

324312

PATENTE DE INVENCION

324312

324312

17



## *Memoria Descriptiva*

*sobre*

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
UNA COMPOSICION ANTICARIOGENA".

*Solicitante:* THE COLONIAL SUGAR REFINING COMPANY LIMITED,  
entidad australiana, residente en: 1-7 O'Connell  
Street, SYDNEY, New South Eales, Commonwealth,  
Australia.

La presente invención se relaciona con  
composiciones de materia oralmente aceptables que  
contienen agentes carioestáticos complejos, adecua-  
dos para su aplicación a los dientes, con el fin  
de inhibir el efecto cariógeno, concretamente la

5.



producción de erosión y caries dentales.

- Mas particularmente, la invención proporciona composiciones de materia oralmente aceptables que contienen asociaciones complejas solubles, atóxicas y agradables al paladar, de fosfatos cálcicos del azúcar y fosfato cálcico inorgánico, con el fin de inhibir el efecto de los alimentos cariogénos sobre los dientes. El término "alimento cariogéno" aquí empleado significa un alimento formado por un hidrato de carbono o que lo incluye.

Algunos factores relativos al efecto cariogéno han sido generalmente reconocidos y aceptados por la profesión dental. Entre estos factores, figuran los siguientes principales:

15. 1. Bacterias que producen ácidos (por ejemplo, bacterias de la especie Lacto-bacillus, que producen ácido láctico) se encuentran presentes en la cavidad oral en grandes números cuando prevalece la caries dental.
20. 2. Las partículas de alimentos cariogénos presionadas contra las superficies dentales proporcionan un sustrato favorable para la formación de ácido en la cavidad oral.
25. 3. Los ácidos formados en la cavidad oral atacan y disuelven algunos de los constitutivos de los dientes, en particular la hidroxiapatita (fosfato cálcico que comprende la mayor parte del esmalte dental), haciendo a los dientes más susceptibles de erosión y caries.
30. El efecto cariogéno de los ácidos formados



- en la cavidad oral resulta del contacto directo y ordinariamente prolongado entre los ácidos y la superficie dental. Los técnicos en la materia no están de completo acuerdo en cuanto al exacto mecanismo del efecto cariógeno, pero es sabido que en la boca o in vitro estos ácidos causan reblandecimiento y erosión del esmalte dental, proceso destructor que es precursor de la caries dental.
- 5.
- Es sabido también que el efecto cariógeno de estos ácidos se inhibe en presencia de ciertas sustancias a las que se hace referencia aquí por "agentes cariostáticos". Algunos efectos cariostáticos que han sido reconocidos por la profesión dental son:
- 10.
1. Las soluciones que contienen ciertos fosfatos inorgánicos solubles, por ejemplo, fosfato sódico o amónico, inhiben el ataque de los ácidos.
  2. Las soluciones metaestables que contienen calcio y fosfato disueltos reendurecen el esmalte dental humano reblandecido por los ácidos; el fluoruro acelera este proceso.
- 15.
- Estos efectos cariostáticos se sabe que tienen lugar en la boca o in vitro y aunque no se conoce ciertamente el mecanismo, existe evidentemente una reacción fisicoquímica local que implica al agente cariostático y a la superficie dental. Por esta razón, puede esperarse una máxima inhibición de la caries dental cuando se introducen agentes cariostáticos en las superficies dentales simultáneamente con agentes cariógenos.
- 20.
- 25.
- 30.



- Por consiguiente, idealmente, deben incorporarse agentes cariostáticos en los alimentos cariógenos. Solo entonces pueden encontrarse presentes en el lugar adecuado y en el momento apropiado para inhibir el efecto cariógeno del modo más satisfactorio.
5. No obstante, como hay un lapso de tiempo entre la aplicación de los alimentos cariógenos a los dientes, la formación de ácidos en la cavidad oral y el comienzo del efecto cariógeno, es evidente que los agentes cariostáticos han de ser también eficaces (aunque con un beneficio inferior al máximo) cuando se administran a los dientes en dentífricos y otros vehículos no cariógenos.
- 10.

- Por una razón u otra, la mayoría (si no la totalidad) de los agentes cariostáticos hasta ahora conocidos no pueden considerarse para su incorporación en los alimentos. Así, los fluoruros ejercen unos conocidos efectos cariostáticos, pero son generalmente tóxicos y el nivel de su concentración en los alimentos ha de controlarse estrecha y cuidadosamente. La toxicidad de los fluoruros es de nuevo una razón por la cual la fluoración del agua potable, que tiene por resultado un contenido en fluoruro prácticamente infinitesimal (1 ppm), no ha tenido una aceptación general. Además, los fosfatos solubles de sodio, amonio y magnesio, entre otros, son inconvenientes debido a sus sabores muy fuertes y marcados. Como resultado, las características de adecuación al paladar son adversamente afectadas cuando estos agentes se encuentran presentes en los alimentos en concentrazo.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

324312-5-



17 MAR. 1966

- ciones cariostáticamente efectivas. De igual modo, las formas estables de fosfato cálcico, posiblemente efectivas bajo ciertas condiciones, presentan desventajas que tienden a evitar su uso satisfactorio en los alimentos: (i) tienen, como el fosfato sódico, un sabor adverso; y (ii) son solo ligeramente solubles en agua bajo condiciones fisiológicas de pH.
- 5.

- La descripción de nuestra Patente número 290.007, incluye una exposición del comportamiento cariostático de ciertos agentes, entre otros las sales cálcicas de fosfatos del azúcar, que son solubles, atóxicas y agradables al paladar y que no se caracterizan por las desventajas de los agentes cariostáticos anteriormente conocidos.
- 10.
- 15.

- Casi invariablemente, los hidratos de carbono crudos incorporan calcio y fósforo como asociación de fosfatos cálcicos orgánicos e inorgánicos. Por ejemplo, los tallos de caña de azúcar y las raíces de la remolacha azucarera contienen aproximadamente un 0,15% en peso de calcio y aproximadamente un 0,15% en peso de fósforo (porcentajes basados en el peso de la sacarosa que contienen). La mayor parte de este calcio y fósforo es soluble en agua y aproximadamente un tercio del fósforo presenta la forma de fosfatos orgánicos.
- 20.
- 25.

- Más del 95% de cada uno de los componentes de calcio y fósforo naturales son separados durante la producción del azúcar refinada. Análogamente, se pierden elevados porcentajes de calcio y fósforo durante el refinado del trigo en harina blanca. Los hi-
- 30.



dratos de carbono refinados se consideran generalmente como más cariógenos que los hidratos de carbono crudos, estando posiblemente una razón de ello relacionada con la pérdida de calcio y fósforo que tiene lugar durante el refinado.

5. Hemos observado ahora que pueden proporcionarse calcio y fosfato cariostáticos mediante una compleja asociación de fosfatos cálcicos del azúcar y de fosfato cálcico inorgánico que posean algunas propiedades marcadamente diferentes de las de los componentes individuales. Esta combinación de compuestos es soluble, atóxica y agradable al paladar y puede incorporarse en vehículos cariógenos o no cariógenos sin afectar apreciablemente al sabor u otras características del vehículo. Cuando se añade a alimentos de hidratos de carbono refinados, la combinación reintegra a esos alimentos calcio y fósforo en forma soluble e insípida, similar a aquella en que estos elementos se presentan en los hidratos de carbono crudos.

10. Las asociaciones en solución acuosa que implican especies ionizadas pueden oscilar entre la formación compleja relativamente sencilla y las interacciones iónicas más complicadas que tienen lugar en la coacervación compleja y en la floculación compleja. Estos últimos fenómenos de interacción son escasamente comprendidos hasta ahora, pero se supone que dependen en gran medida de factores tales como pH, concentraciones de las especies interactivas (tanto absolutas como relativas), concentración iónica y específica interacción.

15.

20.

25.

30.

324312-7-



- En líneas generales, la presente invención proporciona una composición de materia oralmente aceptable que comprende una cantidad cariostáticamente efectiva de un agente cariostático soluble, atóxico y agradable al paladar, en mezcla íntima con un vehículo para el mismo, como más adelante se define; dicho agente cariostático consiste en una compleja asociación de dos componentes (a) y (b), de los cuales el componente (a) consiste en uno o más fosfatos cálcicos del azúcar y el componente (b) consiste en un fosfato cálcico inorgánico, siendo tal dicha asociación que por lo menos un 2% en peso del componente (b), basado en el peso del componente (a), es soluble en agua bajo condiciones ambientes cuando el fosfato cálcico de azúcar y el fosfato cálcico inorgánico disueltos exceden de 5 partes por 100 partes de agua, en peso.

- Los vehículos utilizables en la invención, pueden ser cariógenos o no cariógenos y son seleccionados del grupo consistente en pastas dentales, polvos dentales, dentífricos líquidos, lociones bucales, preparados farmacéuticos comestibles (por ejemplo, tabletas y comprimidos profilácticos para chupar), alimentos y bebidas.

LOS AGENTES CARIOSTATICOS Y SU PREPARACION.

- Como se explicará con mayor detalle más adelante, los agentes cariostáticos complejos que constituyen el tema de la presente invención solo pueden prepararse mediante ciertos métodos cuya selección no es evidente con los existentes conocimientos respecto a sus componentes.



- Los fosfatos cálcicos del azúcar son conocidos compuestos cuya preparación ha sido descrita, entre otros, por Neuberg en la patente alemana número 247.809. A efectos de comparación con los complejos productos objeto de la presente invención, hemos
5. preparado un producto de fosfato cálcico de sacarosa mediante el método de fosforilación descrito en esta patente alemana, y haremos referencia en adelante al mismo como producto (A).
10. Aplicando técnicas convencionales, hemos observado que el análisis parcial de una carga particular de producto (A) era como sigue (porcentajes basados en el peso en seco del producto): 8,1% de calcio, 6,8% total de fósforo y 0,05% de fósforo inorgánico.
15. El producto contiene por consiguiente solo un 0,25% aproximadamente, en peso en seco, de un fosfato cálcico inorgánico. Es fácilmente soluble en agua y la solución es estable casi en todas las concentraciones.
20. Cuando se fosforilan compuestos polihidroxilos, tales como el azúcar, cualquiera o una serie de grupos hidróxilos son susceptibles de esterificarse y, como se muestra más adelante, el componente fosfato de sacarosa del producto (A) es extremadamente complejo.
25. La electroforesis zonal (papel) es una importante técnica que hemos aplicado para facilitar la identificación de los componentes del producto (A) y de los agentes cariostáticos complejos utilizables,
- 30.



de acuerdo con la presente invención. La técnica puede practicarse con una variedad de neutralizadores, valores del pH, concentraciones y gradientes de voltaje. Las relativas movilidades de los diversos componentes dependen de estos parámetros y unas condiciones típicas que hemos encontrado útiles son las siguientes:

5. Neutralizador : 5% de piridina, 0,5% de ácido acético glacial en agua, pH = 6.0
10. Papel : Whatman nº 54
- Gradiente de voltaje : 16 voltios/cm
- Tiempo para la separación : 2 a 2,½ horas

La localización de los componentes sobre el papel después de secarse se indica convenientemente aplicando un reactivo de molibdato amónico que produzca un color azul en presencia de fosfato.

Las figuras 1 y 2 de los adjuntos dibujos, ofrecen unos esquemas electroforéticos comparativos cuando se sometieron a electroforesis una serie de productos diferentes, producto (A) y algunos productos complejos (X), (Y) y (Z) descritos más adelante, en proporciones iguales (aplicándose las condiciones anteriormente especificadas). Se ve que cada producto presenta un esquema característico de bandas electroforéticas que sirve para distinguirlo de los otros productos.

Los métodos que hemos empleado para la caracterización de varias bandas han implicado análisis convencionales, cromatografía, espectrofotometría in-



5. frarroja, análisis de activación de neutrones, la determinación de pesos de fórmulas y la determinación mediante difracción por rayos X de la naturaleza de los fosfatos inorgánicos producidos cuando las sustancias son calcinadas a 800°C.

10. Por tal medio, hemos establecido que las bandas numeradas del 1 al 4 en el dibujo son representativas en todos los casos de varios componentes de fosfatos de sacarosa. Una confirmación general de este hecho es proporcionada por la elución de estas bandas a partir de la separación electroforética, seguida de una hidrólisis controlada en solución acuosa (mediante ácidos, álcalis o enzimas) para dar fosfato inorgánico libre y los azúcares libres o sus productos de hidrólisis
- 15.

20. Las detalladas caracterizaciones que hemos llevado a cabo sobre los componentes fosfáticos de la sacarosa sugieren que, para el producto particular (A), las cuatro bandas 1 a 4 parecen derivar de los siguientes tipos de fosfato de sacarosa presentes en las proporciones especificadas:

25. La banda 1 es derivada del 2% aproximadamente del peso total en seco del producto y parece consistir en aniones fosfáticos disacarósidos del tipo:



30. donde R es la molécula de sacarosa menos un grupo

324312-11 -

17



hidróxilo.

La banda 2 es derivada del 64% aproximadamente del peso total en seco del producto y parece consistir en aniones monofosfáticos de sacarosa del tipo:

5.



10.

donde R es de nuevo la molécula de sacarosa menos un grupo hidróxilo. Los aniones monofosfáticos de sacarosa parecen estar sustituidos en la posición glucosa-2 de la molécula de sacarosa.

15.

La banda 3 es derivada del 20% aproximadamente del peso total en seco del producto y parece estar constituido por una mezcla de 2 aniones fosfáticos de sacarosa, siendo uno de ellos un anión monofosfático sacarósido similar al tipo (II), siendo el otro un anión monofosfático sacarósido cíclico del tipo:

20.



donde R' es la molécula de sacarosa menos dos grupos hidróxilos.

25.

La banda 4 es derivada del 14% aproximadamente del peso total en seco del producto y parece consistir en aniones monofosfáticos de sacarosa similares al tipo (II). En este caso, el grupo fosfato parece estar sustituido en la posición fructosa-6 de la molécula de sacarosa.

30.



Se comprenderá que estas bandas no se relacionan necesariamente con compuestos puros simples. A modo de ilustración, en algunos casos pueden consistir en varios fosfatos de sacarosa isómeros. La complejidad del producto de fosforilación ha evitado una completa identificación de la estructura molecular de cada componente.

Se conocen métodos de producción de específicos fosfatos simples del azúcar, pero son susceptibles de ser prohibitivamente costosos para un uso comercial. Esto deriva del hecho de que la esterificación selectiva de azúcares es solo posible cuando se practican métodos especiales, por ejemplo, métodos que implican el uso de enzimas o la reacción de cloruros de fosforilo sustituidos, con moléculas de azúcar que incluyen grupos hidróxilos protegidos en posiciones apropiadas.

Los ortofosfatos cálcicos inorgánicos son conocidamente insolubles en grado relativo en agua o incongruentemente solubles en la misma (es decir, disolución acompañada de reacción). Un ejemplo de disolución incongruente es proporcionada por el fosfato monocálcico, que se disuelve en agua, pero luego experimenta hidrólisis formando el fosfato dicálcico, menos soluble. En general, se ha observado que un tratamiento extendido de cualquier ortofosfato cálcico con un exceso de agua conduce a la formación de una apatita insoluble.

Por otra parte, los fosfatos cálcicos del azúcar tienen conocidamente una solubilidad compara-

324312

- 13 -

17



- tivamente elevada en agua. Esta elevada solubilidad se debe probablemente a la naturaleza hidrofílica de la mitad del azúcar a la que están fijados los grupos fosfatos. En términos generales, cuanto más elevada sea la relación entre hidróxilo y fosfato en la molécula de azúcar, mayor será la solubilidad en agua de la sal. Por ejemplo, las sales cálcicas de monofosfatos de sacarosa son extremadamente solubles en agua, estando fijado evidentemente el límite de su solubilidad solo por el incremento muy grande de viscosidad que tiene lugar a elevadas concentraciones (por ejemplo, soluciones que contienen más de 250 g. aproximadamente de sal por 100 g. de agua). Las sales cálcicas de monofosfatos de glucosa son también fácilmente solubles en agua, aunque algo menos que las sales de monofosfatos de sacarosa. Sin embargo, las sales cálcicas de difosfatos de exosa, por ejemplo, 1:6-difosfato de fructosa, son considerablemente menos solubles.

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- Cuando un producto consistente esencialmente en fosfatos cálcicos de sacarosa se mezcla íntimamente mediante desmenuzamiento con un fosfato cálcico inorgánico, el material resultante muestra un comportamiento en cuanto a solubilidad en agua, que no es notablemente diferente de los comportamientos conocidos de los componentes. El componente fosfato cálcico de sacarosa se disuelve y el componente fosfato cálcico inorgánico permanece indisuelto o se disuelve inicialmente con precipitación final.

- El fosfato cálcico inorgánico puede disolverse, naturalmente, acidificando esta mezcla acuosa,



- pero hemos observado, con sorpresa, que, siempre que las concentraciones de los dos componentes entren dentro de los límites anteriormente definidos, una cuidadosa neutralización de la mezcla acidificada no
5. tiene por resultado la precipitación de fosfato cálcico inorgánico. Hemos observado también que deja de producirse la precipitación aun cuando el pH sea superior a 7. A concentraciones de fosfatos cálcicos de sacarosa que excedan del 5% aproximadamente en peso
10. de agua, y a concentraciones de fosfato cálcico inorgánico del orden del 2 al 25% aproximadamente en peso, basado en el peso de los fosfatos cálcicos de sacarosa, estas soluciones neutralizadas son estables durante prolongados períodos. Este resultado es inesperado,
15. puesto que es sabido que el fosfato cálcico inorgánico precipita en soluciones neutras y alcalinas.

- La dilución de la solución puede efectuar una lenta precipitación de fosfato cálcico inorgánico asociado a algunos fosfatos cálcicos de sacarosa. El
20. material precipitado está altamente dispersado y es esencialmente amorfo; según sean los factores de concentración, puede formar un gel o una solución turbia y viscosa. La reconcentración de la solución redisuelve al precipitado.

25. La solución neutralizada antes descrita contiene un agente cariostático utilizable, de acuerdo con la invención, concretamente una asociación compleja de fosfatos cálcicos de sacarosa y fosfato cálcico inorgánico normalmente insoluble en agua. Pueden prepararse de manera análoga soluciones neutralizadas
- 30.



que comprendan asociaciones complejas de fosfato cálcico inorgánico y otros fosfatos cálcicos de azúcar (por ejemplo, fosfatos cálcicos de glucosa).

- Así, en general, hemos observado que las
5. definidas asociaciones complejas pueden formarse mediante un método, al que aquí se hace referencia por método de acidificación, que incluye la operación de añadir una base apropiada a una solución acuosa acidificada, que comprende un fosfato de azúcar y un
10. anión fosfato inorgánico. El catión cálcico puede ser proporcionado por la base o por la solución acidificada.

- La evidencia indica que la naturaleza de esta compleja asociación es tal que el componente fosfato inorgánico es más soluble en agua a elevadas concentraciones del componente fosfato de azúcar, que a bajas concentraciones. Estudios comparativos indican también que el componente inorgánico es más soluble en presencia de algunos fosfatos cálcicos de azúcar (por ejemplo, cuando el azúcar es sacarosa), que en presencia
15. de un peso igual de algunos otros fosfatos cálcicos de azúcar (por ejemplo, cuando el azúcar es glucosa).
- 20.

- Existen razones por las cuales, en la definición dada de agentes carioestáticos utilizables, de acuerdo con la invención, la solubilidad del componente (b) ha estado relacionada por lo menos con el caso en que el fosfato disuelto total excede de 5 partes por 100 partes de agua en peso. Según sea la naturaleza del fosfato de azúcar o mezcla de tales fosfatos,
- 25.
30. solo algunas de las asociaciones complejas se caracte-



- rizan porque por lo menos un 2% en peso de componente (b) basado en el peso del componente (a) es soluble en agua bajo condiciones ambientes cuando el contenido total de fosfato disuelto de la solución no excede de 5 partes por 100 partes de agua en peso; sin embargo, todas las asociaciones complejas satisfacen la condición definida.
- 5.

- En general, no puede asignarse ningún límite superior definido a la proporción en peso de componente (b) que es soluble en agua bajo condiciones ambiente cuando el total de fosfato cálcico de azúcar disuelto y de fosfato cálcico inorgánico también disuelto excede de 5 partes por 100 partes de agua, en peso; ordinariamente, la proporción de componente disuelto (b) no excede de 25% en peso, basado en el peso de componente disuelto (a). El comportamiento en cuanto a solubilidad, dependiente de la concentración, de las definidas asociaciones complejas implica evidentemente una compleja interacción entre especies iónicas.
- 10.
- 15.

20. Conviene destacar que estas asociaciones complejas definidas no pueden producirse por algunos métodos (por ejemplo, reacciones de doble descomposición en solución) que en otro caso aparecerían como favorecidos por el existente conocimiento de las propiedades individuales de los componentes. Así, la precipitación de fosfato cálcico inorgánico no puede evitarse ( en solución alcalina) disolviendo en agua un fosfato de azúcar y añadiendo simultáneamente a gotas a la misma, con vigorosa agitación, soluciones acuosas separadas que comprenden los siguientes ingredientes: (i) un
- 25.
- 30.



- fosfato inorgánico soluble; y (ii) una sal de calcio que no sea el fosfato inorgánico soluble. De igual modo, no puede evitarse la precipitación de fosfato cálcico inorgánico (en solución alcalina) disolviendo en agua el fosfato de azúcar de un catión cuyo fosfato inorgánico es normalmente soluble en agua (por ejemplo, sodio, potasio, amonio), junto con el correspondiente fosfato inorgánico soluble, y añadiendo a gotas y con vigorosa agitación una solución acuosa que
5. comprenda una sal de calcio que no sea el fosfato inorgánico y soluble.
- 10.

- En un método variante respecto al método de acidificación, hemos observado que las asociaciones complejas definidas pueden formarse fosforilando un azúcar bajo adecuadas condiciones en presencia de una adecuada base cálcica. Un método conveniente y económico incluye las operaciones de mezclar un azúcar con agua y un oxi-compuesto cálcico inorgánico seleccionado del grupo consistente en óxido cálcico, hidróxido cálcico y carbonato cálcico, fosforilar la mezcla a
15. baja temperatura con oxiclорuro de fósforo y recuperar la definida asociación compleja de la mezcla de reacción, caracterizándose dicho método porque el azúcar, el oxi-compuesto cálcico inorgánico y el oxiclорuro de fósforo se emplean respectivamente en proporciones aproximadas molares de 1:2,5:1.
- 20.
- 25.

- Cuando se fosforilan azúcares, de acuerdo con este último método, hemos observado que la proporción de fosfato inorgánico en el producto puede controlarse durante la fabricación mediante manipulación de
- 30.



- factores, tales como concentraciones y ritmos de adición de reactivos, temperatura de reacción, grado de agitación y método de recuperación del producto. Por ejemplo, en la fosforilación de sacarosa en solución acuosa y en presencia de cal mediante oxiclورو de fósforo disuelto en tricloroetileno, el control de las variables del siguiente modo conduce a un incremento en la proporción de fosfato inorgánico en el producto:
5. 1. Incremento de concentración de oxiclورو de fósforo en tricloroetileno.
  10. 2. Incrementado ritmo de adición de oxiclورو de fósforo en tricloroetileno durante la reacción.
  3. Incremento de la temperatura de reacción entre 0 y 25°C.
  15. 4. Disminución en el grado de agitación durante la reacción.

- Seguidamente ofrecemos ejemplos específicos de la preparación de acuerdo con este método de 3 productos, a los que se hace referencia aquí por (X) (Y) y (Z), que comprenden asociaciones complejas de fosfatos cálcicos de azúcar y fosfato cálcico inorgánico utilizables como agentes cariostáticos, de acuerdo con la presente invención. Como se verá por las preparaciones de (X) e (Y), la proporción de fosfato inorgánico en el producto puede alterarse también variando el método de recuperación a partir de la mezcla de reacción.
- 20.
  - 25.

PRODUCTO (X)

30. Se mezcló una solución de 127 kg de sacarosa en 63,5 litros de agua con 295 litros de agua y 68 kg.



- de cal apagada en un recipiente de reacción. Se agregó agua adicional para ajustar el volumen en 591 litros. La solución fué enfriada a 5°C y mantenida a esta temperatura durante 8 horas, durante cuyo período se añadieron gradualmente y con vigorosa agitación
5. 54,5 kg. de oxícloruro de fósforo disueltos en 54,5 kg de tricloroetileno. Al completarse la reacción, la mezcla fué centrifugada para separar los sólidos suspendidos y tricloroetileno, bombeándose luego a un
10. recipiente forrado de vidrio, donde se añadieron con agitación 2.000 litros de alcohol absoluto desnaturizado para precipitar un producto crudo que comprendía una compleja asociación de fosfatos cálcicos de sacarosa y fosfato cálcico inorgánico. Este precipitado fué separado y lixiviado con cuatro volúmenes
15. separados de etanol al 80% antes de recogerse en una centrifugadora, secándose en un polvo blanco fino, que constituía el producto final.

- Aplicando técnicas convencionales, hemos observado que el análisis parcial de una particular carga de producto (X) fué como sigue (porcentajes basados en el peso en seco del producto): 12,5% de calcio, 9,3% total de fósforo, 2,8% de fósforo inorgánico, 11,0% de pérdida de peso al secar y 63,0% de pérdida de peso
20. al quemarse.
- 25.

- El producto es una asociación compleja de fosfatos cálcicos de sacarosa y fosfato cálcico inorgánico solubilizado, junto con constitutivos menores característicos de la reacción (por ejemplo, cantidades ínfimas de cloruro cálcico).
- 30.



- Este producto se ha demostrado (por procedimientos anteriormente indicados) que consiste esencialmente en los siguientes componentes y en las proporciones aproximadas que se indican (porcentajes en peso basados en el peso en seco del producto):
5. 85% de sales cálcicas esencialmente amorfas de varios fosfatos de sacarosa, 15% de fosfato cálcico existente en estado sólido esencialmente como un ortofosfato tricálcico amorfo, cantidades ínfimas de sacarosa libre y cloruro cálcico.
- 10.

- Con referencia a las figuras 1 o 2, se ve que el producto (X) se distingue por 5 bandas electroforéticas. De éstas, la banda 5 es la de más rápido desplazamiento y corresponde al fosfato inorgánico. La evidencia indica que las restantes bandas 1 a 4 están compuestas respectivamente por los tipos de aniones fosfatos de sacarosa anteriormente descritos y derivan de los siguientes porcentajes del peso total en seco del producto: Banda 1, aproximadamente 5%; banda 15. 2, aproximadamente 35%; banda 3, aproximadamente 10%; 20. y banda 4, aproximadamente 35%.

- El producto es fácilmente soluble en agua y pueden prepararse soluciones viscosas estables que contengan hasta un 70% en peso de sólidos disueltos.
25. Estas soluciones contienen aproximadamente un 19% en peso de fosfato cálcico inorgánico disuelto (basado en el peso de los fosfatos cálcicos de sacarosa presentes) y tienen unos valores de pH superiores a 7.

- Si las soluciones son diluídas con agua aproximadamente a menos de 10 partes de fosfatos totales
- 30.



- disueltos por 100 partes de agua en peso, pueden precipitar lentamente materia insoluble consistente en fosfato cálcico inorgánico asociado a algunos fosfatos cálcicos de sacarosa. La forma y composición del material precipitado, el grado de precipitación y el ritmo de esta última dependen, todos ellos, entre otras cosas, de la concentración de la solución.
5. PRODUCTO (Y).
10. Este producto se preparó mediante una modificación del procedimiento de fosforilación descrito para el producto (X). En lugar de precipitar el producto de reacción después de haber sido centrifugada la mezcla de reacción, se añadió una cantidad
15. de fosfato hidrógeno disódico equivalente al cloruro libre que permanecía en la mezcla de reacción. La solución resultante fué luego evaporada hasta su secamiento.
20. Aplicando técnicas convencionales, hemos observado que el análisis parcial de una carga particular de producto (Y) era como sigue (porcentajes basados en el peso en seco del producto): 10,5% de calcio, 8,6% total de fósforo y 5,7% de fósforo inorgánico.
25. El producto (Y) se ha demostrado (mediante procedimientos anteriormente indicados) que consiste esencialmente en los siguientes componentes en las aproximadas proporciones señaladas (porcentajes en peso basados en el peso en seco del producto): 35% de
30. fosfatos cálcicos de sacarosa; 29% de fosfato tricál-



cico, 17% de sacarosa libre y 19% de cloruro sódico.

Aproximadamente un 57% de este producto es soluble en agua en una relación entre total de sólidos y agua de 1 a 5 en peso. Las dos fases tienen las siguientes composiciones aproximadas:

	<u>% soluble</u>	<u>% insoluble</u>
5. Fosfatos cálcicos de sacarosa	18,9	15,7
Fosfato tricálcico	1,5	27,3
Sacarosa libre	17,4	-
10. Cloruro sódico	<u>19,2</u>	<u>-</u>
TOTAL	57,-	43,-

Así, un 8% aproximadamente de fosfato tricálcico, basado en el peso de fosfatos cálcicos solubles de sacarosa, es soluble en agua a una concentración del 4% aproximadamente en peso de fosfatos de sacarosa e inorgánicos solubles totales.

15. Con referencia a la figura 1, se ve que el producto (Y) se distingue esencialmente por 5 bandas electroforéticas, 1 a 5. Estas muestran un análisis similar a las bandas electroforéticas 1 a 5 del producto (X). En el dibujo del producto (Y), la banda débil situada por debajo de la banda 1 corresponde a sacarosa libre.

PRODUCTO (Z).

25. Se disolvieron 90 g de glucosa en 1,5 litros de agua y se añadieron a la solución 92,5 g de hidróxido cálcico. Luego se enfrió la mezcla a 0°C y se mantuvo a esta temperatura durante una adición gradual a la misma, con vigorosa agitación, de 46 ml de oxi-cloruro de fósforo disueltos en 75 ml de tri-

30.

324312



- cloroetileno. Luego se agitó la mezcla de reacción durante una hora antes de centrifugarse para separar todo material sin disolver. El líquido resultante fue concentrado luego aproximadamente a un 40% de sólidos y el producto de la reacción fue precipitado mediante la adición de etanol a una concentración del 90% aproximadamente en peso, basado en el peso de líquido. El producto fue aislado, redisolto y precipitado 4 veces bajo condiciones similares para separar impurezas solubles (por ejemplo, cloruro cálcico).
- 5.
- 10.
- Aplicando técnicas convencionales, hemos observado que el análisis parcial de una carga particular de producto (Z) era como sigue (porcentajes basados en el peso en seco del producto): 10,7% de calcio, 11,5% de total de fósforo y 1,32% de fósforo inorgánico.
- 15.
- El producto comprende esencialmente una compleja asociación de fosfatos cálcicos de glucosa y fosfato cálcico inorgánico solubilizado.
- 20.
- Esta asociación se ha demostrado (mediante procedimientos anteriormente señalados) que consiste esencialmente en los siguientes componentes en las proporciones aproximadas que se indican (porcentajes basados en el peso en seco del producto): 90% de sales cálcicas esencialmente amorfas de varios fosfatos de glucosa y 7% de fosfato cálcico inorgánico existente en estado sólido esencialmente como ortofosfato tricálcico amorfo.
- 25.
- La figura 2 de los adjuntos dibujos ofrece unos esquemas electroforéticos comparativos de los
- 30.



productos (X) y (Z). Los esquemas son diferentes, pero ambos muestran la misma banda de más rápido desplazamiento de fosfato inorgánico, identificada como banda 4' para (Z).

5. En el caso del producto (Z), mediante el uso de las técnicas anteriormente mencionadas en relación con los fosfatos de sacarosa, las restantes bandas 1' a 3' puede demostrarse que corresponden a componentes de fosfatos de glucosa. La evidencia indica que el grupo mayor de fosfatos de glucosa presentes en el producto (y correspondiente a la banda 2') está compuesto de monofosfatos de glucosa.

10. El producto (Z) se disuelve por completo en agua, siempre que la resultante solución esté suficientemente concentrada (por ejemplo, un 50% en peso de total de sólidos). La solución contiene aproximadamente un 8% de componente fosfato cálcico inorgánico, basado en el peso de fosfatos cálcicos de glucosa presentes y tiene un pH de 7 aproximadamente. Cuando la solución se diluye a 1 parte aproximadamente de fosfatos disueltos totales por 100 partes de agua en peso, se torna rápidamente turbia debido a la precipitación de material insoluble finamente disperso.

15. En las preparaciones de los agentes carios-táticos anteriormente descritas, el componente fosfato de azúcar ha sido derivado de glucosa o sacarosa. Sin embargo, se comprenderá que pueden emplearse métodos exactamente comparables para preparar agentes carios-táticos que comprendan fosfatos cálcicos de azúcar derivados de otros azúcares, por ejemplo, arabinosa,
- 20.
- 25.
- 30.

324312

- 25 -



ribosa, xilosa, fructosa, galactosa, lactosa, maltosa, rafinosa o cualesquiera mezclas de ellas.

EVIDENCIA DEL EFECTO CARIOSTATICO.

5. En experimentos que condujeron a la presente invención, se ha efectuado un programa completo de investigación para observar el comportamiento cariostático de (entre otros) los fosfatos cálcicos de azúcar y asociaciones complejas de tales fosfatos y fosfato cálcico inorgánico.
10. Este programa ha incluido experimentos para determinar el efecto de estos agentes sobre (i) la solubilidad y ritmo de disolución de hidroxapatita y el esmalte dental, (ii) el reblandecimiento y reendurecimiento del esmalte dental y (iii) la aparición de caries dentales en ratas, primeramente cuando los agentes fueron aplicados a los dientes en una pasta dental, y en segundo lugar cuando tales agentes se administraron en alimentos.
15. Algunos de los resultados obtenidos de estos experimentos de laboratorio se indican más adelante.
20. El efecto cariígeno implica finalmente la descalcificación del esmalte dental por disolución de la hidroxapatita en la superficie dental. Así, todo compuesto del que pueda demostrarse que inhibe este proceso de disolución podría demostrarse igualmente que posee una actividad cariostática profiláctica.
25. EJEMPLO 1 -
30. Se investigó la disolución de pastillas de hidroxapatita en una solución a un pH de 4,0 (neutralizador de acetato potásico) bajo condiciones agi-

324312



tadas, tanto en presencia como en ausencia de varios aniones fosfatos de azúcar. Los fosfatos potásicos de azúcar libres de fosfato inorgánico se emplearon en todos los casos, de manera que pudiese observarse el verdadero efecto del anión aparte de la inhibición de disolución que es sabido producen los iones cálcicos y fosfáticos.

La presencia de estos diversos fosfatos potásicos de azúcar en la solución redujo el ritmo de disolución de la hidroxiapatita en los respectivos factores que se indican en la tabla 1.

TABLA 1

	⌘ A d i t i v o	Factor
15.	Ninguno	1.00
	6-fosfato glucósico dipotásico	1.75
	1-fosfato glucósico dipotásico	1.75
	1:6-difosfato tetrapotásico de fructosa	2.00
20.	Fosfato dipotásico de sacarosa	2.54

⌘ presente en una concentración de  $1,0 \times 10^{-2}$  molar.

El comienzo de la caries dental es indicado por una descalcificación subsuperficial del esmalte. Esta descalcificación reduce la dureza de la superficie dental, medida mediante ensayos convencionales de dureza (por ejemplo, la técnica Knoop). Así, todo compuesto del que pueda demostrarse que deposita un material en un esmalte reblandecido y descalcificado, reendureciendo así a tal esmalte, podría poseer muy bien una actividad cariostática, tanto profiláctica, como

324312

17



curativa.

EJEMPLO 2 -

5. El producto (X), al incorporarse en una concentración del 0,5% en peso en un medio acuoso de ensayo que comprende ácido láctico, resultó inhibir notablemente el reblandecimiento del esmalte dental pulimentado a un pH tan bajo como de 3,8.

EJEMPLO 3 -

10. Al sumergirse esmalte dental pulimentado en una solución a un pH de 4,5 (neutralizador de acetato potásico) durante 6 horas, se observó que se producía un reblandecimiento en la medida de 140 unidades KHN (número de dureza Knoop). En soluciones similares que comprendían un 0,05% y un 0,5% en peso de producto
15. (X), los correspondientes grados de reblandecimiento al cabo de 6 horas, fueron de 52 unidades KHN y 20 unidades KHN, respectivamente.

EJEMPLO 4 -

20. Se reblandecieron en una operación preliminar piezas de esmalte dental pulimentado sumergiéndolas en una solución a un pH de 4,5 (neutralizador de acetato potásico), sumergiéndose luego en suspensiones que comprendían dispersiones de una pasta dental convencional en agua, incorporando una variedad de
25. aditivos (factor de dispersión: 1 g de pasta dental en 5 ml de agua).

30. La pasta dental comprendía los siguientes componentes (partes en peso): 40 de fosfato cálcico dibásico, 16 de glicerol, 10 de jarabe de sorbitol, 1,0 de goma de tragacanto, 0,1 de sacarina (soluble),



1,0 de sulfato lauril-sódico y 0,1 de parahidroxibenzoato metílico, y agua hasta formar 100 partes en peso.

5. La tabla 2 indica la naturaleza del aditivo, la dureza después del reblandecimiento de las respectivas piezas de esmalte, el grado de este reblandecimiento preliminar y el grado de reendurecimiento después de la inmersión en la suspensión. Las cifras sobre dureza a lo largo de esta descripción se indican en unidades KHN.

10. TABLA 2 -

	Aditivo *	Dureza des- pues del reblan- decimiento.	Disminu- ción de dureza.	Evaluación del incre- mento de dureza.
15.	Ninguno	206	133	+2 a +7
	10% de nitrato cálcico	201	121	-1 a +6
	10% de fosfato hidró- geno disódico	188	129	+3 a +6
	10% de fosfatos dipo- tásicos de sacarosa	183	112	+2 a +6
	10% de fosfatos cálcic- os de sacarosa	199	127	+9 a +20
	5% de producto (X)	219	128	+9 a +15
	10% de producto (X)	213	126	+16 a +26
	20% de producto(X)	214	121	+28 a +35
	20% de producto (Y)	183	150	+15 a +32

\* La concentración de aditivo se expresa como porcentaje en peso de la pasta dental.

EJEMPLO 5 -

30. Se trataron piezas de esmalte dental pulimen-

324312



tado como en el ejemplo 4 y el grado de reendurecimiento fué determinado para 3 concentraciones diferentes de un aditivo consistente en el producto (X),

5. La tabla 3 indica las concentraciones del aditivo en las 3 suspensiones (i), (ii) y (iii), la dureza después del reblandecimiento de las respectivas piezas de esmalte y el grado de este reblandecimiento preliminar.

TABLA 3 -

10.

Producto (X), concentración en suspensión. †	Dureza después del reblandecimiento	Disminución de dureza.
(i) 5%	213	140
(ii) 10%	235	100
(iii) 20%	215	130

† la concentración del producto (X) se expresa como porcentaje en peso de la pasta dental.

20.

La tabla 4 indica el grado de reendurecimiento que tuvo lugar después de diferentes períodos de inmersión en las respectivas suspensiones. Se observó que se conseguían notables grados de reendurecimiento en todos los casos en cortos períodos de tiempo.

25.

TABLA 4 -

Suspensión	Incremento de dureza durante el intervalo de tiempo (minutos)										
	1	2	3	4	5	6	8	9	10	12	15
(i)	-	-	8	-	-	13	-	11	-	14	12
(ii)	-	6	-	13	-	16	22	-	19	-	21
(iii)	8	12	28	34	35	-	-	-	-	-	35

324312<sup>-30-</sup>



EJEMPLO 6 -

Al sumergirse esmalte dental pulimentado, que había sido reblandecido en una operación preliminar sumergiéndolo en una solución a un pH de 4,5 (neutralizador de acetato potásico), en soluciones acuosas que comprendían el producto (X) o el producto (Z) a diferentes concentraciones del orden del 1 al 20% en peso, se observó que aquél se reendurecía en todos los casos. La tabla 5 indica la naturaleza del aditivo, la dureza después del reblandecimiento de las respectivas piezas de esmalte, el grado de este reblandecimiento preliminar y el grado del subsiguiente reendurecimiento.

TABLA 5 -

Aditivo.	Dureza después del reblandecimiento.	Disminución de dureza.	Evaluación del incremento de dureza.
<b>Producto (X)</b>			
20%	213	100	+30 a +40
10%	214	97	+20 a +30
5%	231	91	+20 a +30
2%	223	106	+15 a +25
1%	229	112	+15 a +25
<b>Producto (Z)</b>			
20%	219	108	+10 a +25
2%	261	59	+10 a +25

EJEMPLO 7 -

Al sumergirse un diente humano, cuyo esmalte había sido ligeramente reblandecido por la acción del

324312 - 31 -



ácido láctico, durante 6 días en una solución al 1% en peso de producto (X) en saliva, el esmalte se observó que se reendurecía. La saliva en ausencia de producto (X) no reendureció un diente reblandecido.

5. EJEMPLO 8 -

Se trataron como en el ejemplo 4 piezas de esmalte dental pulimentado, con la excepción de que las suspensiones que contenían aditivos seleccionados se prepararon con saliva (una compuesta de 4 personas) en lugar de agua.

10.

Los detalles del aditivo y las determinaciones de la dureza se indican en la tabla 6.

TABLA 6 -

15.	Aditivo *	Dureza des- pues del reblan- damiento.	Dismi- nución de dureza.	Evaluación del incre- mento de dureza.
	ninguno	220	115	+6 a +8
	10% de nitrato cálcico	231	117	+16 a +23
20.	10% de fosfato hidró- geno disódico	163	158	+10 a +20
	10% de fosfato dipo- tásico hidrógeno	190	136	0 a +4
	10% de producto (X)	197	114	+32 a +37

\* La concentración de aditivo se expresa como porcen-  
taje en peso de la pasta dental.

25.

EJEMPLO 9 -

Se cepillaron piezas de esmalte dental puli-  
mentado y sin reblandecer (con un cepillo dental eléc-



324312

- trico) con 3 materiales: (i) agua destilada, (ii) una solución consistente en un 20% en peso de producto (X) en agua destilada y (iii) una suspensión consistente en una dispersión de un grado de pasta dental convencional en 5 ml de agua destilada que incorporaba al producto (X). La cantidad de producto (X) en la suspensión fué del 20% en peso, basado en el peso de la pasta dental y esta última fué la misma que se describe en el ejemplo 4.
- 5.
10. La tabla 7 indica la dureza inicial del esmalte, el incremento de dureza después de diferentes períodos de cepillado y la observada evaluación en el incremento de dureza.

TABLA 7 -

15.

Material	Dureza inicial.	Incremento de dureza durante un intervalo de tiempo (minutos)			Evaluación del incremento de dureza.
		2	4	6	
(i)	357	+2	+6	-8	-8 a +6
20. (ii)	323	+20	+10	+24	+10 a +25
(iii)	313	+42	+31	+42	+30 a +40

25.

El efecto de los fosfatos de azúcar sobre la descalcificación y reendurecimiento del esmalte dental (demostrado por los anteriores experimentos) indica que la producción de caries en ratas susceptibles a las mismas debe reducirse cepillando los dientes con un dentífrico que incorpore las definidas asociaciones complejas de la presente invención o proporcionando a las ratas un alimento que incorpore tales asociaciones

324312<sup>33</sup> -



complejas. Los siguientes ejemplos 10 y 11 ilustran la validez de esta hipótesis.

EJEMPLO 10 -

5. Se ha demostrado que una pasta dental que contenga un 10% en peso de producto (X), aplicada a cepillo a los dientes de ratas, efectuó una reducción en la severidad de la caries del 27%, en comparación con una pasta dental de control que contenía este agente (fórmula de la pasta dental convencional descrita en el ejemplo 4).
- 10.

EJEMPLO 11 -

15. Se empleó una raza Osborne-Menden de ratas (que son susceptibles a las caries dentales cuando se les alimenta con una dieta de elevado contenido en hidratos de carbono refinados) para ensayar la eficacia de estos agentes cariostáticos en la reducción de la producción de caries cuando se añaden en varias concentraciones a la dieta.

20. La dieta básica contenía una elevada proporción de hidrato de carbono refinado, pero era nutritivamente adecuada en fósforo y consistía en los siguientes componentes (partes en peso): 59 de azúcar (sacarina), 27 de polvo de leche desnatada, 6 de harina de trigo integral, 3 de alfalfa y 4 de polvo de hígado.

25. Todos los componentes de la dieta estaban libres de proporciones notables de fluoruro. Cuando esta dieta se proporcionó a grupos de ratas de control durante un período de 6 semanas aproximadamente, los animales desarrollaron caries. Los grupos de ensayo de ratas recibieron esta dieta básica, pero con la adición
- 30.



a la misma de varias proporciones de agentes cariostáticos seleccionados del grupo consistente en los productos (A), (X) e (Y).

5. La tabla 8 indica los resultados de 3 series de ensayos (cada uno de ellos comparado con el mismo control) efectuados con el especificado aditivo incorporado en la dieta (1% en peso de la dieta total).

TABLA 8 -

10.	Aditivo	Reducción de las caries en superficies lisas.	Reducción en las caries totales.
	producto (A)	89	25
	producto (X)	65	21
15.	producto (Y)	58	29

20. Se ve que todos los aditivos eran cariostáticos bajo estas condiciones en las ratas, siendo el efecto sobre las caries de superficies lisas mayor que en las caries producidas en superficies oclusoras.

25. Otros agentes cariostáticos que han sido ensayados mediante experimentos in vitro (como en el ejemplo 2) o mediante experimentos in vivo (como en el ejemplo 11), incluyen los fosfatos cálcicos de azúcar y las definidas asociaciones complejas de fosfatos cálcicos de azúcar y fosfato cálcico inorgánico, en las que la mitad de azúcar es derivada de un azúcar perteneciente al grupo de la fructosa, glucosa, maltosa y lactosa. Todos estos agentes han demostrado
30. poseer un efecto inhibitor sobre el ataque del ácido

324312<sup>35</sup> -

17



láctico al esmalte dental humano o sobre la producción de caries dentales en ratas susceptibles de las mismas.

La naturaleza de la caries dental es tal que, aunque los experimentos descritos son indicativos de la utilidad de todos estos agentes en la inhibición de la caries dental en el hombre, no es posible predecir cuantitativamente su eficacia relativa.

Hemos demostrado mediante los experimentos de laboratorio que por lo menos tres mecanismos carios-táticos posibles podrían entrar en juego al aplicarse in vivo a dientes humanos las composiciones de materia que contienen las definidas asociaciones complejas de la presente invención. Tales mecanismos son:

1. La inhibición de la disolución de hidroxapatita del esmalte dental, que tiene lugar en presencia de iones cálcicos e iones fosfáticos inorgánicos (efecto iónico común).

2. La precipitación bajo condiciones adecuadas de iones cálcicos e iones fosfáticos sobre la hidroxapatita del esmalte dental, endureciéndola por consiguiente.

3. La adsorción de iones fosfáticos de azúcar sobre la hidroxapatita del esmalte dental, inhibiendo así la pérdida de iones cálcicos e iones fosfáticos inorgánicos bajo condiciones ácidas.

La importancia relativa de estos tres efectos y su significación respecto a la caries dental humana solo puede ser, hoy por hoy, cuestión de conjetura. Sin embargo, es evidente que los mecanismos 1, 2 y 3 son todos ellos posibles cuando los agentes carios-

17 MAR. 1968



- táticos en cuestión son las definidas asociaciones complejas de la invención. Por otra parte, cuando los agentes cariostáticos son fosfatos cálcicos de azúcar por sí mismos, los únicos mecanismos operantes que son posibles son los 1 (en parte) y 3. Por esta razón, las definidas asociaciones complejas son susceptibles de poseer una superior actividad cariostática en el hombre respecto a los fosfatos de azúcar por sí mismos.

EJEMPLO 12 -

10. Se incorporó el producto (X) en la proporción del 5% en peso en la pasta dental descrita en el ejemplo 4 y esta última fué ensayada frente a una pasta dental de control que no incorporaba el aditivo en un extenso ensayo dentífrico con niños en edad escolar. La proporción de superficies dentales cariadas, ausentes o empastadas en niños que emplearon la pasta dental que contenía el producto (X), resultó ser considerablemente inferior a la proporción en niños que emplearon la pasta dental de control (las diferencias entre los grupos de ensayo y de control fueron estadísticamente significativas al nivel del 0,1%).

INCORPORACION EN VEHICULOS CARIOGENOS.

25. Los agentes cariostáticos pueden combinarse con vehículos cariógenos de cualquier manera conveniente (como sólidos o como solución), asegurándose preferiblemente de que su distribución en aquéllos sea todo lo uniforme que se pueda.

30. Los agentes pueden combinarse con vehículos alimenticios incorporándose en las materias primas de que está hecho el alimento, o incorporándose como pro-

324312<sup>37</sup> -

17 MAR.



- ducto intermedio o producto acabado. Así, pueden incorporarse directamente azúcar, harina y cereales (por ejemplo maiz, trigo, arroz, avena, cebada, soja) y varias mezclas (por ejemplo, mezclas de pan y tortas) que
5. pueden emplearse luego en la preparación de productos acabados (por ejemplo, pan o torta) dotados de propiedades cariostáticas. También pueden incorporarse directamente en varias confecciones, dulces, bebidas, jarabes, alimentos enlatados, helado, gelatina o similares.
10. La preferida concentración de los agentes en alimentos es del orden de 0,1 al 6,0% de los alimentos, en peso. No son necesarias unas concentraciones superiores a éstas en los alimentos que se consumen como parte de la dieta normal, para la protección contra
15. la caries dental. Sin embargo, pueden emplearse concentraciones superiores en preparados farmacéuticos comestibles (por ejemplo, tabletas y comprimidos profilácticos para chupar).
- Los siguientes ejemplos ilustran la incorporación
20. del descrito producto (X) en una variedad de vehículos cariógenos. Otros agentes cariostáticos de la presente invención pueden incorporarse análogamente en los mismos vehículos, pudiéndose emplear métodos comparables para incorporar tales agentes en vehículos variantes.
25. Ejemplo (a) : AZUCAR.
- Se revistieron cristales de azúcar con el producto (X) para formar una composición que contenía un 1% en peso del complejo.
- 30: Esto se hizo por varios medios, tales como:



- (i) pulverización de una solución de producto (X) en agua sobre los cristales de azúcar en un secador giratorio; (ii) pulverización de los cristales con una solución acuosa de producto (X) antes de descargarlos de la centrifugadora en el curso de la fabricación de azúcar; (iii) mezclado de azúcar seco y producto (X) en presencia de una fina pulverización de agua.
5. Ejemplo (b) : HARINA.
- Se mezcló un 1% en peso de producto pulverizado (X) con harina en un dispositivo para el mezclado de sustancias secas.
10. Ejemplo (c) : CEREAL.
- Se pulverizó un cereal de desayuno, "palomitas" con una solución de producto (X) en agua. Las palomitas se secaron luego para obtener un producto acabado que contenía un 1% del producto (X).
15. Ejemplo (d) : PAN.
- Se añadió un 2% en peso de producto (X) a harina durante el mezclado de ingredientes para la fabricación de pan.
20. Ejemplo (e) : MEZCLA DE TORTA.
- Se añadió un 1% en peso de producto (X) a los ingredientes secos empleados en la preparación de una mezcla de torta.
25. Ejemplo (f) : AZUCAR LIQUIDO.
- Se preparó un azúcar líquido que comprendía un 65,0% en peso de sacarosa, un 0,5% en peso de producto (X) y un 34,5% en peso de agua.
30. Ejemplo (g) : CARAMELOS.
- En la preparación de una mezcla de toffee,



se añadió un 2% en peso de producto (X) al ingrediente de azúcar.

Ejemplo (h) : BIZCOCHOS.

5. En la preparación de una mezcla de bizcocho, se añadió un 2% en peso de producto (X) a los ingredientes secos durante el mezclado.

Ejemplo (i) : BEBIDA.

10. Se preparó una bebida con azúcar líquida en la que había sido disuelto un 1% en peso de producto (X).

Ejemplo (j) : TABLETA.

15. Se preparó una tableta que contenía un 10% en peso de producto (X) junto con excipientes, tales como azúcar, materia saboreadora y material aglutinante.

INCORPORACION EN VEHICULOS NO CARIOGENOS.

20. En la preparación de dentífricos típicos y lociones bucales dentro del ámbito de la invención, el agente cariostático seleccionado se incorpora en el vehículo de cualquier manera adecuada, dependiendo de que haya de producirse un preparado en polvo, en pasta o líquido. También se incorporan en el vehículo adecuados preparados de otros ingredientes (por ejemplo, agentes de acción superficial, aglutinantes, 25. abrasivos, materiales saboreadores y otros excipientes) para conseguir la requerida forma de dentífrico o loción bucal.

30. La cantidad de agente cariostático normalmente empleada en vehículos no cariogénos es generalmente tal que dé una concentración no inferior al 1%

17 MAR. 1966



en peso de la composición total. Sin embargo, no existe ningún problema de tolerancia, de manera que pueden emplearse concentraciones muy superiores con gran éxito en dentífricos y lociones bucales.

5. Hemos observado que un conveniente abrasivo utilizable en preparados dentífricos puede formarse mediante la ulterior fosforilación del producto (X) para formar un material menos soluble, al que aquí se hace referencia por (X'). Esto puede hacerse empleando cantidades adicionales de oxiclорuro de fósforo y cal en la reacción anteriormente descrita para preparar el producto (X); como variante, el producto aislado (X) puede fosforilarse adicionalmente en solución en presencia de cal mediante la adición al mismo de oxiclорuro de fósforo.
- 10.
- 15.

- La sustancia resultante, el producto (X'), consiste en fosfato cálcico inorgánico y fosfatos cálcicos de sacarosa, pero es considerablemente menos soluble que el producto (X). Hemos observado también que tiene propiedades abrasivas que le hacen adecuado para su empleo en dentífricos junto con, o en lugar de, abrasivos dentales convencionales, tales como el fosfato dicálcico. El uso de producto (X') se ilustra más adelante en los ejemplos (n), (o), (r), (s) y (t).
- 20.
- 25.

Ejemplo (k) : PASTA DENTAL.

- Se preparó una pasta dental que tenía los siguientes componentes (porcentajes en peso): 5,0% de producto (X), 1,0% de goma de tragacanto, 0,1% de sacarina (soluble), 20,0% de glicerina (B.P.), 1,0%
- 30.

324312 - 41 -

17 MAR



de lauril-sulfato sódico, 0,1% de parahidroxibenzoato metílico, 1,0% de sabor y color, 35,0% de fosfato cálcico dibásico y 36,8% de agua.

5. La goma de tragacanto, el parahidroxibenzoato metílico y los componentes de sabor y color pulverizados fueron dispersados en la glicerina. La sacarina, el lauril-sulfato sódico y el producto (X) se disolvieron en parte del agua y esta solución acuosa fue añadida a la dispersión de glicerina y mezclada minuciosamente. Luego se añadió a esta mezcla, de nuevo con minucioso mezclado, el fosfato cálcico, que había sido "humedecido" previamente en el agua restante.
- 10.

Ejemplo (l) : PASTA DENTAL.

15. Se repitió una preparación como la expuesta en el ejemplo (k), pero incorporando un 2% en peso de fluoruro sódico.

Ejemplo (m) : PASTA DENTAL.

20. Se repitió una preparación como la expuesta en el ejemplo (k), pero incorporando un 0,4% en peso de fluoruro estannoso.

Ejemplo (n) : PASTA DENTAL.

25. Se repitió una preparación como la expuesta en el ejemplo (k), pero sustituyendo todo el fosfato cálcico dibásico por un peso igual de producto (X').

Ejemplo (o) : PASTA DENTAL.

- Se repitió una preparación como la expuesta en el ejemplo (k), pero con un 50% en peso de fosfato cálcico dibásico sustituido por un peso igual de producto (X').



Ejemplo (p) : POLVO DENTAL.

5. Se efectuó la siguiente preparación (porcentajes en peso): 5,0% de producto (X), 0,1% de sacarina (soluble), una cantidad ínfima de agente colorante y un 94% de fosfato cálcico dibásico.

Ejemplo (q) : POLVO DENTAL.

10. Se efectuó una preparación como en el ejemplo (p), pero incorporando un 1% en peso de fluoruro sódico.

Ejemplo (r) : POLVO DENTAL.

15. Se hizo una preparación consistente en los siguientes componentes (porcentajes en peso): una cantidad ínfima de agente colorante; un 0,1% de sacarina (soluble), una cantidad ínfima de agente saboreador, un 5% de producto (X) y un 94,9% de producto (X').

Ejemplo (s) : DENTIFRICO LIQUIDO.

20. Se hizo una preparación consistente en los siguientes componentes (porcentajes en peso): 1,5% de alginato sódico, 5,0% de producto (X'), 1,0% de lauril-sulfato sódico, 5,0% de producto (X), una cantidad ínfima de agente saboreador, una cantidad ínfima de agente colorante y un 87,5% de agua.

25. El material colorante y el saboreador se añadieron al producto (X') que, junto con el alginato, fue dispersado luego en agua que contenía al lauril-sulfato. Se añadió producto (X) y se diluyó la dispersión con agua al volumen correcto. El valor del pH se ajustó en 6,0.

Ejemplo (t) : DENTIFRICO LIQUIDO.

30. Se repitió una preparación como la expuesta

324312

- 43 -

17



en el ejemplo (s), pero incorporando un 0,5% en peso de fluoruro sódico.

- Es evidente que los 20 ejemplos anteriores son ilustrativos solamente de las posibles variaciones de que son susceptibles las composiciones de materia, de acuerdo con la invención, y en modo alguno son exhaustivos de las innumerables combinaciones de agentes cariostáticos de la invención y vehículos cariógenos o no cariógenos convencionales, que es posible proporcionar.
- 5.
- 10.

- La invención ha sido descrita en relación con composiciones de materia que incorporan inicialmente asociaciones complejas de fosfatos cálcicos de azúcar y fosfato cálcico inorgánico. Sin embargo, se comprenderá que pueden emplearse ésteres fosfatos de azúcar libres en tales composiciones en lugar de sus sales cálcicas, puesto que son necesariamente transformados en tales sales (entre otros medios) mediante reacciones locales que se producen en la boca. Análogamente, el componente de fosfato cálcico de azúcar puede derivarse mediante reacción local en la boca de las sales fosfáticas de azúcar de otros cationes, por ejemplo, sodio o magnesio. Debido a consideraciones de agrado al paladar (entre otras), es preferible, sin embargo, emplear composiciones de materias que incorporen inicialmente sales cálcicas.
- 15.
- 20.
- 25.

- n o t a -

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones an-
- 30.



- teriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente, presentada
5. en Australia, con fecha 24 de Marzo de 1965, bajo el Nº 56755/65, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de In-
10. vención, por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION ANTICARIOGENA"; caracterizándose por lo siguiente:

- 1ª.- Procedimiento para la preparación de una composición anticariógena, compuesta por una mezcla oralmente aceptable, caracterizado porque comprende:
15. (a) el mezclado de un azúcar con agua y un oxígeno compuesto cálcico inorgánico seleccionado del grupo consistente en óxido cálcico, hidróxido cálcico y carbonato cálcico; (b) la fosforilación de la mezcla a
20. baja temperatura con oxiclóruo de fósforo; (c) la recuperación de dicha asociación compleja de fosfatos cálcicos de azúcar y fosfato cálcico inorgánico de la mezcla de reacción; y (d) el mezclado íntimo de una
25. cantidad cariostáticamente efectiva de dicha asociación compleja con un vehículo; entrando en las operaciones (a) y (b) de dicho método el azúcar, el oxígeno compuesto cálcico inorgánico y el oxiclóruo de fósforo mencionados, respectivamente, en las proporciones molares de 1:2,5:1 aproximadamente.

30. 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación



- 1ª, caracterizado porque comprende: (a) la adición de una base a una solución acuosa acidificada que comprende un fosfato de azúcar y un anión fosfato inorgánico, comprendiendo la solución resultante un catión cálcico además del citado fosfato de azúcar y de dicho anión fosfato inorgánico, habiendo sido derivado el referido catión cálcico de una fuente seleccionada entre dicha base y la citada solución acuosa acidificada; (b) la recuperación de la citada asociación compleja de fosfatos cálcicos de azúcar y fosfato cálcico inorgánico de la mencionada solución resultante; y (c) el mezclado íntimo de una proporción cariostáticamente efectiva de dicha asociación compleja con el mencionado vehículo.
- 5.
- 10.
15. 3ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se mezclan íntimamente una cantidad cariostáticamente efectiva de un agente cariostático soluble, atóxico y agradable al paladar con un vehículo cariógeno o no cariógeno para el mismo, seleccionado del grupo consistente en pastas dentales, polvos dentales, dentífricos líquidos, lociones bucales, preparados farmacéuticos comestibles, alimentos y bebidas; siendo dicho agente cariostático una asociación compleja de dos componentes (a) y (b), de los cuales el componente (a) consiste en uno o más fosfatos cálcicos de azúcar y el componente (b) consiste en un fosfato cálcico inorgánico, siendo tal dicha asociación que por lo menos un 2% en peso del componente (b) basado en el peso del componente (a) es soluble en agua bajo condiciones ambientes cuando
- 20.
- 25.
- 30.



el fosfato calcico de azúcar disuelto y el fosfato cálcico inorgánico totales exceden de 5 partes por 100 partes en peso de agua.

5. 4ª.- Procedimiento, según la reivindicación 3ª, caracterizado porque el componente (a) del agente cariostático consiste en uno o más fosfatos cálcicos de sacarosa.

10. 5ª.- Procedimiento, según la reivindicación 3ª,, caracterizado porque el componente (a) del agente cariostático consiste en uno o más fosfatos cálcicos de glucosa.

15. 6ª.- "Procedimiento para la preparación de una composición anticariógena"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria e ilustrado en los dibujos adjuntos.

Esta Memoria consta de cuarenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

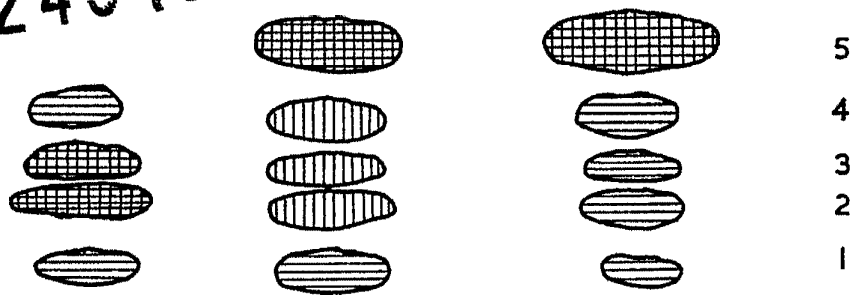
Madrid, 17 MAR. 1966

THE COLONIAL SUGAR REFINING COMPANY LIMITED,

A GOMEZ ACOSO Y MODET  
Firmado: J. Hernandez Ruiz



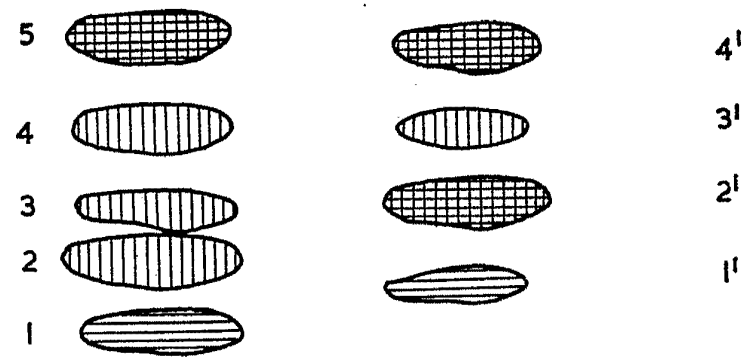
324312



(A) (X) (Y)

FIG. 2

ESCALA  
VARIABLE



(X) (Z)



*[Handwritten signature]*  
 1 MAR 1966  
 J. GÓMEZ ACÓBO Y MODER  
 S. de C. Lda. - Santiago, Chile