

380312

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de TELEC S.A.

entidad / ~~nacionalidad~~ suiza

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	<u>A61</u>
SUBCLASE	<u>K</u>

con domicilio en 4, Rue Ami Lullin, Ginebra, Suiza

por: "PROCEDIMIENTO PARA MANUFACTURAR UN DENTIFRICO QUE CON
TIENE ENZIMAS" (Clase Internacional A61k)

11 JUN 1971



La presente invención se refiere a un nuevo dentífrico que contiene enzimas, y a un procedimiento para manufacturarlo.

5 El deterioro de los dientes, especialmente las caries, es causado por un cierto número de factores. Es del conocimiento común que, por lo general, hay sobre la superficie del diente un depósito consistente en productos alimenticios y bacterias, depósito que es llamado placa. Las bacterias existentes en esta placa hacen que se deterioren los productos alimenticios, durante el cual procedimiento se forman ácidos. En la superficie del diente, el pH de la saliva, que generalmente tiene un valor de 7,0 a 7,5, disminuye por dicha formación de ácidos. Según la naturaleza del alimento consumido y la frecuencia del consumo, el pH puede alcanzar valores variables, a la vez que el tiempo requerido para alcanzar el pH normal (tiempo de regeneración) puede también variar mucho. Así, por ejemplo, se ha hallado que durante el consumo de azúcares en forma de masas resistentes, tales como toffes, se alcanza un pH mucho menor que cuando estos azúcares se presentan en un producto de estructura fibrosa, tal como manzanas, siendo además en el primer caso el tiempo de regeneración mucho más largo. Además, se ha hallado que con el consumo repetido de dulces u otros productos que forman ácidos, el tiempo de regeneración aumenta gradualmente. Según la naturaleza del material, el pH puede alcanzar valores de 5,5 a 4,5, y a veces incluso menores. La zona por debajo del límite de pH 5,5 es llamada a menudo zona de peligro, debido a que bajo tales condiciones ácidas los compuestos cálcicos del diente se disuelven en la saliva, lo que conduce al deterioro



del diente. En consecuencia, está claro que cuanto menor sea el pH y más largo sea el tiempo de regeneración, mayor será el riesgo de que los dientes sean afectados.

5 Además de estos dos factores hay al menos otro factor que juega un papel importante en el deterioro de los dientes, es decir, el espesor de la placa. El hecho del asunto es que si la placa es muy espesa, los ácidos formados en ella por descomposición bacteriana tienen gran dificultad para difundirse hasta la superficie, lo que tiene como resultado un pH menor y un periodo de regeneración más largo.

10 En relación con el último factor mencionado, ha sido usual durante un tiempo considerable, en el pasado, incorporar en las pastas dentífricas abrasivos y/o material de pulido, con el fin de eliminar o reducir la placa, que es la razón por la que se recomienda comer manzanas.

15 También es conocida la incorporación de enzimas en pastas dentífricas y dentífricos similares, por ejemplo proteasas tales como pepsina, pancreatina, tripsina y similares, o amilasas. Todas las enzimas que han sido aplicadas hasta ahora pertenecen al grupo de las hidrolasas, por tanto a las enzimas que son capaces, entre otras cosas, de romper los enlaces peptídicos o de glicósido, como consecuencia de lo cual los compuestos macromoleculares son convertidos en oligoproductos o productos monómeros, que se disuelven más fácilmente en la saliva y, por tanto, pueden ser eliminados.

25 La presente invención se basa en un principio enteramente diferente y nuevo, consistente en que se añade a un dentífrico una óxidoreductasa que forma peróxido de hi



11

drógeno en la descomposición del substrato. Usando en dentífricos tales sistemas se consiguen dos efectos importantes: la placa es afectada y, lo que tiene importancia especial, se forma peróxido de hidrógeno en la descomposición enzimática, habiéndose hallado que ello normaliza la flora de la boca, como consecuencia de lo cual se vé una disminución de la descomposición bacteriana y, en consecuencia, ninguna o apenas alguna formación de ácidos nocivos.

10 En principio, en la manufactura de las preparaciones según la invención se puede usar cualquier enzima óxidoreductasa que suministre peróxido de hidrógeno, en general las óxidoreductasas que descomponen el substrato con oxígeno como aceptor.

15 Como ejemplos de tales enzimas se pueden mencionar las oxidasas que actúan sobre el grupo CHO- aldehído- o ceto- del substrato, tales como la lactato oxidasa, malato oxidasa, glucosa oxidasa, hexosa oxidasa, galactosa oxidasa, piruvato oxidasa y oxalato oxidasa; oxidasas que actúan sobre el grupo CH-NH₂ del substrato, tales como L-aminoácido oxidasa, D-aminoácido oxidasa, tiraminasa e histaminasa; y otras oxidasas que tienen otro punto de ataque, tales como xantina oxidasa, sarcosina oxidasa, N-metilaminoácido oxidasa y sulfito oxidasa.

25 La cantidad de enzima antes mencionada a usar puede variar mucho, pero usualmente es de 0,01 a 500 U por gramo o mililitro de dentífrico.

30 Por 1 unidad de enzima se quiere decir aquella cantidad de enzima que oxidará 1 μ mol de substrato por minuto, a 30°C y pH 6, bajo condiciones normalizadas.



Se ha probado que es ventajoso añadir también una o más enzimas adicionales, especialmente aquellas enzimas que pueden suministrar substrato para el sistema de enzima oxidasa aplicada, tales como enzimas pertenecientes al grupo de las hidrolasas. Las hidrolasas pueden ser, por ejemplo, carbohidrasas, proteasas y lipasas, tales como alfa-amilasa, beta-amilasa, glucoamilasa o amiloglucosidasa, celulasa, dextranasa, invertasa, alfa- y beta-glucosidasa, alfa- y beba-galactosidasa, pepsina, tripsina, quimotripsina, papaína y proteasas de origen bacteriano.

Estas hidrolasas son medidas según métodos usuales, y sus actividades son indicadas en unidades según las recomendaciones de la Unión Internacional de Bioqímica (Informe de la comisión de enzimas de la UIB (Report of the Commission in Enzymes of the IUB), Pergamon Press, Oxford, 1961).

En vez de, o simultáneamente con, una o más hidrolasas, se puede añadir también a la preparación el substrato de la oxidasa a aplicar, tal como un azúcar, por ejemplo galactosa o glucosa, un lactato o malato, un aminoácido, un piruvato u oxalato, y similares.

La adición de glucosaoxidasa junto con amiloglucosidasa ha resultado también ser una combinación muy favorable.

Para mostrar el efecto sorprendente de dichas enzimas, se midió el valor del pH en la superficie del diente en la placa. El microelectrodo de antimonio usado para este fin ha sido descrito en la literatura por F. Clarence Thompson y otros, en Journal of dental Res. 33 (1954), 849. Las medidas se efectuaron en las superficies bucales

380312

11 JUN 1970



del primero y segundo molares, al menos 1 hora después del último consumo de alimentos. Por tanto, hubo 4 puntos de medida, en total, por persona, siempre en la secuencia: $M_1SD-M_2SD-M_1SS-M_2SS$.

5 El primer día se aclararon la boca durante 4 min con 10 ml de una solución de sacarosa al 70%, tras lo cual se midió el pH. Tras estas medidas, se aclararon con 10 ml de líquido de lavado de boca en el que se habían disuelto las enzimas, lo cual, desde luego, no se hizo con los contro-
10 les.

Los ensayos se efectuaron de manera que hubo un intervalo de al menos 1 hora entre el último aclarado y la comida siguiente.

Al segundo día se repitió el procedimiento con 10 ml
15 de una solución de sacarosa al 70%, tras lo cual se midió el pH.

Al siguiente día se pudo demostrar claramente el efecto útil del aclarado con enzima, sobre el pH, en la superficie del diente, tras el aclarado con sacarosa.

20 Para evitar efectos mecánicos sobre la placa, tanto la sacarosa como las enzimas se aplicaron en forma líquida.

Los ensayos se efectuaron en grupos de 15 a 30 niños (niños y niñas) de 12 a 14 años.

En la tabla siguiente se dan los resultados de las
25 medidas del pH. Los niños han sido divididos en 3 grupos: (a) aquellos con pH mayor que 6,8; (b) aquellos con pH entre 5,6 y 6,8; (c) aquellos con pH menor que 5,6.

380312



11 JUN 1970

Tanto por ciento de niños con pH
mayor que 6,8 de 5,6 a 6,8 menor que 5,6

Controles:				
	1er. dia	23	53	24
5	2º dia	19	58	23
	30 U de amiloglucosidasa por 10 ml:			
	1er. dia	33	39	28
	2º dia	28	47	25
10	6 U de glucosidasa por 10 ml.:			
	1er. dia	25	55	20
	2º dia	31	60	9
15	30 U de amiloglucosidasa + 6 U de glucosaoxidasa por 10 ml:			
	1er. dia	21	59	20
	2º dia	60	40	0

Según esta tabla, resulta que la amiloglucosidasa so
 20 la no tiene influencia apreciable sobre el tanto por cien-
 to de niños en la zona de peligro por debajo de 5,6, y que
 la glucosaoxidasa, y en grado aún mayor la glucosaoxidasa
 en combinación con la amiloglucosidasa, reduce este tanto
 por ciento considerablemente, o hasta cero.

25 Otro factor sorprendente fué que la estructura de la
 placa se había hecho menos firme por tratamiento con la mez-
 cla de enzimas, de manera que la placa se desprendía fácil-
 mente en muchos casos.

30 Los dentífricos según la invención pueden presentar-
 se en diversas formas, por ejemplo en forma de pasta dentí-



frica, líquido de lavado bucal, tabletas, goma de mascar,
u otras formas usuales. Además de los productos enzimáticos
según la invención y de un substrato, si lo hay, para la
oxidasa aplicada, estos dentífricos contienen las sustan-
5 cias usuales. Así, por ejemplo, se incorporan en la pasta
dentífrica materiales abrasivos y/o de pulido, tales como
carbonato cálcico, fosfato dicálcico, fosfato cálcico,
sulfato cálcico o compuestos de silicio; espesadores ta-
les como carboximetilcelulosa, goma de tragacanto o guar;
10 agua; sustancias para dar sabor; y/o agentes edulcorantes
naturales o sintéticos. Además, se pueden añadir compues-
tos fluorados tales como monofluorofosfato sódico o potá-
sico, o fluoruro sódico.

La invención se ilustra más mediante las siguientes
15 composiciones, a las que no está limitada, desde luego.

Ejemplo 1

Pasta dentífrica

	Sílice precipitada (p.ej. Neosyl)	aprox. 23%
20	Parafina	15%
	Esteres PAB	0,2%
	Metilcelulosa	1,8%
	Sustancias aromáticas	2%
	Glucosaoxidasa (20 U/g)	
25	Amiloglucosidasa (30 U/g)	
	Agua destilada	hasta 100%

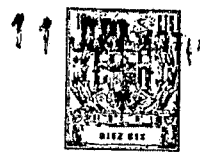


Ejemplo 2

	<u>Pasta dentífrica</u>	
	Carbonato cálcico	50%
	Fosfato tricálcico	5%
5	Sorbita (solución al 70%)	10%
	Glicerina	20%
	Tragacanto	2%
	Sustancias aromáticas	0,8%
	Glucosaoxidasa (10 U/g)	
10	Dextranasa(10 U/g)	
	Esteres PAB	0,1%
	Agua destilada	hasta 100%

Ejemplo 3

15	<u>Pasta dentífrica</u>	
	Hidróxido de aluminio	40%
	Fluoruro sódico	0,1%
	Sorbita (solución al 70%)	25%
	Glicerina	5%
20	Sustancias aromáticas	1,2%
	Alginato sódico	1%
	Esteres PAB	0,1%
	Sacarina	0,25%
	Glucosaoxidasa (5 U/g)	
25	Invertasa (25 U/g)	
	Agua	hasta 100%



Ejemplo 4

Polvo dentífrico

	Sustancias aromáticas	2%
5	Ciclamato sódico	0,5%
	Detergente (Texapon L 100)	1%
	Galactosaoxidasa (4 U/g)	
	Glucosaoxidasa (4 U/g)	
	Beta-galactosidasa (30 U/g)	
10	Fosfato cálcico	hasta 100%

Ejemplo 5

Líquido para lavado de la boca

	Metilcelulosa (poca viscosidad)	1%
	Sustancias aromáticas	1%
15	Esteres PAB	0,15%
	Fosfato disódico 0 aq.	1,5%
	Acido cítrico 1 aq.	1,0%
	Glucosaoxidasa (3 U/ml)	
	Amiloglucosidasa (5 U/ml)	
20	Agua destilada	hasta 100%

Ejemplo 6

Polvo dentífrico

	Ciclamato sódico	0,75%
	Sustancias aromáticas	2,25%
25	L-aminoácido oxidasa (95 U/g)	
	Glicina	2%
	Fosfato tricálcico	hasta 100%

380312



Ejemplo 7

<u>Polvo dentífrico</u>		
	Sustancias aromáticas	1%
5	Fluoruro sódico	0,1%
	Detergente	1%
	Xantina	0,8%
	Xantinaoxidasa (5 U/g)	
	Sacarina sódica	0,25%
10	Hidróxido de aluminio microcristalino	hasta 100%

Ejemplo 8

<u>Tableta para mascar</u>		
	Carbowax 6000	2%
15	Sustancias aromáticas (microcápsulas)	0,5%
	Materia colorante	0,1%
	Glucosaoxidasa (5 U/g)	
	Pancreatina	1%
	Mannita	hasta 100%

20

Ejemplo 9

<u>Goma de mascar</u>		
	Base de goma	14%
	Sorbo (70%)	25%
25	Sustancias aromáticas	0,5%
	Glucosaoxidasa (30 U/g)	
	Invertasa (100 U/g)	
	Sorbita	hasta 100%



Esta solicitud que corresponde a la presentada en Holanda el 3 de Junio de 1969, bajo el Núm. 6908379, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

- REIVINDICACIONES -

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

- 10 1º.- Procedimiento para manufacturar un dentífrico que contiene enzimas, caracterizado porque, a un vehículo comúnmente usado para este fin, se añade una idorreductasa que produce peróxido de hidrógeno en la descomposición del substrato.
- 15 2º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque a tal preparación se añade una enzima que produzca un substrato para la oxidorreductasa.
- 3º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque se añade a la preparación el
- 20 substrato de la óxidorreductasa relativa.
- 4º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se usa como óxidorreductasa glucosaoxidasa.
- 5º.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se usa como enzima una hidrolasa o carbohi-

8.6.70

- 12 - 380312



drasa de glucósico.

5 6º.- Procedimiento según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se añade glucosa oxidasa, amiloglucosidasa si se requiere, glucosa, a un vehículo adecuado para este fin.

7º.- Procedimiento para manufacturar un dentífrico que contiene enzimas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 SET. 1972

P.A.

[Handwritten signature]
Per Rodas

[Handwritten signature]

20.9.72
JGA.

380312