutos;
 - d. aislar las partículas formadas y
 - e. lavar opcionalmente las partículas aisladas usando un disolvente adecuado.
10. El método de la reivindicación 9, en donde las partículas formadas se tratan con calor durante al menos 30 minutos a una temperatura de al menos 100 °C, preferiblemente la etapa de calentamiento es al menos 1 hora o al menos 2 horas o al menos 6 horas.
11. Una pasta de blanqueamiento o una pasta dentífrica que comprende la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8 y en donde las partículas comprenden además un peróxido.
12. Un implante que comprende partículas según la reivindicación 1.
13. Un material de relleno de vacíos óseos o un material de relleno dental que comprende partículas según la reivindicación 1 o la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8.
14. Las partículas según la reivindicación 1, en donde las partículas tienen una estructura cristalina de hidroxiapatito de al menos un 20 %.

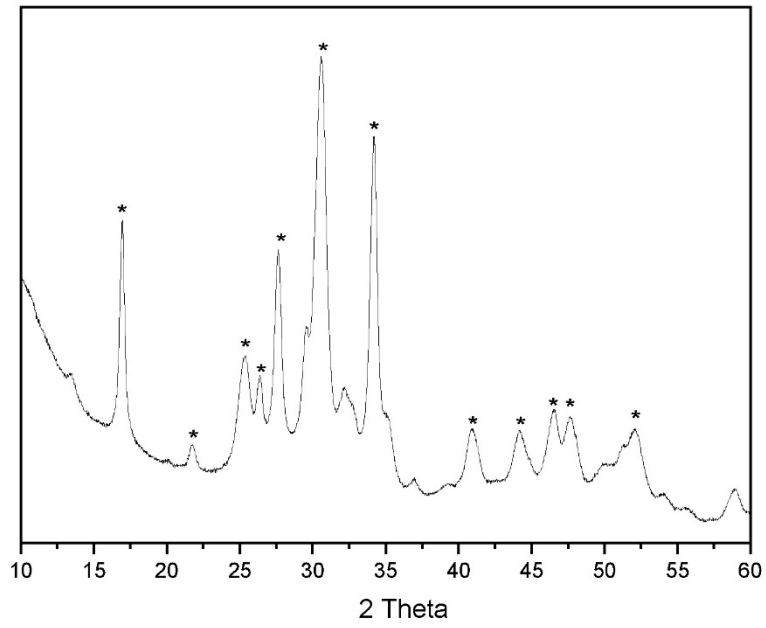


Figura 1

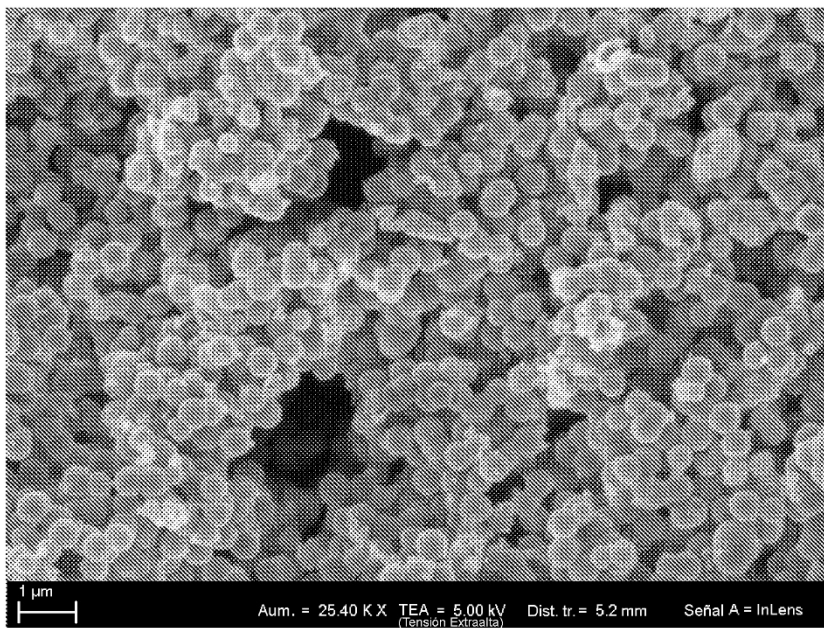


Figura 2

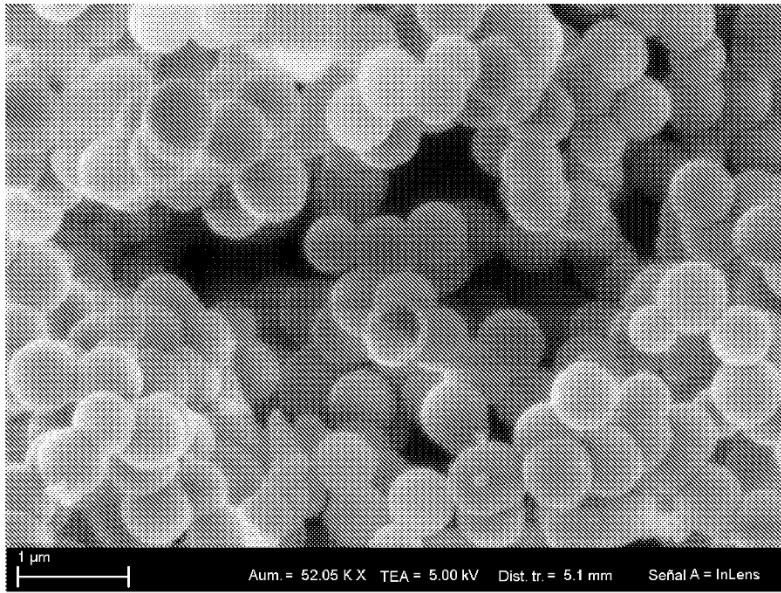
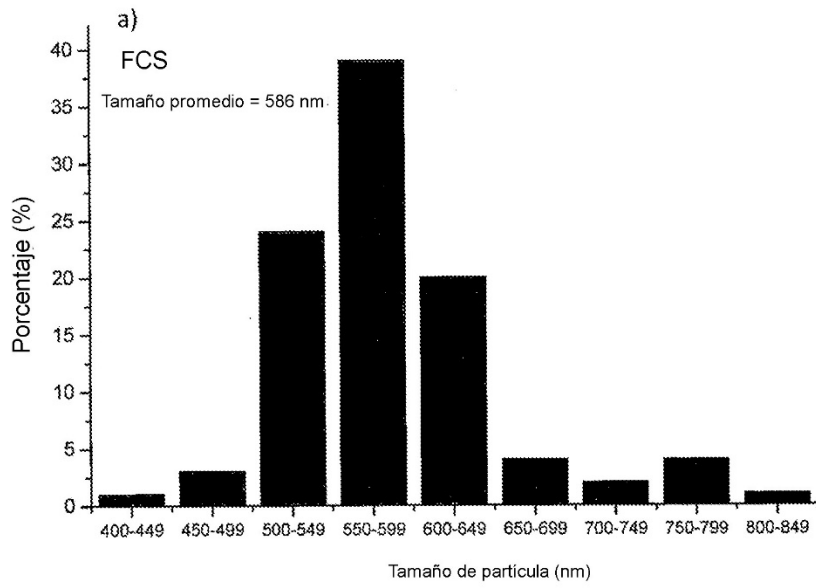


Figura 3



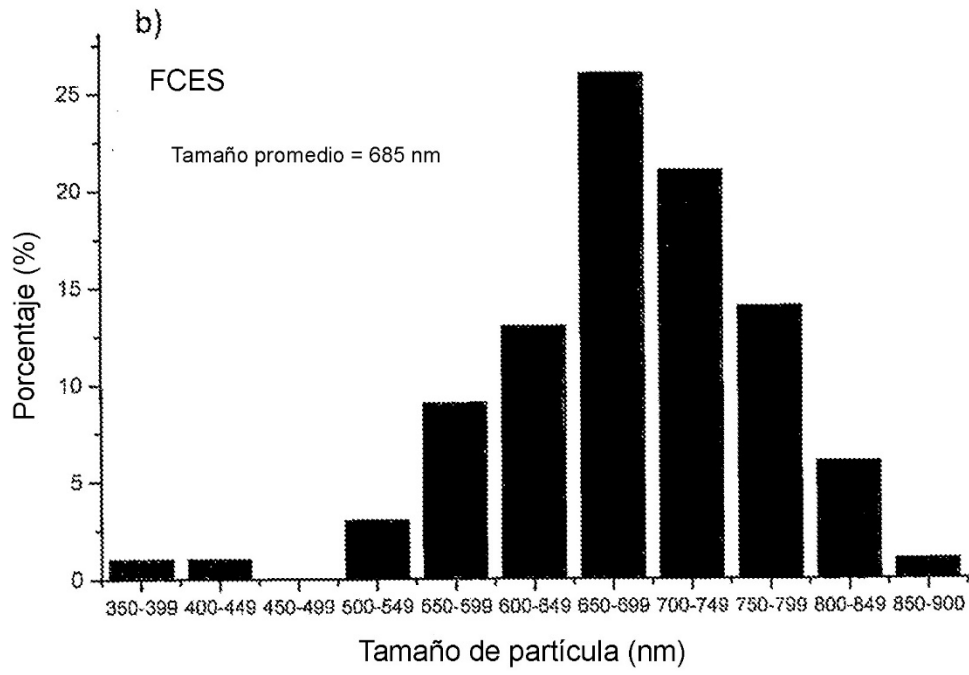


Figura 4

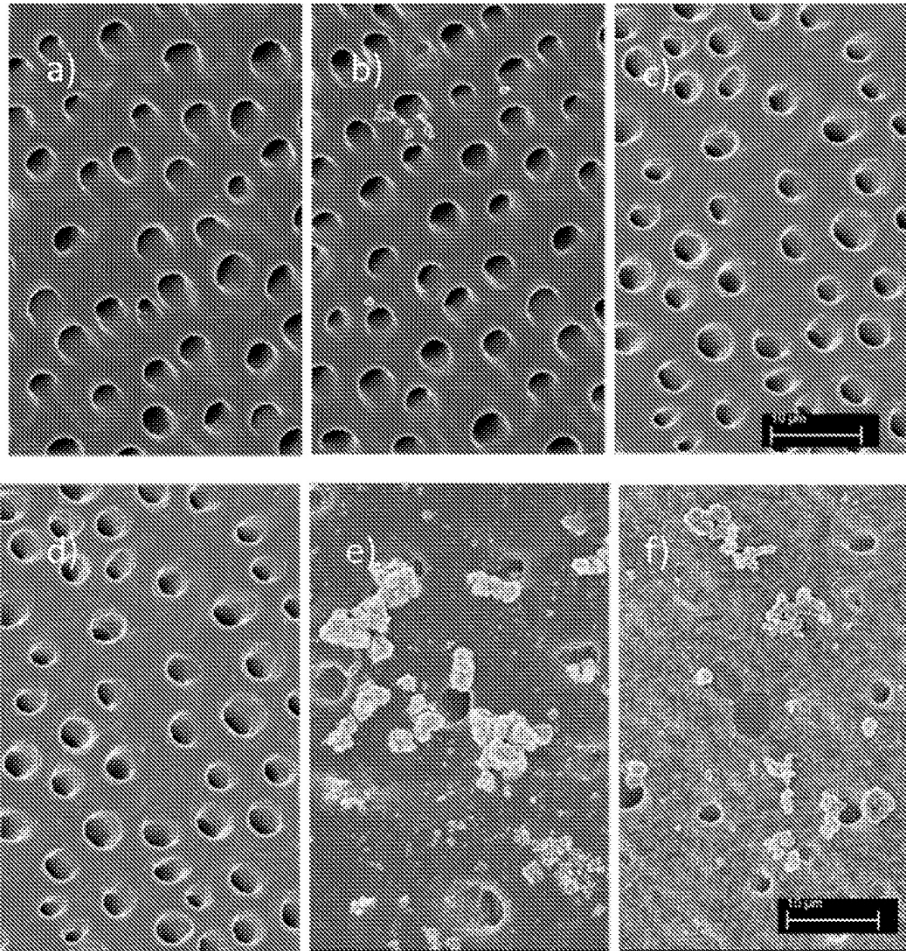


Figura 5

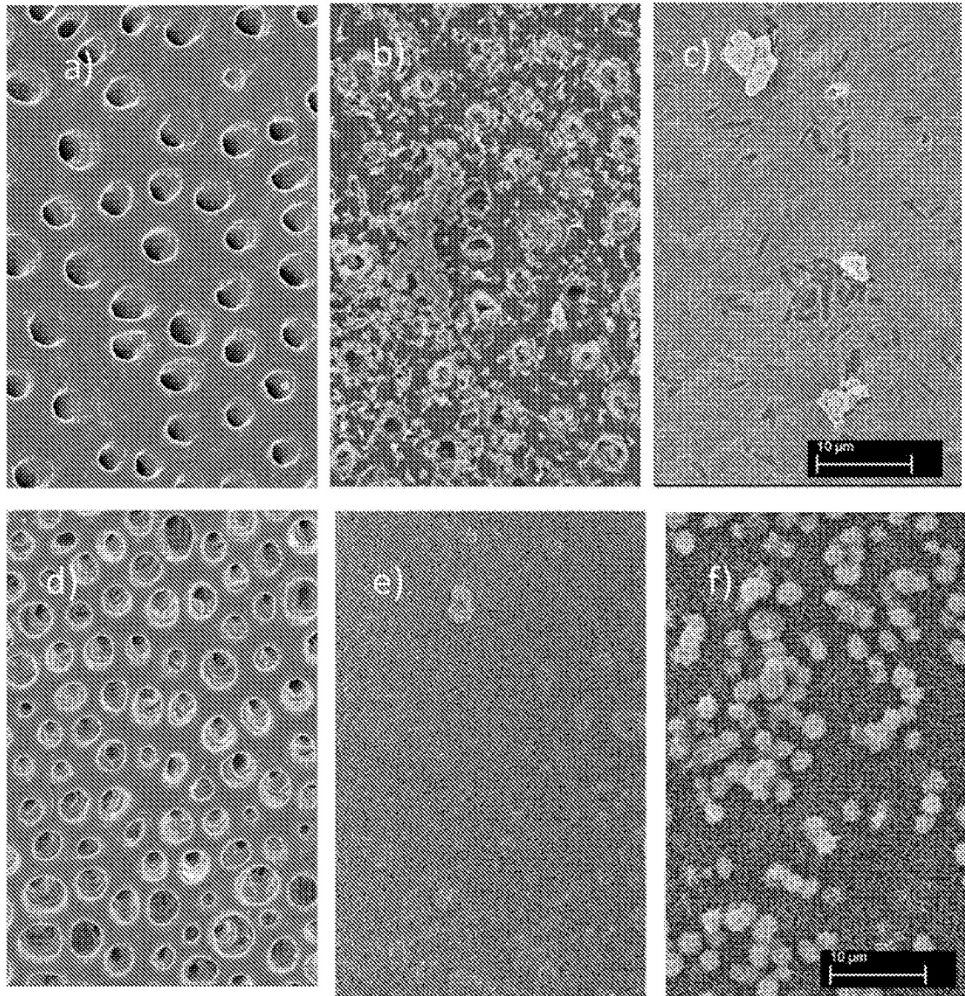


Figura 6

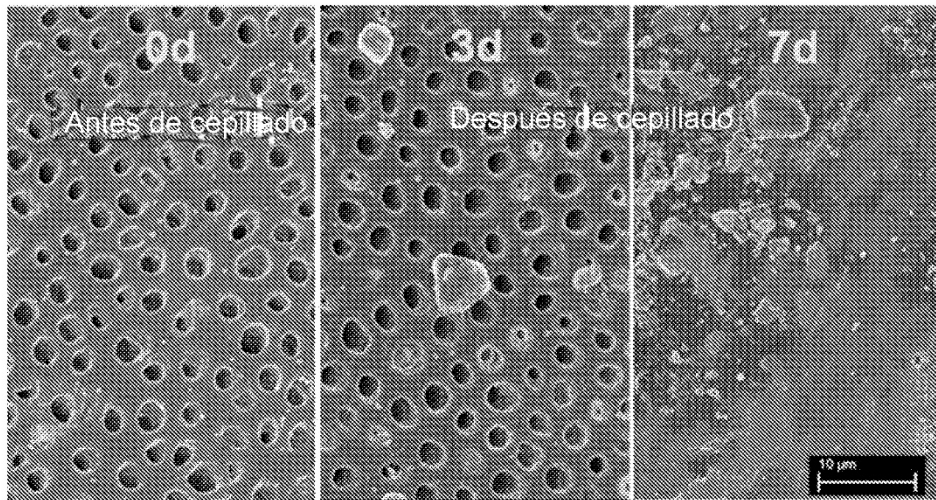


Figura 7

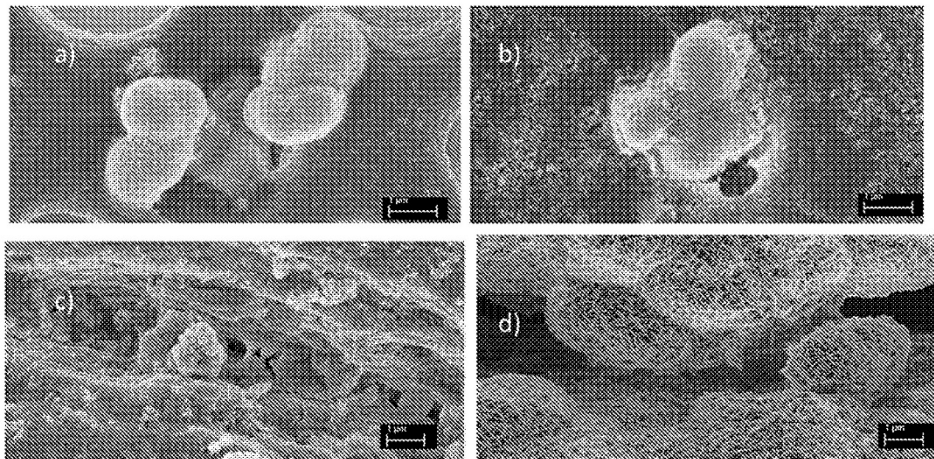


Figura 8

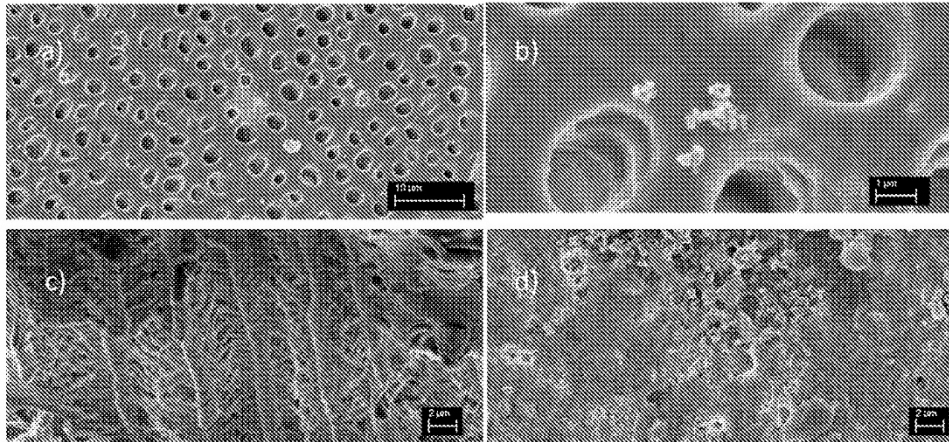


Figura 9

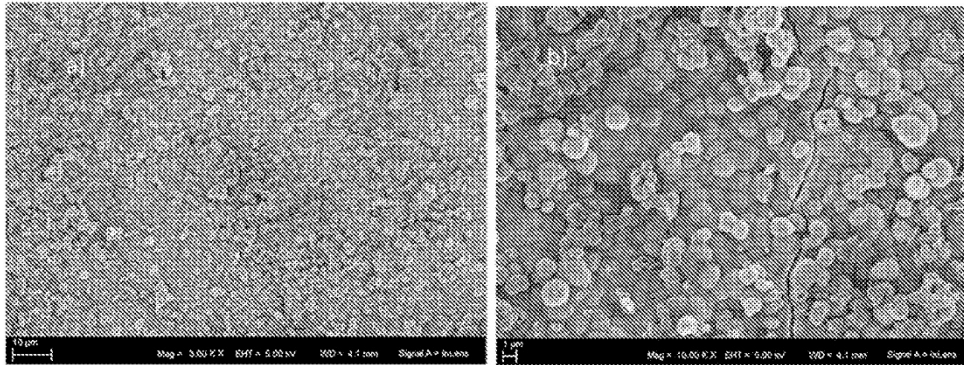


Figura 10

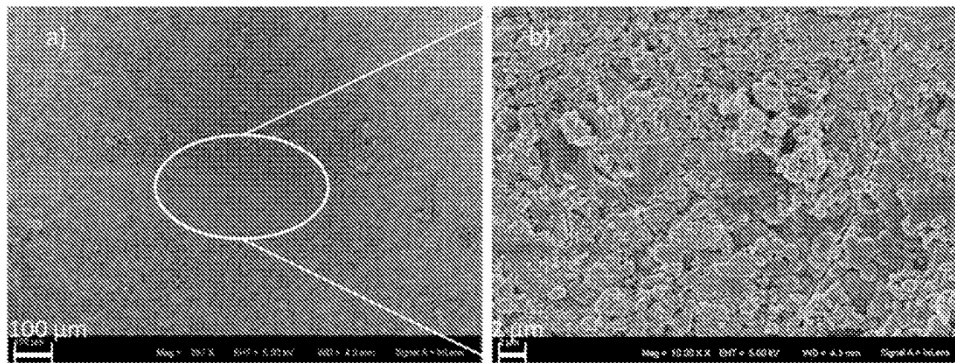


Figura 11

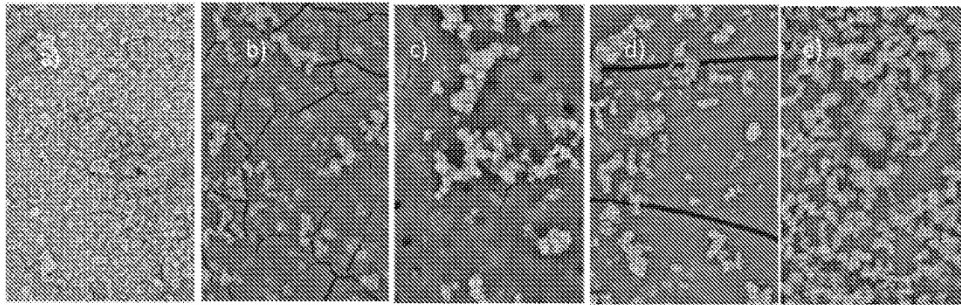


Figura 12

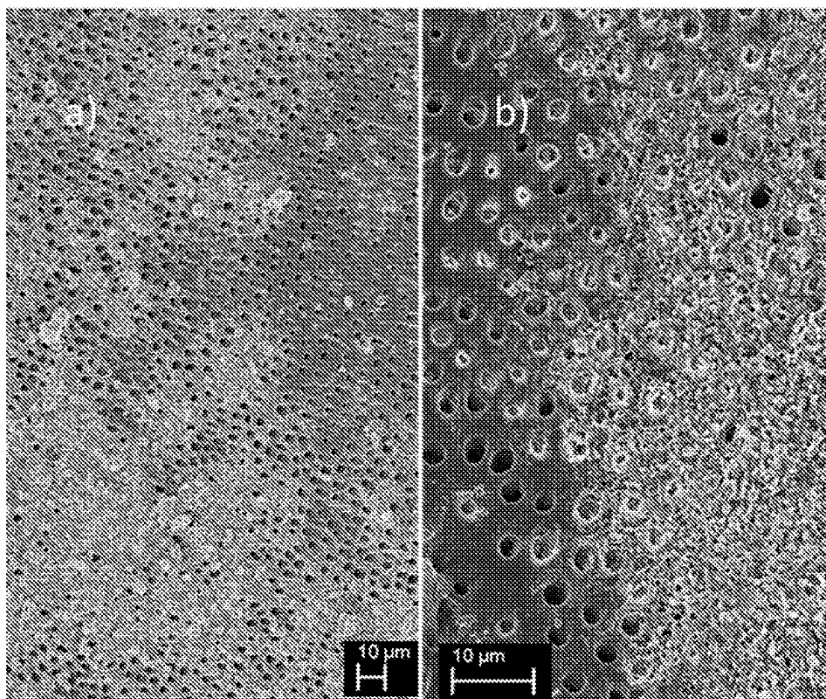


Figura 13

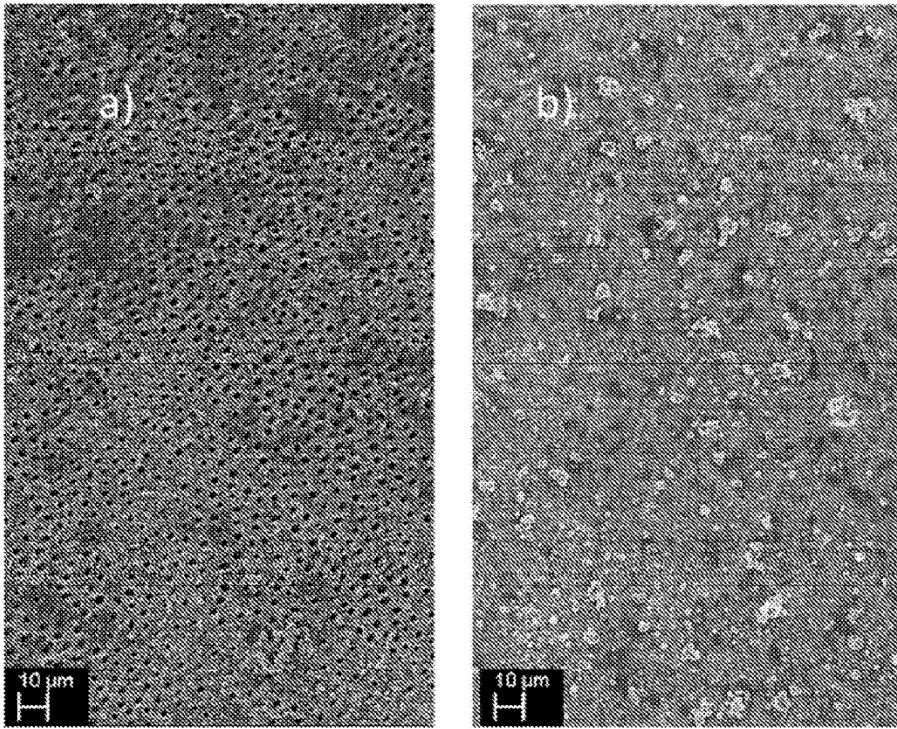


Figura 14

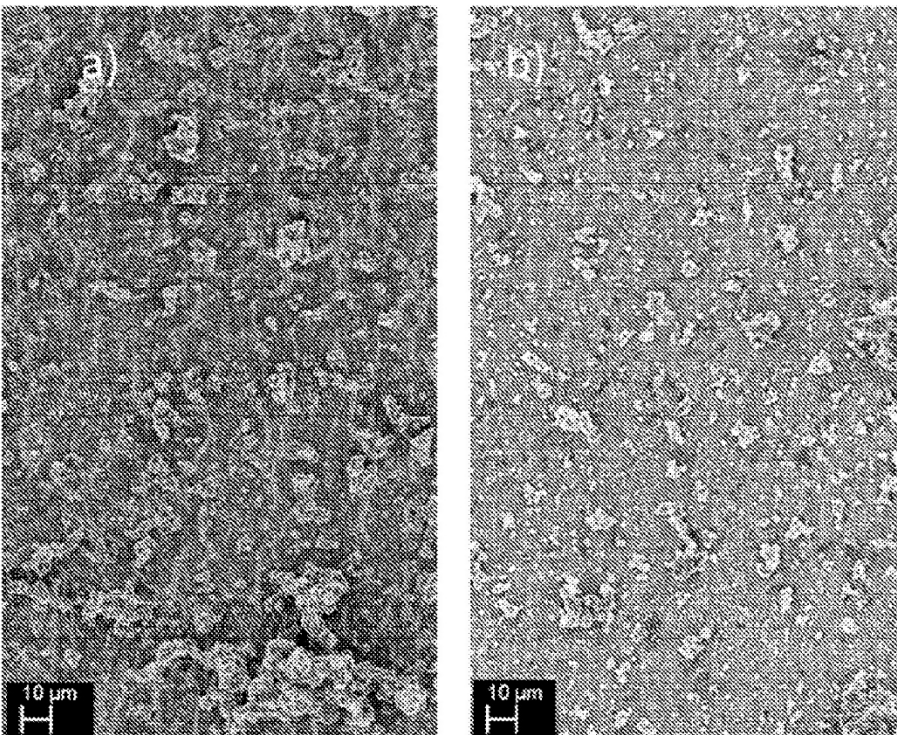


Figura 15

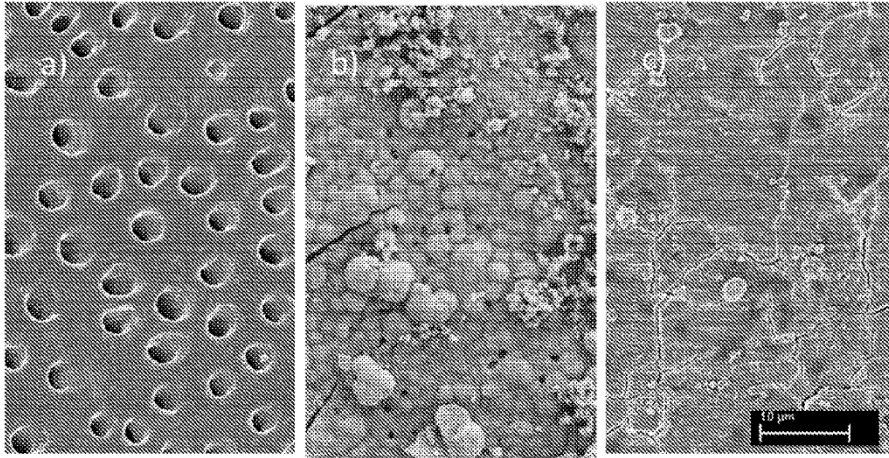


Figura 16

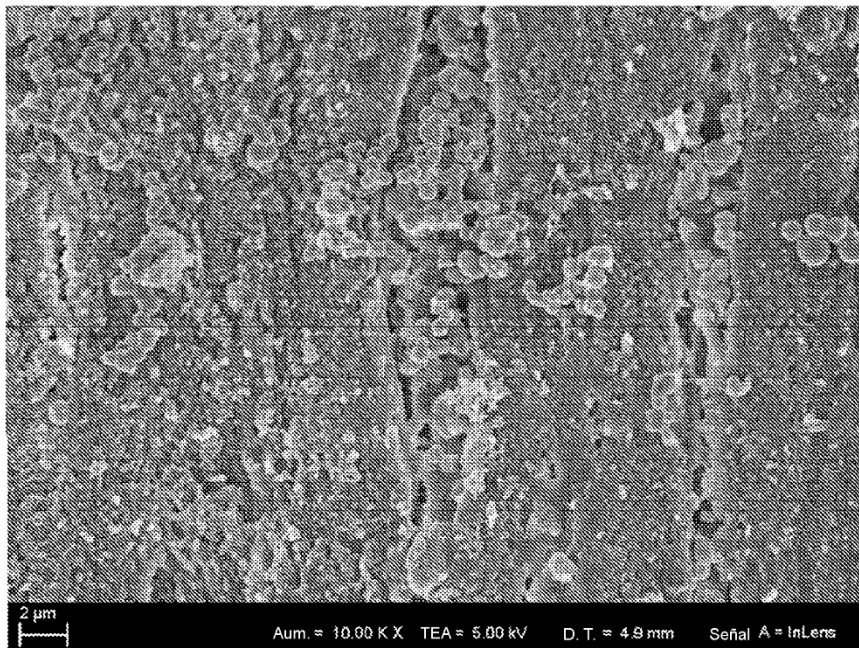


Figura 17

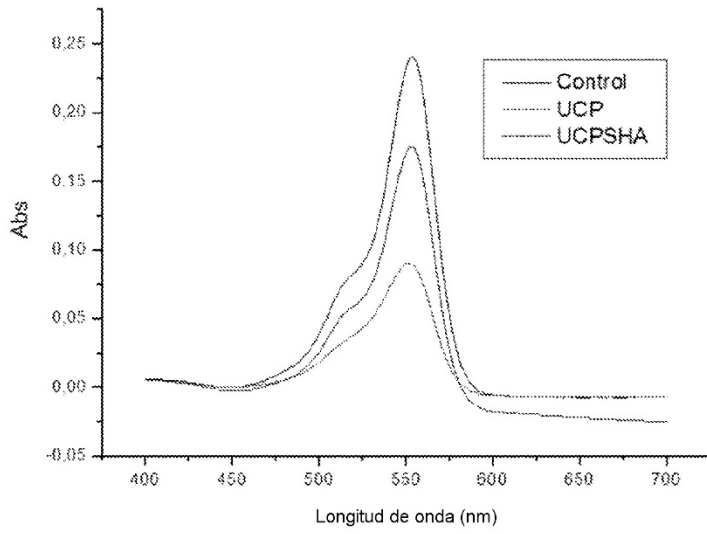


Figura 18

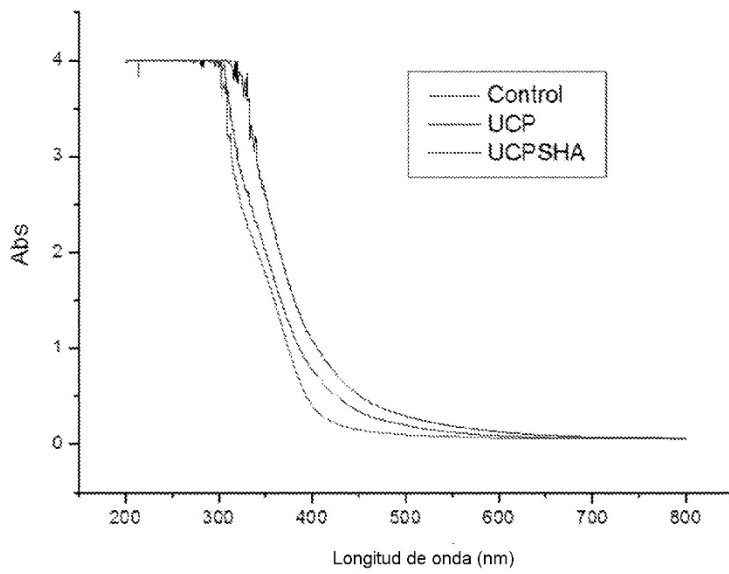


Figura 19

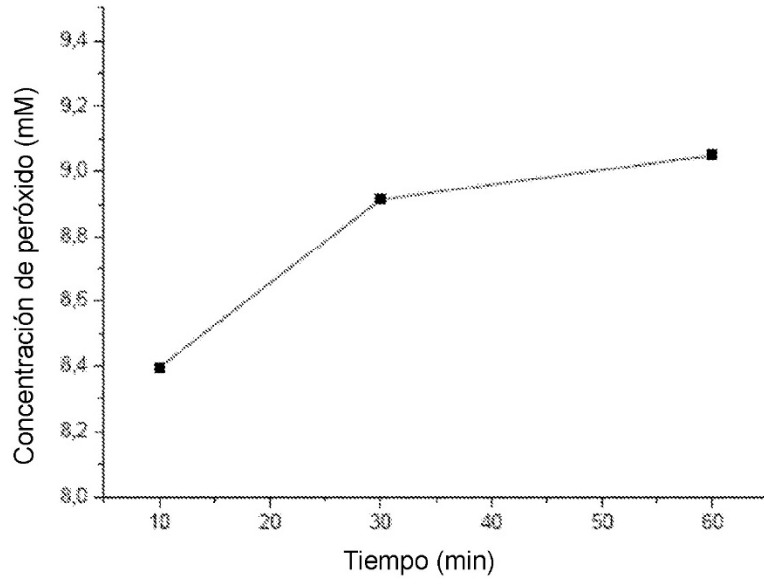


Figura 20

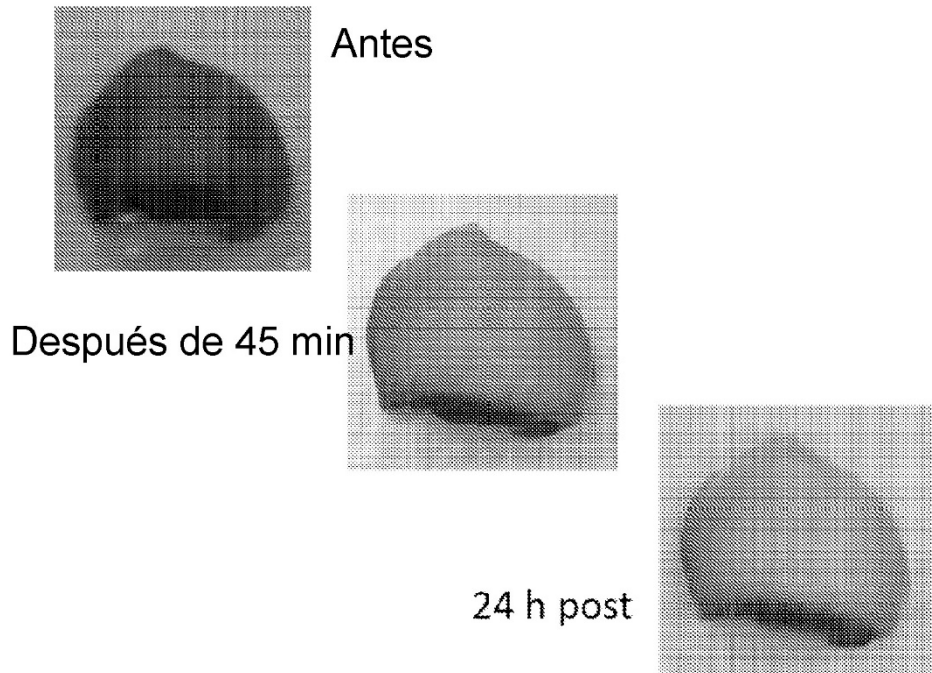


Figura 21

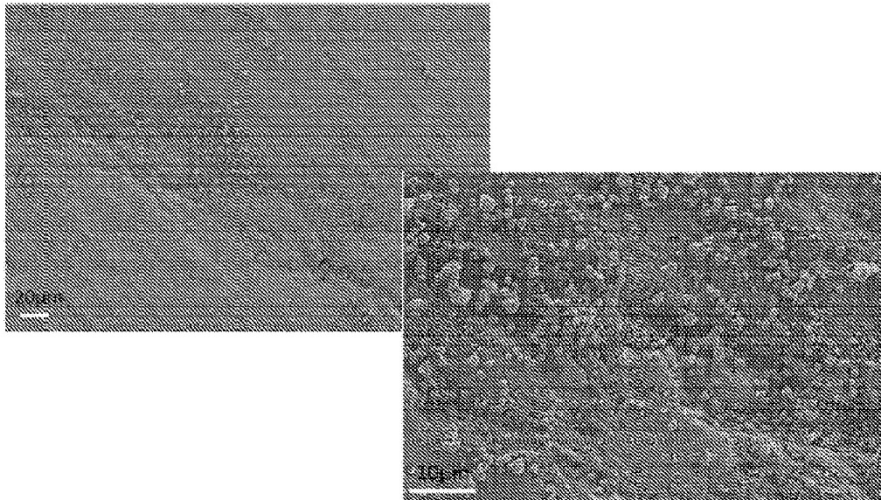


Figura 22

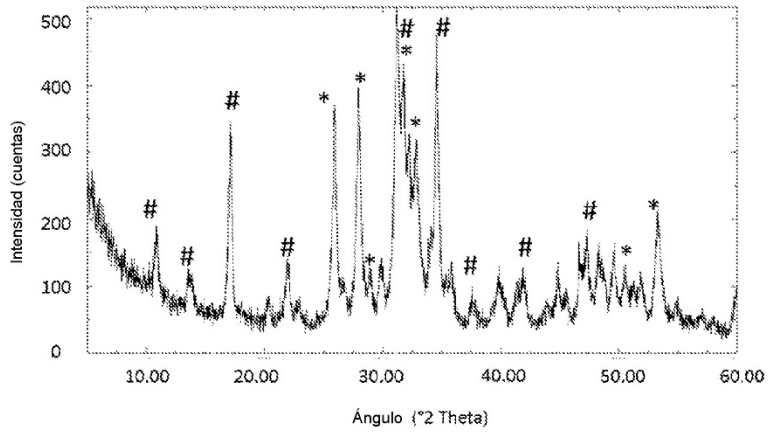


Figura 23

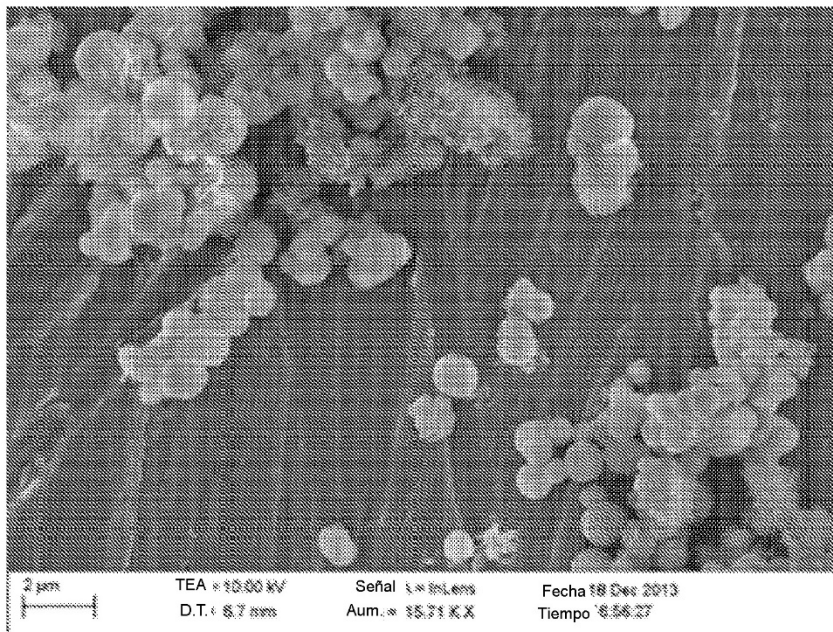


Figura 24

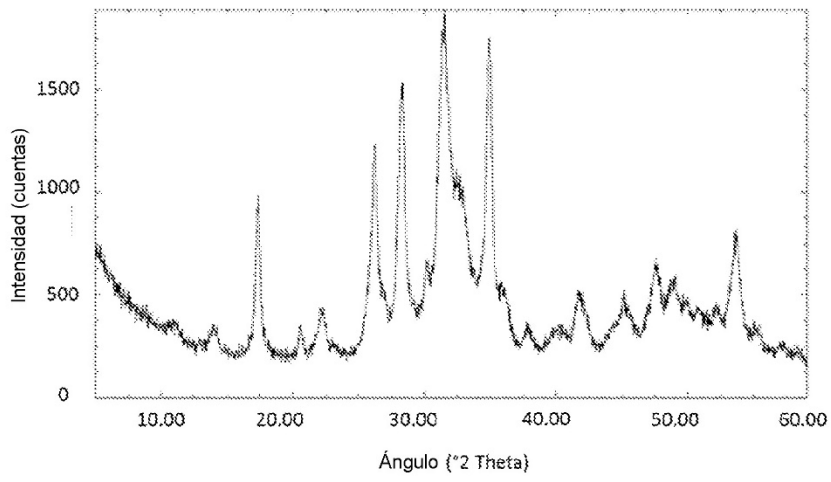


Figura 25

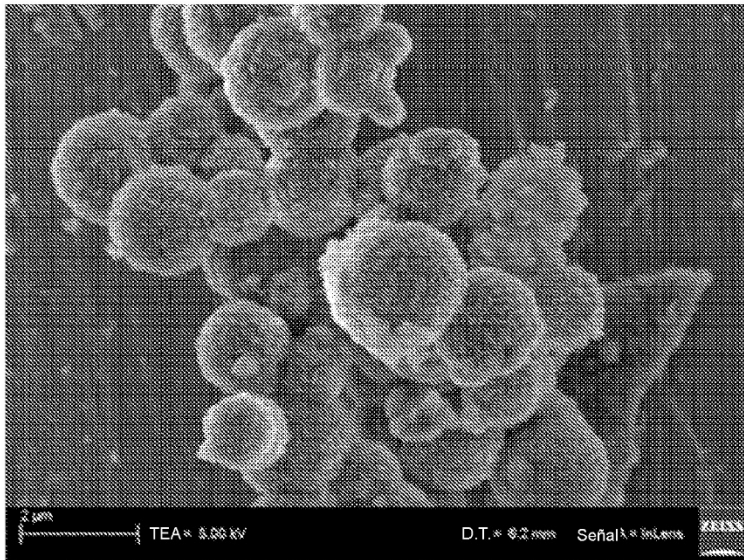


Figura 26

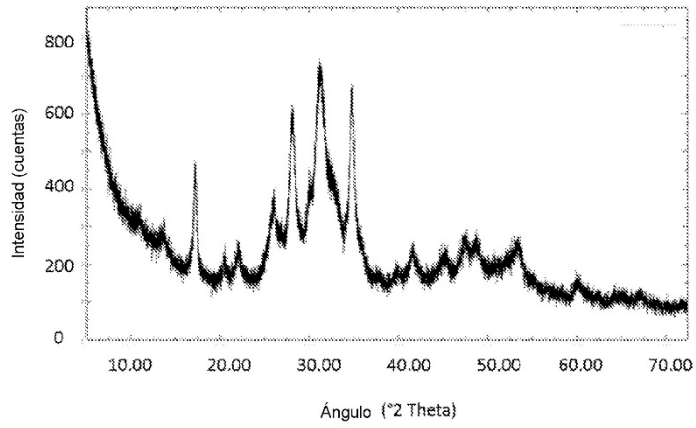


Figura 27

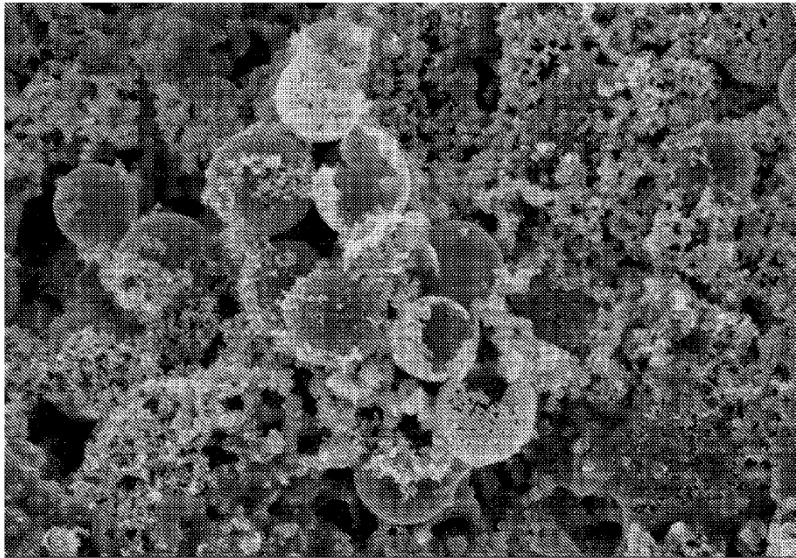


Figura 28

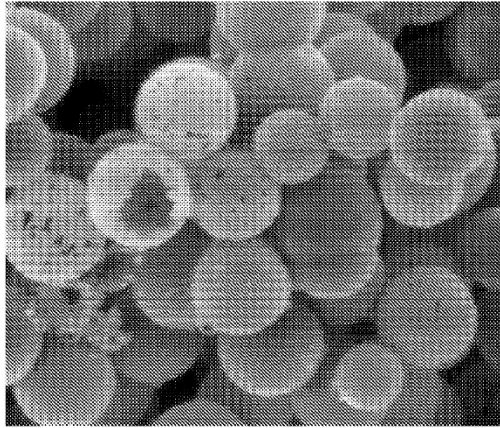
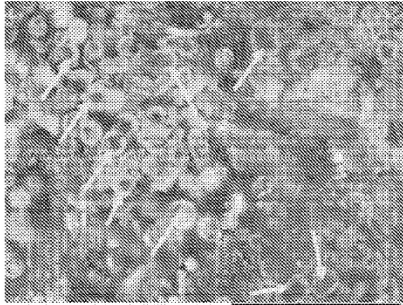
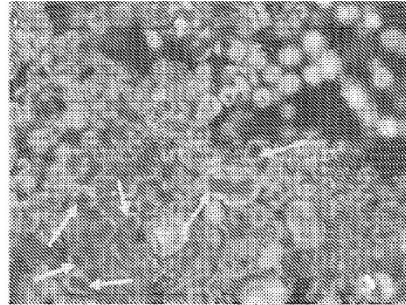


Figura 29



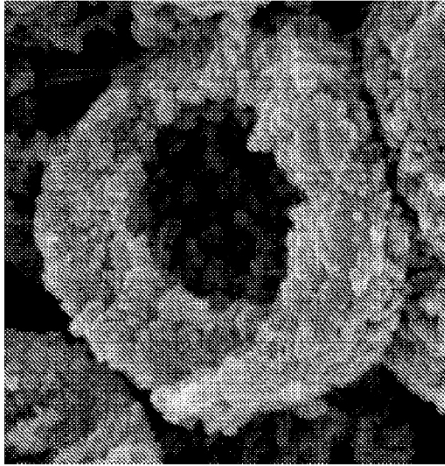
L x0.8k 10µm

A



L x0.8k 10µm

B



C

Figura 30

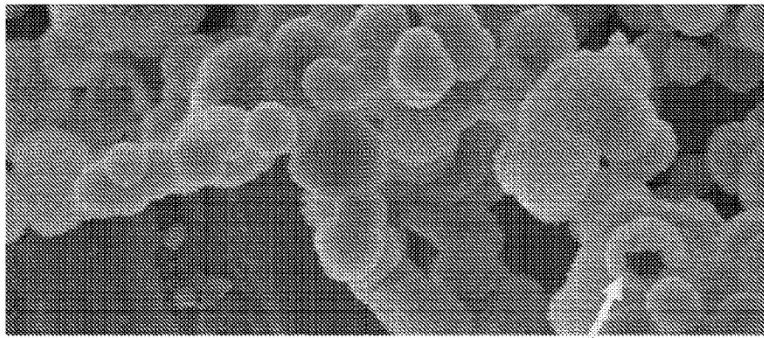


Figura 31

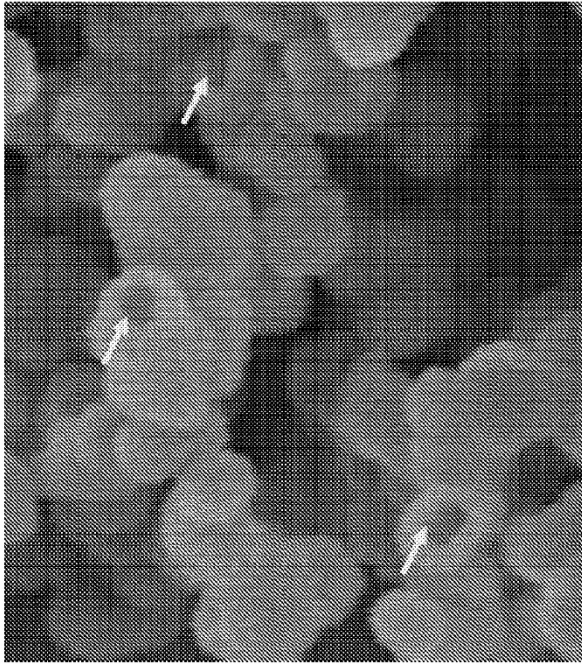


Figura 32

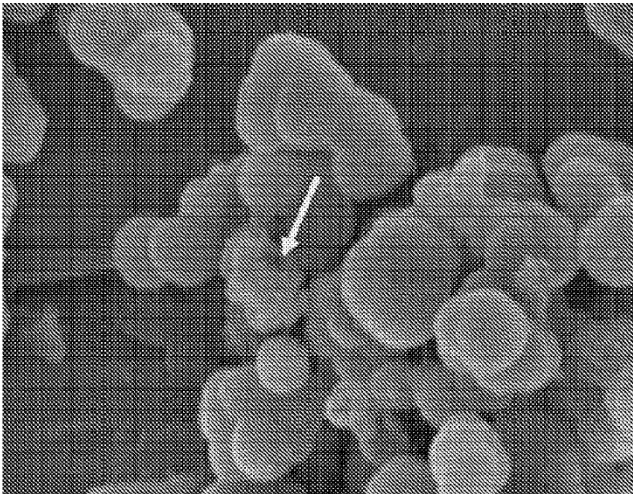


Figura 33

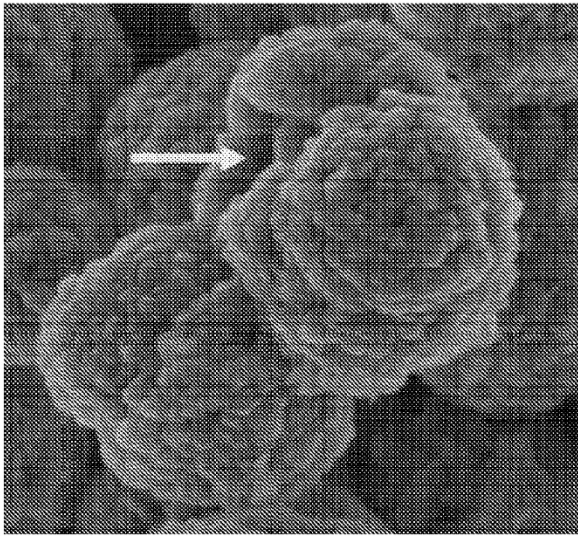


Figura 34

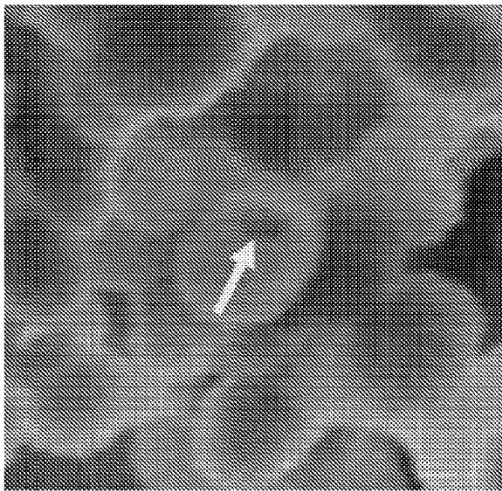


Figura 35

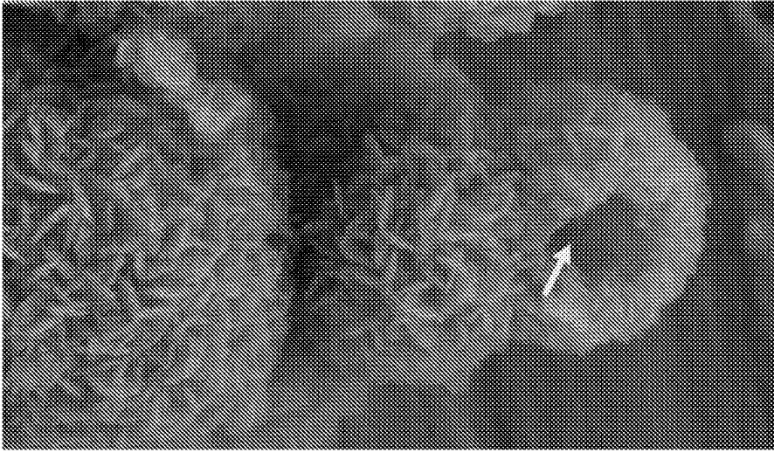


Figura 36