

350885

P-37.693

Nº 76.548

Memoria descriptiva



30 MAR 1968

para solicitar PATENTE DE INVENCION **por 20 años**

a nombre de INDIANA UNIVERSITY FOUNDATION

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en Indiana Memorial Union Building, Bloomington, Indiana, Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREFARACION DE UN AGENTE ANTICARIOGENICO" (Clase Internacional A61k).

4.4.1968

- 1 -



El presente invento se refiere al ramo dental y en particular a un procedimiento para preparar agentes anticariogénicos. Específicamente, el invento se refiere a la utilización de estos compuestos en productos comestibles, en productos comestibles que contienen azúcar, o en un ambiente o medio azucarado. El invento se refiere además a la preparación de productos alimenticios y de productos alimenticios que contienen azúcar que incorporan dichas nuevas composiciones con el fin de reducir el potencial cariogénico de los productos alimenticios.

La técnica anterior ha buscado durante largo tiempo medios para compensar el potencial cariogénico de azúcares y de alimentos que contienen azúcares. Se ha dicho teóricamente que cuando los azúcares son colocados en la boca dan lugar a la producción de ácidos que favorecen la caries dental. Con respecto a los niños en particular, las causas que contribuyen a la caries dental puede ser la adherencia de azúcares y de sus productos de descomposición a la placa dental o dentadura después de la ingestión, la lenta velocidad de vaciado o aclarado de la boca, la acumulación de ácidos orgánicos débiles dentro de la placa dental, o combinaciones de dichos factores.

En el pasado, se han evaluado un cierto número de agentes anticariogénicos (por ejemplo sales que contienen fluoruros) en sistemas en los que el agente anticariogénico es aplicado o consumido tópicamente (es decir directamente sobre los dientes) en la forma de una composición dentífrica (por ejemplo una pasta para dientes o polvo para dientes), una composición de pasta profiláctica



ca, o una solución de aplicación tópica. Sería muy deseable incorporar uno de los agentes anticariogénicos conocidos en un sacárido con el fin de inhibir cualquier tendencia del sacárido a aumentar la aparición de la caries dental. Sin embargo, el conocimiento obtenido sobre la eficacia anticariogénica de los agentes utilizados en aplicaciones tópicas no ha permitido la predicción de la eficacia de estos agentes anticariogénicos en otras aplicaciones, tales como en alimentos que comprenden un carbohidrato tal como sacarosa. Así, los agentes anticariogénicos conocidos no han exhibido en general ningún grado sustancial de eficacia anticariogénica cuando se utilizan en azúcares. Por ejemplo, los agentes anticariogénicos conocidos tales como sales que contienen flúoruro, vitamina K, nitrofuranos, compuestos de amonio, ácido yodo-acético y similares, cuando son añadidos al azúcar o a un alimento que contiene un alto porcentaje de azúcar, tienen poco efecto tópico directo y pierden rápidamente su eficacia anticariogénica después de la ingestión.

El ácido oxálico ($-\text{CO}_2\text{H}$)₂ ha exhibido un grado de eficacia para reducir el potencial cariogénico del azúcar y de las composiciones que contienen azúcar. Sin embargo, con el fin de obtener una reducción significativa del potencial cariogénico del azúcar y de las composiciones que contienen azúcar, es necesario proporcionar el ácido oxálico en niveles de concentración relativamente altos. Por lo tanto, sería deseable crear agentes anticariogénicos que fuesen eficaces con niveles de concentración significativamente más bajos.



El fosfato de dihidrógeno monosódico, NaH_2PO_4 ,
ha mostrado ser un agente anticariogénico eficaz cuando
se utiliza en comestibles que contienen azúcar, especial-
mente en productos cereales para el desayuno recubiertos
5 con azúcar. Sin embargo, tal como en el caso del ácido
oxálico, el NaH_2PO_4 debe ser utilizado en niveles de con-
centración relativamente altos. El NaH_2PO_4 debe ser pro-
porcionado con un nivel incluso superior de concentración
en una solución acuosa de sacarosa con el fin de exhibir
10 el mismo grado de eficacia mostrado en un producto comestible
sólido. Además, el NaH_2PO_4 , a causa de la presencia
del ión de metal alcalino sodio no es completamente satis-
factorio desde un punto de vista organoléptico. El NaH_2PO_4
es bastante eficaz como agente tampón y por lo tanto alte-
15 ra el pH de un producto alimenticio en el que ha de ser
incorporado, creando de esta manera un problema potencial
de sabor de importancia práctica. Por lo tanto, sería de-
seable crear agentes anticariogénicos que fueran eficaces
y que además no exhibiesen ninguna de las desventajas del
20 NaH_2PO_4 .

De acuerdo con el presente invento, se ha des-
cubierto que se puede obtener una nueva clase de compues-
tos anticariogénicos haciendo reaccionar urea con pentó-
25 xido de fósforo en un ambiente acuoso. Se ha encontrado
que la nueva clase de compuestos exhibe un alto grado de
eficacia anticariogénica en la presencia del azúcar, o
cuando se emplea en productos comestibles o en productos
comestibles que contienen azúcar. En particular, se ha
30 encontrado que cuando se hacen reaccionar urea y pentóxido



de fósforo (P_4O_{10}) en un ambiente acuoso en proporciones molares de 2:1, de 4:1 y de 8:1, se obtienen productos que exhiben el alto nivel descrito de eficacia anticariogénica.

5

Un objeto principal del presente invento es el de crear nuevas composiciones de materia que exhiben un alto grado de eficacia para reducir el potencial cariogénico de productos comestibles, especialmente de azúcar y de productos comestibles que contienen azúcar en niveles de concentración relativamente bajos.

10

Un objeto adicional del presente invento es el crear nuevas composiciones de materia del caracter descrito que no producen efectos organolépticos desfavorables cuando se emplean en azúcar o en composiciones que contienen azúcar.

15

Un objeto adicional es el de crear nuevas composiciones de materia del caracter descrito que exhiben eficacia anticariogénica de mayor magnitud cuando se proporcionan en estrecha proximidad con los azúcares.

20

Todavía otro objeto del presente invento es el de crear nuevas composiciones de materia del caracter descrito, que exhiben eficacia anticariogénica tanto en forma de solución acuosa como en forma comestible sólida.

25

Este y otros objetos, ventajas y características del presente invento se desprenderán seguidamente, y con fines de ilustración, pero no de limitación, se describen a continuación realizaciones ilustrativas del presente invento.

30

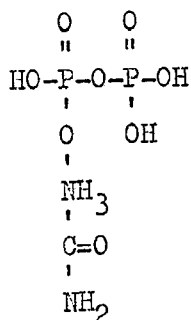
Tal como se ha indicado anteriormente, se ha descubierto que se puede obtener una nueva clase de com-



5 puestos anticariogénicos haciendo reaccionar urea con
 pentóxido de fósforo en un ambiente acuoso. Se ha en-
 10 contrado que la nueva clase de compuestos exhibe un al-
 to grado de eficacia anticariogénica en la presencia de
 azúcar o cuando se emplea en comestibles o en comestibles
 que contienen azúcar. En particular, se ha encontrado
 que cuando se hacen reaccionar urea y pentóxido de fós-
 foro (P_4O_{10}) en un ambiente acuoso en proporciones mo-
 lares de 2:1, 4:1 y 8:1, se obtienen productos que exhi-
 ben el alto nivel descrito de eficacia anticariogénica.
 Por toda esta solicitud, las proporciones molares están
 establecidas en términos de moles de urea a moles de pen-
 tóxido de fósforo, expresado en forma de P_4O_{10} .

15 Reacción de urea y pentóxido de fósforo
 en una proporción molar de 2:1

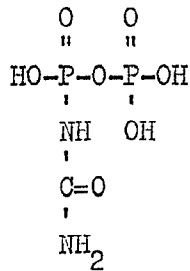
La reacción de urea y pentóxido de fósforo
 (P_4O_{10}) en una proporción molar de 2:1 en un ambiente
 acuoso, produce, en calidad de producto de reacción, un
 material siruposo, viscoso, de color blanco gredoso. El
 20 producto de reacción comprende, como constituyente prin-
 cipal, pirofosfato de urea, un compuesto que tiene la es-
 tructura.



Además, en calidad de constituyente secundario, el pro-
 25 ducto de reacción comprende carbamido pirofosfato, un



compuesto que tiene la estructura



5 Se cree que el pirofosfato de urea (que es una forma hidratada del carbamido pirofosfato) es el constituyente principal de la mezcla a causa de que la reacción tiene lugar en la presencia de un exceso de agua y además, a causa del agua de hidratación encontrada por análisis en la mezcla del producto. Esta conclusión está sustentada además por determinaciones de peso molecular.

10 Un procedimiento mediante el cual se puede obtener la mezcla que comprende una porción principal de pirofosfato de urea y una porción secundaria de carbamido pirofosfato, está dado en el siguiente ejemplo.

15 Ejemplo I.- 30,0 g (0,5 moles) de urea de calidad química son disueltos con agitación en 30 ml de agua re-distilada en un baño de temperatura constante mantenido a 50-60°C. Acto seguido, se añaden lentamente, con agitación constante, durante un período de 5 minutos, 71,0 g (0,25 moles) de pentóxido de fósforo (P_4O_{10}), manteniéndose la temperatura a 50-60°C. Se continúa la agitación hasta que la mezcla de reacción queda bastante viscosa. 20 Entonces se interrumpe la agitación y el producto es mantenido a 50°C durante 48 horas, en cuyo momento es recogido y secado sobre cloruro de calcio durante un período de aproximadamente 96 horas. El producto final se obtiene con un rendimiento de aproximadamente 98 a 100%. 25

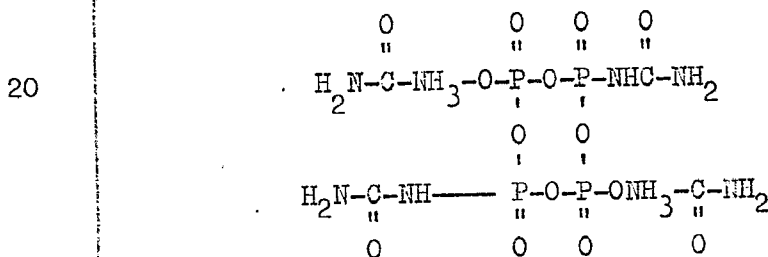


30

La mezcla de producto (que comprende, como constituyente principal pirofosfato de urea) obtenida por la reacción de urea con pentóxido de fósforo (P₄O₁₀) en una proporción molar de 2:1 en la presencia de un exceso de agua. exhibe eficacia anticariogénica cuando se emplea en productos comestibles o en ambientes azucarados, tal como se describe a continuación con detalle.

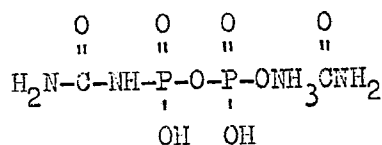
Reacción de urea y pentóxido de fósforo en una proporción molar de 4:1

La reacción de urea y pentóxido de fósforo (P₄O₁₀) en una proporción molar de 4:1, en un ambiente acuoso, produce un sólido ligeramente higroscópico, cristalino, insípido, incoloro y de color blando gredoso que funde de 113 ± 3°C. 22,7 g de este producto son solubles en 100 ml de agua redestilada a 27°C. El producto de reacción comprende, como su constituyente principal, carbamido-pirofosfato de urea dimerizado, un compuesto que tiene la estructura:



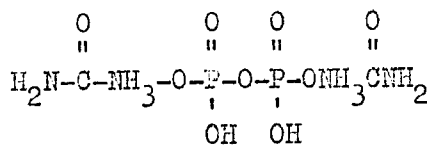
Además, la mezcla producto de reacción comprende además, como constituyentes secundarios, los siguientes compuestos intermedios:

Carbamido-pirofosfato de urea

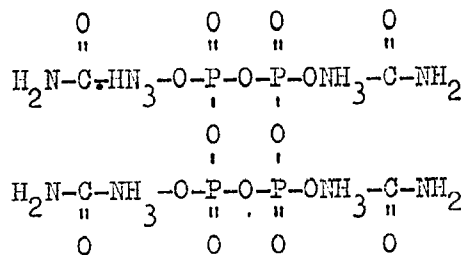




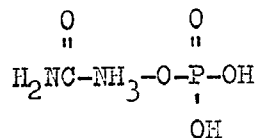
Pirofosfato de diurea



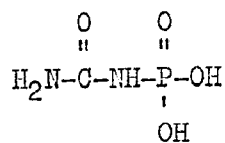
Pirofosfato de diurea dimerizado



Ortofosfato de urea



Acido carbamido-fosfórico



Se cree que el carbamido-pirofosfato de urea dimerizado es el constituyente principal de la mezcla a causa de que la reacción tiene lugar en la presencia de un exceso de agua, y, además, a causa del agua de hidratación encontrada por análisis en la mezcla de producto. Esta conclusión está sustentada además por determinaciones de peso molecular. El procedimiento mediante el cual se puede obtener la mezcla producto está dado en el ejemplo siguiente.

Ejemplo II.- 120,0 g (2 moles) de urea de calidad química son disueltos con agitación en 120 ml de agua redestilada en un baño a temperatura constante man-



tenido a 50-60°C. Después que se ha completado la diso-
 lución, se añaden 142,0 g (0,5 moles) de pentóxido de
 fósforo de calidad de reactivo (P_4O_{10}) durante un perio-
 do de 15 minutos, continuándose la agitación y el mante-
 5 nimiento de una temperatura de 50 a 60°C. Se forma un
 precipitado blanco pesado en el espacio de aproximadamen-
 te 15 (\pm 10) minutos y después de ésto se interrumpe la
 agitación, pero la mezcla de reacción es mantenida a
 50°C durante aproximadamente 24 horas. Acto seguido, el
 10 producto es recogido y secado en un desecador de vacío
 sobre ácido sulfúrico concentrado o cloruro de calcio
 con un ligero vacío de 200 mm de Hg. El producto final se
 obtiene con un rendimiento de 97 a 99%.

Un análisis típico para un producto obtenido
 15 de acuerdo con el Ejemplo precedente se acomodará a los
 valores indicados en la siguiente tabla.

TABLA I
Composición química

<u>Elemento</u>	<u>Análisis típico (%)</u>
20 Carbono	7,53
Hidrógeno	4,61
Nitrógeno	16,11
Fósforo	24,00
Oxígeno	47,65
	99,90

25 Agua de hidratación: 13,31%

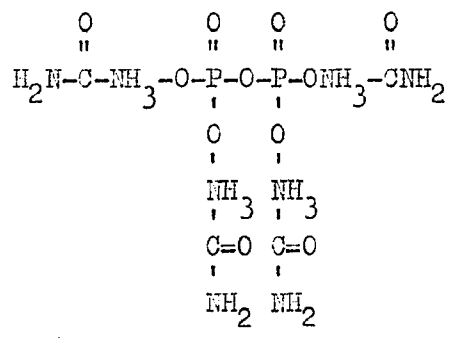
El producto de la reacción de urea con pentó-
 xido de fósforo (P_4O_{10}) en una proporción molar de 4:1
 en la presencia de un exceso de agua, que comprende una
 30 cantidad principal de carbamido-pirofosfato de urea



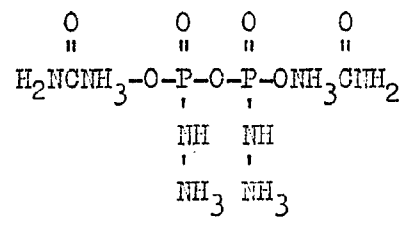
y cantidades secundarias de compuestos intermedios, carbamido-pirofosfato de urea, pirofosfato de diurea, pirofosfato de diurea dimerizado, ortofosfato de urea y ácido carbamido-fosfórico, exhibe eficacia anticario-
 5 génica cuando se emplea en productos comestibles o en un ambiente azucarado, tal como se describe a continuación.

Reacción de urea y pentóxido de fósforo en una proporción molar de 8:1

La reacción de urea y pentóxido de fósforo
 10 (P₄O₁₀) en una proporción molar de 8:1 en un ambiente acuoso, produce, en calidad de producto de reacción, un sólido higroscópico, insípido, inodoro, de color blanco gredoso que funde a 92,5 ± 3°C. 23,8 g del producto son solubles en 100 ml de agua redestilada a 27°C. Se cree
 15 que el producto de reacción comprende, en calidad de constituyente principal, pirofosfato de tetraurea, un compuesto que tiene la estructura:

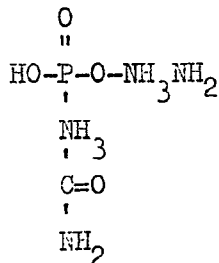


Además, en calidad de constituyentes secundarios, la mezcla producto comprende los siguientes compuestos intermedios: Dicarbamido-pirofosfato de diurea.
 20

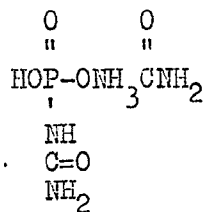




Ortofosfato de diurea



Carbamido-fosfato de urea



Se cree que el pirofosfato de tetraurea es el constituyente principal de la mezcla a causa de que la reacción tiene lugar en la presencia de un exceso de agua y, además, a causa del agua de hidratación que está presente en la mezcla producto. Esta conclusión está sustentada además por determinaciones de peso molecular.

El procedimiento mediante el cuál se puede obtener la mezcla producto que comprende una porción principal de pirofosfato de tetraurea está dado en el siguiente ejemplo.

Ejemplo III.- 240 g (4 moles) de urea de calidad química son disueltos con agitación, en 240 ml de agua redestilada, en un baño a temperatura constante mantenido a 50-60°C. Después de completarse la disolución, se añaden 142,0 g (0,5 moles) de pentóxido de fósforo de calidad de reactivo (P₄O₁₀) durante un período de 4 minutos, continuándose la agitación y el mantenimiento de una temperatura de 50 a 60°C. El pentóxido de fósforo



es añadido a la solución acuosa de urea con suficiente lentitud para asegurar la reacción completa pero con suficiente rapidez para impedir una solidificación prematura de la mezcla de reacción que dé como resultado un mayor contenido de diversas formas intermedias del producto. No se permite que el calor exotérmico de reacción pase de 75°C en ningún momento durante la adición del pentóxido de fósforo. Después de esto, la mezcla es agitada durante 24 a 36 horas mientras se mantiene la temperatura constante de 50°C. Al terminarse la agitación, la mezcla viscosa es secada en un desecador de vacío sobre ácido sulfúrico concentrado o cloruro de calcio con un ligero vacío de 200 mm de Hg. Se obtiene el producto final con un rendimiento de 95 a 98%.

Un análisis típico de un producto obtenido, de acuerdo con el procedimiento precedente se acomodaría a los valores dados en la Tabla II.

TABLA II
Composición química

<u>Elemento</u>	<u>Análisis típico (%)</u>
Carbono	11,00
Hidrógeno	5,27
Nitrógeno	25,89
Fósforo	15,27
Oxígeno	42,97
	<hr/>
	100,40

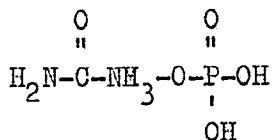
Agua de hidratación: 18,02%

El producto de la reacción de urea con pentóxido de fósforo en una proporción molar de 8:1 en la presencia de un exceso de agua (que comprende pirofosfato de tetraurea como constituyente principal) exhibe eficacia anticariogénica cuando se emplea en un ambiente azu-



carado o en comestibles, tal como se describe a continuación con detalle.

Se cree que todos los compuestos antes descritos son nuevos, excepto el ortofosfato de urea.



5 y se cree que todos exhiben eficacia anticariogénica en productos comestibles o en un ambiente azucarado.

Por razones de conveniencia, los productos de reacción del presente invento serán citados en lo que sigue de acuerdo con la siguiente notación abreviada. El

10 producto de la reacción de urea y pentóxido de fósforo (P_4O_{10}) en una proporción molar de 2:1 (es decir una mezcla que comprende pirofosfato de urea como constituyente principal y carbamido-pirofosfato como constituyen-

15 te secundario), es citado como compuesto 64. El producto de la reacción de urea y pentóxido de fósforo (P_4O_{10}) en una proporción molar de 4:1 (es decir una mezcla que comprende carbamido-pirofosfato de urea dimerizado como cons-

20 tituyente principal y carbamido-pirofosfato de urea, ácido carbamido-fosfórico, pirofosfato de diurea, pirofosfato de diurea dimerizado, y ortofosfato de urea como constituyentes secundarios) es citado como compuesto 65. El

25 producto de la reacción de urea y pentóxido de fósforo (P_4O_{10}) en una proporción molar de 8:1 (es decir una mezcla que comprende pirofosfato de tetraurea como constituyente principal y dicarbamido-pirofosfato de diuresa, ortofosfato de diurea y carbamido-fosfato de urea como constituyentes secundarios) es citado como compuesto 66.



Cada uno de los componentes 65 y 66 han sido caracterizados de acuerdo con la técnica convencional de difracción de rayos X por polvo, según Hull-Debye Scherrer con el fin de producir un registro de película. La exposición se efectuó utilizando una cámara de difracción de rayos X normal (diámetro 114,6 mm) durante 4,0 horas a 35 Kv y 18 ma., con un blanco u objetivo de cobre y un filtro de níquel. Tal como es bien conocido para un técnico en la materia, esta técnica hace que cada compuesto químico emita electrones de acuerdo con un dibujo específico para cada compuesto. Los electrones exponen una película de acuerdo con un dibujo específico, que aparece sobre la película en forma de líneas características, de las cuales se pueden medir la separación interplanar y la intensidad relativa con el fin de identificar el compuesto. La tabla III registra mediciones obtenidas a partir de un registro de película cuando cada uno de los compuestos 65 y 66 fueron tratados tal como se describe, y con fines comparativos también se han incluido valores correspondientes con "Victamide". Los valores dados bajo "d" son las distancias interplanares expresadas en Angstroms y los valores dados bajo "I" representan las intensidades relativas de las líneas obtenidas, asignando arbitrariamente un valor de 100 a la línea más intensa. Los datos presentados en la Tabla III muestran que los dibujos de difracción de los rayos X para los compuestos 65 y 66 aquí descritos son distintivos y son claramente distinguibles del dibujo para "Victamide" y de los dibujos del otro de ellos.

(*) Una sal de amonio de un producto de con-

30



densación de NH_3 y P_4O_{10} disponible comercialmente de la Victor Chemical Company bajo la marca comercial "Victamide", por ejemplo

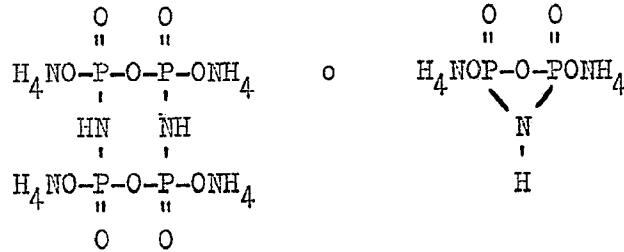




TABLA III

Dibujos de difracción de Rayos X

<u>Compuesto 65</u>		<u>Compuesto 66</u>		<u>Victamide</u>	
<u>Separación Interplana</u>	<u>Intensidad relativa (I)</u>	<u>Separación Interplana</u>	<u>Intensidad relativa (I)</u>	<u>Separación Interplana</u>	<u>Intensidad relativa (I)</u>
<u>A° (d)</u>	<u>(I)</u>	<u>A° (d)</u>	<u>(I)</u>	<u>A° (d)</u>	<u>(I)</u>
8,93	18	8,67	25	5,60	16
8,04	5	6,55	7	5,37	90
6,65	9	5,64	47	5,09	40
5,68	27	4,43	100	5,01	32
5,43	23	4,35	65	4,15	37
4,98	4	3,97	100	4,04	7
4,82	14	3,80	40	3,77	82
4,48	80	3,72	30	3,39	11
4,33	100	3,59	30	3,23	12
4,19	9	3,49	25	3,21	14
4,00	61	3,22	27	3,14	7
3,78	65	3,17	46	3,08	100
3,74	74	3,02	30	2,81	6
3,52	38	2,51	25	2,66	35
3,22	38	1,66	90	2,55	7
3,15	55			2,44	5
3,02	5			2,38	20
2,98	15			2,31	37
2,90	4			2,01	95
2,86	9			1,78	20
2,13	45			1,70	6
2,66	14			1,60	33
2,60	9				
2,52	8				
2,32	10				
2,25	62				
2,20	19				
2,18	33				
2,10	15				
2,02	5				
1,89	8				
1,83	8				
1,74	5				

Eficacia anticariogénica

Se ha encontrado que la incorporación de al menos una pequeña cantidad de compuestos 64, 65 y/o 66 en un azúcar reduce y en algunos casos elimina realmente el potencial cariogénico de la mezcla resultante. Además se ha encontrado que el potencial cariogénico de productos comestibles y de productos comestibles que contienen azú-

5



car es reducido similarmente incorporando en ellos una pequeña cantidad de los compuestos 64, 65 y/o 66. En efecto, se ha encontrado que la incorporación de una pequeña cantidad de uno de los compuestos 64, 65 y/o 66 en un comestible que contiene azúcar reduce su potencial cariogénico por debajo del del comestible solo, sin azúcar.

Los compuestos 64, 65 y/o 66 pueden ser incorporados en el comestible sustancialmente de cualquier manera (por ejemplo por mezclado físico en el estado sólido) o por adición de una solución acuosa de azúcar (por ejemplo durante el procedimiento de refinación). Además, cuando se han de utilizar en un comestible que contiene azúcar, los compuestos 64, 65 y/o 66 pueden ser mezclados primeramente con el azúcar y después de esto el azúcar tratado puede ser añadido al comestible, o los compuestos 64, 65 y/o 66 pueden ser añadidos directamente al comestible que contiene azúcar (es decir antes o después de la adición del azúcar o simultáneamente con la misma). Desde luego, la manera de añadir los compuestos 64, 65 y/o 66 no es decisiva, siempre que el producto alimenticio resultante incluya los compuestos, 64 65 y/o 66 dentro de la concentración activa seguidamente especificada.

El término "azúcar" tal como se utiliza aquí se deberá entender que significa azúcares (es decir cualquier sacárido o combinación de sacáridos independientemente de su procedencia, tales como procedentes de caña, remolacha, o maíz, y de su estado, tal como crudo o refinado, líquido o seco, e incluye, entre otros, dex-



trosa, glucosa, lactosa, fructosa, sacarosa, jarabe de maiz, sólidos de jarabe de maiz y jarabes invertidos), así como diversos almidones (por ejemplo fécula de maiz y fécula de patata). La sacarosa es un azúcar preferido en virtud de su extendida utilización en la industria y por parte de los consumidores.

Tal como se utiliza aquí, el término "comestible" deberá entenderse que significa sustancialmente cualquiera de los materiales ingeribles; por ejemplo, productos de panadería, cereales, bombones, gomas de mascar, bebidas preparadas, preparados de frutas y similares.

De acuerdo con el presente invento, el potencial cariogénico de los azúcares puede ser reducido incorporando en ellos al menos aproximadamente 0,05% de compuesto 64, compuesto 65 o compuesto 66, en peso del azúcar. Cada uno de estos compuestos es eficaz y activo con los mismos niveles de concentración. Sin embargo, los compuestos 65 y 66 son especies preferidas, en virtud de sus mayores niveles de eficacia anticariogénica.

Cuando se utiliza en lo que sigue el término "agente anticariogénico", se deberá sobreentender que se refiere y abarca a cada uno de los compuestos 64, 65 y 66, a menos que se indique claramente otro significado.

Aunque los agentes anticariogénicos del presente invento son eficaces en la clase general de los carbohidratos incluyendo almidones, son particularmente eficaces con la sacarosa, y la combinación de los agentes anticariogénicos con la sacarosa es una realización preferida del presente invento.



Cuando el azúcar y el agente anticariogénico son incorporados en un comestible, se utilizan las mismas proporciones relativas, es decir al menos aproximadamente 0,05% de agente anticariogénico en peso del comestible.

5 Los agentes anticariogénicos pueden ser añadidos al azúcar o a un comestible o a un comestible que contiene azúcar, sustancialmente en cualquier concentración superior a la concentración mínima eficaz especificada. Cuando se emplea en una cantidad mayor de aproximadamente 10 15% en peso, no se experimenta una reducción adicional del potencial cariogénico de la composición. Así, una concentración máxima conveniente para el agente anticariogénico es la de aproximadamente 15% en peso. El margen preferido de agente anticariogénico es de aproximadamente 15 0,25 a 2,0% en peso de la composición global. Sin embargo, unas consideraciones distintas que las propiedades anticariogénicas (por ejemplo el costo, etc.) pueden reducir, en la práctica, la concentración máxima de agente anticariogénico hasta aproximadamente 1,5% en 20 peso.

El mecanismo por el que trabajan los agentes anticariogénicos no está comprendido enteramente, y no se pretende limitar el presente invento a ninguna teoría particular de funcionamiento. Sin embargo, se cree que 25 la presencia de una proporción significativa (es decir una cantidad anticariogénica) de los agentes anticariogénicos en combinación con el azúcar actúa para inhibir la producción de ácidos favorecedores de la caries por el material sacarífero pegajoso que se adhiere a los diversos intersticios de los dientes y se adhiere firmemen- 30

te a la placa dental. Los agentes anticariogénicos son solubles en agua y por lo tanto actúan en forma sistémica en los dientes por medio de una secreción salivar del agente activo después de la ingestión. Por lo tanto, incluso después que el residuo de azúcar adherido a la placa se ha disuelto, las glándulas salivares de la boca continúan desprendiendo agente anticariogénico ingerido. Aunque puede haber alguna contribución tópica ofrecida por el agente anticariogénico, este atributo parecería estar sustancialmente disipado en un período de aproximadamente 15 a 30 minutos después de la ingestión, tal como es el caso en otros agentes anticariogénicos conocidos que actúan localmente. Sin embargo, a diferencia de otros agentes anticariogénicos, tales como sales que contienen fluoruro, que no son secrecionados por las glándulas salivares, los agentes anticariogénicos del presente invento son absorbidos por el sistema, son recirculados y después son secrecionados a través de las glándulas salivares.

Tal como se ha indicado anteriormente, el potencial cariogénico de comestibles y de comestibles que contienen azúcar puede ser reducido de manera significativa incorporando en ellos al menos 0,05% en peso del agente anticariogénico. La eficacia anticariogénica del producto comestible del presente invento ha sido verificada por la experimentación sobre la caries dental en ratas (animales experimentales normalizados para estudios anticariogénicos). Tal como es bien conocido para un técnico en la materia, la eficacia de un agente para reducir la solubilidad del esmalte dental en ratas es un in-



30

dicador susceptible de confianza de la propiedad anticariogénica. Las características de solubilidad del esmalte composiciones dentales para ratas pueden ser determinadas por un cierto número de ensayos bien conocidos en el ramo. El ensayo particular de reducción de solubilidad del esmalte de los dientes descrito seguidamente implica una comparación de la solubilidad de los dientes en los ácidos de un grupo de ratas alimentadas con una dieta de ensayo normalizada que incorpora el agente que ha de ser evaluado, con relación a la solubilidad del esmalte de los dientes de un grupo testigo de ratas similares alimentadas sólo con la dieta normal. Dicha comparación está expresada como "RSE", es decir reducción de solubilidad de esmalte con relación al grupo testigo.

La solubilidad del esmalte de los dientes de las ratas se determina la siguiente manera: los animales de ensayo son sacrificados y se retiran los molares de las mandíbulas. Se elimina el tejido blando de los molares y cada uno es embebido acto seguido en metacrilato de metilo. Las coronas clínicas son descalcificadas en tampón de acetato de sodio 0,2 N (pH 4) y las soluciones de descalcificación son analizadas en cuanto al contenido de fósforo por el método colorimétrico de Fisk y Subbarow [Journal of Biological Chemistry, 66, 375 (1925)]. La liberación de fósforo de los dientes de los animales alimentados con la dieta de ensayo, que incorpora el agente que ha de ser ensayado, es comparada con la de los dientes de ratas alimentadas sólo con la dieta testigo normal, y los resultados de dicha comparación son referidos como un porcentaje de reducción de solubilidad de esmal-



te (es decir RSE). El método descrito es discutido con mayor detalle en Suttner, W. y Muhler, J.C. "A Method for the Determination of the Enamel Solubility of Intact Rat Molars using Highly Concentrated Fluoride Solutions" (Un método para la determinación de la solubilidad del esmalte de molares de ratas intactos utilizando soluciones de fluoruro muy concentradas), Journal of Dental Research, 36, 897 (1957).

5

Los compuestos 64, 65 y 66 han mostrado ser agentes anticariogénicos eficaces cuando son proporcionados en combinación con un comestible que contiene azúcar, tal como se ilustra en los siguientes ejemplos.

10

Ejemplo IV. - Un número apropiado de ratas albinas hembras fué dividido en 9 grupos iguales. Se preparó una dieta cariogénica base o madre que comprende 45,6% de harina de maiz, 28,4% de leche intacta en forma de polvo, 20% de sacarosa, 4,8% de harina de alfalfa, 1,0% de sal yodada y 0,2% de levadura irradiada, y se añadieron diversos fósforos experimentales (a saber NaH_2PO_4 , polifosfato de urea, y los compuestos 64, 65 y 66) a la dieta en una cantidad de 1,0%, a expensas de una cantidad idéntica de harina de maiz. Los animales fueron mantenidos sobre agua destilada y con las respectivas dietas "ad libitum" durante una semana, momento en el cuál fueron sacrificados. Un grupo de ratas fué alimentado con la dieta cariogénica madre sin ningún agente, y por lo tanto sirvió como grupo testigo. Después que los diversos grupos hubieron sido suministrados con su respectiva dieta "ad libitum" durante una semana, los animales fueron sacrificados y se determinaron las reducciones de solu-

15

20

25

30



bilidad del esmalte en la manera anteriormente descrita. La tabla IV da el porcentaje medio de reducción de solubilidad del esmalte para los diversos grupos de ratas con relación al grupo testigo. Los datos de la Tabla IV confirman la eficacia anticariogénica sistémica de los compuestos 64,65 y 66.

TABLA IV

Eficacia sistémica de diferentes fosfatos sobre la solubilidad del esmalte en las ratas:

	<u>Fosfato de dieta</u>	<u>Porcentaje medio de reducción</u>
	Ninguno (Testigo)	-----
	NaH_2PO_4	27,58
	Polifosfato de urea	32,67
10		
	Compuesto 64	35,37
15	Compuesto 65	62,70
	Compuesto 66	66,79

Ejemplo V.- También se ha determinado el efecto del compuesto 66 y del NaH_2PO_4 sobre la solubilidad del esmalte de las ratas cuando se administran en la presencia de diversos azúcares. Un número apropiado de ratas albinas fué dividido en 13 grupos iguales y cada grupo fué suministrado "ad libitum" con la dieta madre de sacarosa y maiz antes descrita. Se añadieron diversos fosfatos en una cantidad de 0,25% en peso al agua potable suministrada "ad libitum" a los diversos grupos de ensayo estando presente el azúcar en una cantidad de aproximadamente 10% en peso. Los animales fueron mantenidos con estos regímenes durante 5 días, momento en el cuál fueron sacrificados y se determinaron los datos de RSE de la



manera anteriormente descrita. Los resultados de estas determinaciones están resumidos en la Tabla V. Los datos de la Tabla V confirman que el compuesto 66 era en cada caso sustancialmente más eficaz que el NaH_2PO_4 para reducir la solubilidad del esmalte dental. Además, la eficacia del compuesto 66 no estaba limitada por, ni era dependiente del azúcar particular implicado, obteniéndose altos valores de RSE con cada azúcar específico medido, mientras que en el caso de NaH_2PO_4 , el grado de eficacia variaba sustancialmente con el azúcar particular implicado

TABLA V

El efecto del compuesto 66 y del NaH_2PO_4 sobre la solubilidad del esmalte en las ratas cuando se suministra en la presencia de diversos azúcares.

Azúcar (cada uno al 10%)	Fosfato (cada uno al 0,25%)	Porcentaje medio de reducción.
Sacarosa	Ninguno	-----
Sacarosa	Compuesto 66	53,48
Sacarosa	NaH_2PO_4	18,93
Dextrosa	Compuesto 66	41,23
Dextrosa	NaH_2PO_4	1,32
Fructosa	Compuesto 66	38,61
Fructosa	NaH_2PO_4	14,38
Lactosa	Compuesto 66	52,03
Lactosa	NaH_2PO_4	24,62
Fécula de patata	Compuesto 66	53,11
Fécula de patata	NaH_2PO_4	12,53
Fécula de maíz	Compuesto 66	53,20
Fécula de maíz	NaH_2PO_4	32,84

Ejemplo VI. - Con el fin de determinar el efec-



to de diferentes concentraciones de los compuestos 65 y 66 sobre la aparición de la caries dental en las ratas cuando se ingieren en la dieta o con sacarosa como un constituyente del agua potable, un número apropiado de ratas macho recién desmamadas fué dividido en 14 grupos iguales y se les suministró una dieta cariogénica madre "ad libitum". Los animales del grupo A recibieron la dieta cariogénica y agua destilada y por lo tanto sirvieron como grupo testigo. Los animales de los grupos B, C y D recibieron la dieta madre a la que se habían añadido 0,05 0,10 y 0,25% respectivamente, de compuesto 65, a expensas de los granos de maiz, mientras que los animales de los grupos E, F y G fueron suministrados con dietas que contenían cantidades idénticas de compuesto 66, respectivamente. Los animales de los grupos I, J y K recibieron la dieta cariogénica madre y agua potable que contenía 10% de sacarosa y 0,05, 0,10 y 0,25% de compuesto 65, respectivamente, mientras que los animales de los grupos L, M y N recibieron la dieta cariogénica y aguas potables con 10% de sacarosa, que contenían cantidades idénticas de compuesto 66. Los grupos de animales fueron mantenidos con sus respectivos regímenes durante 8 semanas, momento en el cuál los animales fueron sacrificados, y se les quitaron sus cabezas, se recubrieron y se examinaron en cuanto a la aparición de la caries dental. Los resultados de este estudio están resumidos en la Tabla VI.



TABLA VI

El efecto de los compuestos 65 y 66 sobre la caries dental experimental en la rata cuando se suministran en la dieta o en el agua potable.

	GRUPO	Régimen experimental		Ganancia media de peso (g)	Número de lesiones	Porcentaje medio de reducción
		Dieta	Agua			
5	A	Cariogénica (testigo)	Destilada	165,3	8,08	-----
	B	0,05% de compuesto 65	Destilada	158,2	6,36	21,28
10	C	0,10% de compuesto 65	Destilada	149,5	5,38	33,41
	D	0,25% de compuesto 65	Destilada	151,0	6,27	22,40
	E	0,05% de compuesto 66	Destilada	163,1	5,96	26,23
	F	0,10% de compuesto 66	Destilada	158,6	5,32	34,15
15	G	0,25% de compuesto 66	Destilada	174,8	4,69	41,95
	H	Cariogénica (testigo)	10% de sacarosa	142,2	11,54	-----
	I	Cariogénica	0,05% de compuesto 65	139,8	8,17	29,20
20	J	Cariogénica	0,10% de compuesto 65	134,4	6,26	45,75
	K	Cariogénica	0,25% de compuesto 65	139,2	4,43	61,61
	L	Cariogénica	0,05% de compuesto 66	145,8	8,06	30,15
25	M	Cariogénica	0,10% de compuesto 66	138,2	8,41	27,12
	N	Cariogénica	0,25% de compuesto 66	149,3	6,71	41,85

Los datos de la Tabla VI confirman que, en cantidades tan bajas como de 0,05% en peso, los compuestos 65 y 66 del presente invento son eficaces anticariogéni-



camente en un ambiente de sacarosa. Además, los resultados resumidos en la Tabla VI confirman también que estos agente anticariogénicos son eficaces cuando son suministrados en una dieta cariogénica que contiene azúcar o en
5 una solución que contiene sacarosa.

Ejemplo VII.- Estudios de trazadores radioactivos se han conducido con el fin de comparar el metabolismo del fósforo radioactivo (P^{32}) suministrado por diversos fosfatos. Un número apropiado de ratas machos fué dividido en 7 grupos iguales de acuerdo con el peso corporal
10 y fueron suministradas "ad libitum" con la dieta madre de maiz y sacarosa antes descrita y con agua destilada. A los animales de los grupos 1, 2 y 3 se les suministraron 5, 25 y 50 mg de compuesto 66 marcado con P^{32} , respectivamente, en solución acuosa por intubación oral, mientras que los animales de los grupos 4, 5 y 6 recibieron
15 cantidades comparables de NaH_2PO_4 marcado con P^{32} de una manera idéntica. Los animales del grupo 7 no recibieron ningún isótopo radioactivo y sirvieron como testigos. Cuatro horas después de la intubación de los fosfatos radioactivos, se recogieron muestras de saliva y de sangre a partir de seis animales de cada grupo. Acto seguido, los animales fueron sacrificados y se retiraron los molares mandibulares y los femures. Las diversas muestras fueron
20 analizadas en cuanto al contenido de P^{32} . Los animales restantes de cada grupo fueron sacrificados similarmente y analizados 24 horas después de la intubación de los fosfatos radioactivos.

Un resumen de los resultados de este ejemplo
30 está dado en la tabla VII, que indica el recuento por



Minuto (rpm) por ml de saliva y de sangre y el recuento
por minuto (rpm) por mg de fémur y semi-mandíbula con
respecto en los molares. Los datos citados en la Tabla
VII confirman que en caso todos los casos, se absorbió y
5 recirculó una cantidad significativamente mayor de fos-
fato en el caso del compuesto 6, en comparación con el
 NaH_2PO_4 , aunque, desde luego, tanto el NaH_2PO_4 y el com-
puesto 66 exhibían ambos sustancialmente mayores cantida-
des de absorción de fosfato que el compuesto testigo. Así
10 aparece que el compuesto 66 es metabolizado en una canti-
dad sustancialmente mayor y de más larga duración que el
 NaH_2PO_4 .

TABLA VII

Estudios de radiotrazador del metabolismo del compuesto 66 y del NaH_2PO_4 marcados con P³²

6.4.1968

Grupo	Tratamiento	Datos de 4 horas							Molares (rpm/se-mi mandíbula.)	Saliva (rpm/ml)	Sangre (rpm/ml)	Femures (rpm/mg)	Molares (rpm/se-mi mandíbula.)	Saliva (rpm/ml)	Sangre (rpm/ml)	Femures (rpm/mg)	Molares (rpm/semi mandíbula)
		Saliva (rpm/ml)	Sangre (rpm/ml)	Femures (rpm/mg)	Molares (rpm/se-mi mandíbula.)	Saliva (rpm/ml)	Sangre (rpm/ml)	Femures (rpm/mg)									
1	5 mg de compuesto 66	583,1	12,176	839,3	41,55	287,4	6,394	794,2									48,82
2	25 mg de compuesto 66	608,9	9,698	698,2	47,69	252,5	6,352	741,1									44,35
3	50 mg de compuesto 66	598,0	8,086	524,9	45,37	303,7	5,802	633,3									46,53
4	5 mg de NaH_2PO_4	589,5	9,759	689,2	33,37	235,7	6,167	751,0									37,68
5	25 mg de NaH_2PO_4	504,3	9,634	669,2	41,71	185,1	5,032	586,1									28,03
6	50 mg de NaH_2PO_4	548,2	8,561	545,5	38,38	187,2	4,835	538,8									29,88
7	Testigo	23,3	30,3	24,1	6,17	23,1	19,7	21,8									6,01





Además, unos estudios "in situ" del pH de la placa en seres humanos del efecto de enjuagados acuosos de la boca que contienen diversos fosfatos, han revelado que los agentes anticariogénicos del presente invento son

5 significativamente eficaces para aumentar la resistencia de la placa dental a una disminución del pH después de entrar en contacto con una sustancia tal como azúcar, especialmente en comparación con agentes de fosfato de la técnica anterior, tales como NaH_2PO_4 . Tal como es bien

10 conocido para los técnicos en la materia, una disminución del pH de la placa dental da como resultado de forma típica un aumento de la caries dental. Así, el efecto de los agentes anticariogénicos sobre el pH de la placa sirve además para indicar la eficacia anticariogénica de las

15 nuevas composiciones de materia del presente invento.

Toxicidad para los animales. Además de exhibir un alto grado de eficacia anticariogénica, los compuestos 64, 65 y 66 pueden ser utilizados con seguridad en organismos animales sin ningún efecto secundario peligroso. La

20 baja toxicidad de los agentes anticariogénicos se compara de manera bastante favorable con la de otros agentes que contienen fosfatos, ilustrados por el NaH_2PO_4 .

La toxicidad de los agentes anticariogénicos ha sido determinada en ratones (animales experimentales normales para este fin) y los datos de toxicidad aguda están

25 mostrados en la Tabla VIII, estando incluidos valores correspondientes para el NaH_2PO_4 con fines comparativos. La toxicidad está expresada en términos de DL_{50} , que es la dosis letal para el 50% de los animales ensayados. La

30 DL_{50} está expresada tanto en gramos de compuesto por kg



de peso corporal. Los datos de DL_{50} aguda fueron determi-
nados alimentando a un número apropiado de ratones de en-
sayo con diversas cantidades del fosfato por intubación
oral. Se determinaron las mortalidades 24 horas más tar-
de, y los datos de DL_{50} están citados en la Tabla VIII.

TABLA VIII

	<u>Compuesto</u>	<u>LD_{50}</u>	
		<u>Gramos de com- puesto/kg</u>	<u>Gramos de P/kg</u>
10	NaH_2PO_4	9,69	2,501
	Compuesto 65	5,60	1,34
	Compuesto 66	8,10	1,24

Los datos de la Tabla VIII confirman que los
compuestos del presente invento, igual que el NaH_2PO_4
de la técnica anterior, pueden ser empleados con seguri-
dad en las cantidades necesarias para lograr eficacia an-
ticariogénica. Además, los estudios de toxicidad crónica
confirmaron que los agentes anticariogénicos del presente
invento no producen ningún resultado desfavorable impor-
tante desde un punto de vista de toxicidad crónica.

Comestibles ilustrativos. - Los constituyentes
de comestibles ilustrativos producidos de acuerdo con el
presente invento están dados en los siguientes ejemplos.
Las preparaciones y las recetas para estos comestibles son
convencionales y bien conocidos en el ramo, y por lo tan-
to no se describen con detalle aquí.



Ejemplo VIII.-

Pastel de coco

Harina en polvo	27,7%
Mantequilla	8,2%
Sacarosa (que contiene 1% de compuesto 66 o 1% de compuesto 65)	32,9%
Leche	16,4%
Levadura en polvo	0,3%
Huevos	12,3%
Coco	2,2%
	<hr/>
	100,0%

Ejemplo IX.-

Pastel de bizcocho

Huevos	34,9%
Sacarosa (que contiene 1% de compuesto 66 o 1% de compuesto 65)	34,9%
Fécula de maiz	2,2%
Levadura en polvo	0,9%
Harina en polvo	26,2%
Vainilla	0,6%
Sal	0,3%
	<hr/>
	100,0%

Ejemplo X.-

Dulce de chocolate

Cacao	6,5%
Sacarosa (que contiene 1% de compuesto 66 o 1% de compuesto 65)	58,3%
Sal	0,1%
Leche	29,1%
Mantequilla	5,6%
Vainilla	0,4%
	<hr/>
	100,0%



Ejemplo XI

Budin de dátil

Harina en polvo	19,4%
Levadura en polvo	0,5%
Sacarosa (que contiene 1% de compuesto 66 o 1% de compuesto 65)	5,7%
Mantequilla	5,7%
Huevos	5,7%
Leche	17,2%
Dátiles	22,9%
Nuez	22,9%
	<hr/>
	100,0%

Ejemplo XII

Budin de fécula de maiz

Leche	89,5%
Fécula de maiz	5,0%
Sacarosa (que contiene 1,5% de compuesto 66 o 1,5% de compuesto 65)	5,0%
Sal	0,1%
Vainilla	0,4%
	<hr/>
	100,0%

Ejemplo XIII

Limonada

Sacarosa (que contiene 1,5% de compuesto 66 o 0,75% de compuesto 65)	12,5%
Jugo de limón	1,0%
Agua	86,5%
	<hr/>
	100,0%



Ejemplo XIV

Goma de mascar

Base para goma (por ejemplo chicle)	20,5%
Sacarosa (que contiene 1% de compuesto 66 o 1% de compuesto 65)	60,0%
Jarabe de maiz	18,5%
Agentes saporíferos	1,0%
	<hr/>
	100,0%

Ejemplo XV

Goma de mascar

Base para goma	22,0%
Jarabe de maiz	22,0%
Mannosa (que contiene 1% de compuesto 66 o 1% de compuesto 65)	54,9%
Agentes saporíferos	1,0%
Sacarina de sodio	0,1%
	<hr/>
	100,0%

Ejemplo XVI

Dulce del tipo Nougat

Proteína de soja (por ejemplo "Promide" D)	8,0%
Sacarosa (que contiene 1% de compuesto 66 o 1% de compuesto 65)	40,2%
Agua	37,6%
Sólidos de jarabe de maiz	13,4%
Carboximetil-celulosa	0,5%
Carbonato de calcio	0,3%
	<hr/>
	100,0%



Ejemplo XVII

Mezcla de Budin instantáneo

Sacarosa (que contiene 1% de compuesto 66 o 1% de compuesto 65)	74,5%
Azúcar de maiz saporificado	1,9%
Azúcar de maiz coloreado	2,4%
Sal	1,1%
Almidón previamente cocido	15,6%
Na ₂ P ₂ O ₇ (anhidro)	1,7%
Na ₂ HPO ₄	2,2%
Acetato de calcio	0,6%
	<hr/>
	100,0%

Ejemplo XVIII

Polvo para bebidas

Sabor de imitación (Polvo)	0,7%
Acido cítrico	12,5%
Dextrosa (que contiene 1% de compuesto 66 o 0,75% de compuesto 65)	85,8%
Agente colorantes artificiales	1,0%
	<hr/>
	100,0%

Ejemplo XIX

Mezcla para bebida de chocolate

Cacao	16,0%
Sacarosa (que contiene 1% de compuesto 66 o 1% de compuesto 65)	84,0-83,2%
Emulsificador	0-0,8%
	<hr/>
	100,0%



Ejemplo XX

Bebida de mezcla seca de cacao y azúcar

Cacao	18,0%
Sacarosa (que contiene 1% de compuesto 66 o 1% de compuesto 65)	16,95-61,90%
Sólidos de leche secada no grasos	20,0%
Agente saporífero	0,05-0,10%
	<hr/>
	100,0%

Ejemplo XXI

Mezcla de postre de gelatina

Sacarosa (que contiene 1% de compuesto 66 o 1% de compuesto 65)	85,0%
Gelatina	10,0%
Citrato trisódico (tampón)	0,8%
Agente saporífero	1,0%
Agente colorante	0,2%
Acidos fumárico y adípico (proporción 1:3)	3,0%
	<hr/>
	100,0%

Ejemplo XXII

Mezcla de postre de gelatina

Sacarosa (que contiene 1% de compuesto 66 o 1% de compuesto 65)	86,0%
Gelatina	9,4%
Citrato trisódico (tampón)	1,0%
Agente saporífero	0,4%
Agente colorante	0,4%
Acido adípico	2,8%
	<hr/>
	100,0%

Otras bebidas, por ejemplo bebida de naranja artificial contienen la misma distribución general de azúcar y agua, y difieren sólo en el agente sapo-



rífero, en el agente colorante, etc.

Cada uno de los productos comestibles citados en los Ejemplos VIII-XXII se muestra que incluyen azúcar anticariogénico que contiene una cantidad especificada de compuesto 64, 65 y/o 66, expresada como un porcentaje del comestible total. Se deberá sobreentender que estas enseñanzas son simplemente ilustrativas de la práctica del presente invento ya que las recetas particulares son susceptibles, desde luego, de amplias variaciones basadas en consideraciones de sabor, de costo, etc. Además, se deberá sobreentender que los agentes anticariogénicos pueden ser añadidos en forma de un componente del azúcar (es decir, una base de azúcar tratado) o equivalentemente como componente del comestible propiamente dicho, ya sea antes o después del azúcar o simultáneamente con el mismo (es decir, sobre una base de "mezcla comestible").

La adición de los compuestos 64, 65 y/o 66 al azúcar, a los productos comestibles, y a los productos comestibles que contienen azúcar, proporciona un método nuevo y único en su género para reducir el potencial cariogénico de los mismos. Además, la ingestión de azúcar tratado con agentes anticariogénicos de productos comestibles, o de productos comestibles que contienen azúcar, que contienen agentes anticariogénicos también proporciona un método nuevo y único en su género para reducir la aparición de la caries dental.

Además, los nuevos agentes anticariogénicos del presente invento pueden ser empleados en cantidades sustancialmente menores que los compuestos anteriormente utilizados, tales como NaH_2PO_4 ; exhiben eficacia ya sea en



la forma de un comestible sólido o cuando son añadidos a una solución que contiene sacarosa; los compuestos no contienen metales alcalinos tales como sodio, potasio o calcio y, por lo tanto, no presentan ningún problema apreciable desde un punto de vista organoléptico; los compuestos, aunque son ácidos en forma de solución acuosa diluída, no tienen capacidad tampón apreciable y, por lo tanto, no alteran apreciablemente el pH del azúcar para un comestible al que son añadidos; y estos compuestos son significativamente más eficaces con respecto a las propiedades anticariogénicas que los agentes de fosfato anteriores, tales como NaH_2PO_4 .

Se ha encontrado que las composiciones anticariogénicas del presente invento son significativamente eficaces de forma anticariogénica cuando son administradas en la presencia de agentes edulcorantes artificiales no nutritivos (por ejemplo sacarina, sales de sacarina de sodio y de calcio, ciclamatos de sodio y de calcio, y similares), así como en la presencia de azúcares tales como sacarosa. La eficacia de los agentes anticariogénicos del presente invento en la presencia de edulcorantes artificiales (por ejemplo, en la ausencia de azúcares) esta demostrada por el siguiente ejemplo.

Ejemplo XIII.- Un número apropiado de ratas de ensayo fué dividido en 10 grupos iguales. A cada grupo se suministró la dieta cariogénica madre antes descrita. Además, los animales fueron mantenidos con un régimen de agua potable que comprendía el agente anticariogénico que había de ser evaluado (es decir NaH_2PO_4 y los compuestos 65 y 66) en una concentración de 1% (en peso del agua po-



80

table) junto con una cantidad apropiada del agente edulcorante (0,14% en el caso de la sacarina de sodio y de "Sucaryl" y 10% en el caso de sacarosa con fines de comparación). Además, un grupo recibió agua destilada como régimen de bebida y sirvió como grupo testigo. Después de esto, los animales fueron sacrificados, y se determinaron los valores de solubilidad del esmalte de la manera anterior. Los datos de porcentaje de reducción están dados en la Tabla IX.

5

10

(*) "Sucaryl" es una marca comercial registrada de Abbott Laboratories para un agente edulcorante artificial no nutritivo que comprende ciclamato de sodio y sacarina de sodio:



TABLA IX

El efecto de diversos agentes anticariogénicos en la presencia de sacarosa y de edulcorantes artificiales sobre la solubilidad del esmalte de las ratas.

AGUA POTABLE					
Grupo	Agente Anticario génico (%)	Edulcorante (%)	pH natural	Nº de se mimandíbulas	Porcentaje medio de reducción
1		Testigo	5,4	10	----
2	1,0% de NaH_2PO_4	10% de sacaro <u>sa</u>	4,7	10	14,47
3	1,0% de compuesto 65	10% de sacaro <u>sa</u>	2,0	10	50,87
4	1,0% de compuesto 66	10% de sacaro <u>sa</u>	2,1	10	51,30
5	1,0% de NaH_2PO_4	0,14% de saca <u>r</u> ina de sodio	4,2	10	24,48
6	1,0% de compuesto 65	0,14% de saca <u>r</u> ina de sodio	2,1	10	52,33
7	1,0% de compuesto 66	0,14% de saca <u>r</u> ina de sodio	2,3	10	48,12
8	1,0% de NaH_2PO_4	0,14% de Suca <u>r</u> yl	5,0	10	16,55
9	1,0% de compuesto 65	0,14% de Suca <u>r</u> yl	2,2	10	39,04
10	1,0% de compuesto 66	0,14% de Suca <u>r</u> yl	2,2	10	53,94

Los datos de la Tabla IX confirman la eficacia de los compuestos 65 y 66 en la presencia de edulcorantes artificiales, así como en la presencia de edulcorantes nutritivos, tales como sacarosa (es decir azúcares).

Aunque las composiciones y métodos del presente invento se han descrito con referencia a ciertas realizaciones particulares preferidas, se deberá en-



tender que se pueden efectuar diversos cambios, modificaciones y alteraciones en los materiales utilizados, en las proporciones de materiales, y en las maneras de formulación, sin apartarse del espíritu y del alcance del presente invento, tal como se define en las siguientes reivindicaciones.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, con fecha 7 de marzo de 1967, bajo el nº 621.155, se acoge a los beneficios del artº 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para la preparación de un agente anticariogénico, caracterizado por hacer reaccionar pentóxido de fósforo P_4O_{10} , con un exceso molar de urea en un medio acuoso, siendo de 2,4 u 8 la proporción molar de urea a pentóxido de fósforo.

2.- El procedimiento de la reivindicación 1, caracterizado porque la proporción molar de urea a pentóxido de fósforo, P_4O_{10} , es de 2:1.

3.- El procedimiento de la reivindicación 1, caracterizado porque la proporción molar de urea a pentóxido

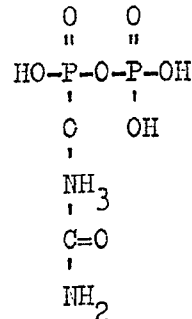


do de fósforo, P₄O₁₀, es de 4:1.

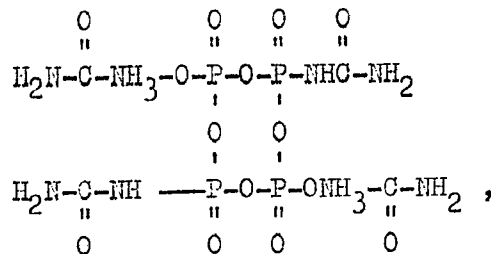
4.- El procedimiento de la reivindicación 1, caracterizado porque la proporción molar de urea a pentóxido de fósforo P₄O₁₀ es de 8:1.

5 5.- Un procedimiento mejorado para producir un producto comestible caracterizado porque la mejora comprende incorporar en dicho producto comestible, con el fin de reducir el potencial cariogénico de dicho comestible, una cantidad anticariogénica de un producto obtenido haciendo reaccionar pentóxido de fósforo, P₄O₁₀, con un exceso molar de urea en un medio acuoso, siendo de 2,4 u 8 la proporción molar de urea a pentóxido de fósforo.

15 6.- El procedimiento de la reivindicación 5, caracterizado porque el producto comprende: pirofosfato de urea, un compuesto que tiene la estructura



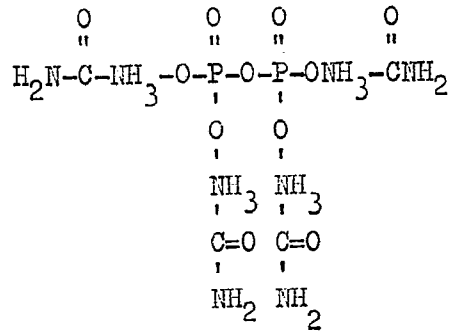
carbamido-pirofosfato de urea dimerizado, un compuesto que tiene la estructura



20 y pirofosfato de tetraurea, un compuesto que tiene la



estructura



7.- El procedimiento de las reivindicaciones 5 o 6, caracterizado porque el producto es carbanido-pi-rofosfato de urea dimerizado.

5 8.- El procedimiento de las reivindicaciones 5 o 6, caracterizado porque el producto es pirofosfato de tetraurea.

10 9.- El procedimiento de las reivindicaciones 5 o 6, caracterizado porque el producto es pirofosfato de urea.

10.- El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, caracterizado porque el comesti-ble comprende carbohidratos o edulcorantes artificiales no nutritivos.

15 11.- El procedimiento de la reivindicación 10, caracterizado porque el carbohidrato es azúcar.

20 12.- El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, caracterizado por incorporar en el comestible al menos aproximadamente 0,05% en peso del mismo con relación al producto.

13.- Un procedimiento para la preparación de un agente anticariogénico.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que



antecede y para los fines que se han especificado.

La presente Memoria consta de 45 hojas escritas a máquina por una sola cara.

30 ABR. 1968

Madrid,

P.A.

Alberto de Elzabara
P. A. *de la*

RM

6.4.1968

- 45 -