

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ES	11	NUMERO	A 1
	21	443034	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 24 56 787.1		30 de Noviembre de 1.974		R.F.Alemana

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTZ DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C01B, A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA APLICACION DE UNA CAPA MOLECULAR DE ACIDO AMINOFOSFONICO SOBRE DIHIDRATO DE HIDROGENOFOSFATO - DE CALCIO".

71	SOLICITANTE (S)
	HENKEL & CIE GMBH, entidad alemana

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Henkelstrasse 67, 4000 Dusseldorf-Holthausen, República Federal Alemana.

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Walter Flöger

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. JOSE MIGUEL GÓMEZ-ACEBO Y POMBO

La invención se refiere a un procedimiento para estabilizar dihidrato de hidrógenofosfato de calcio contra la hidrólisis, mediante aplicación de una capa molecular de ácidos aminofosfónicos cíclicos sobre dicho dihidrato de hidrogenofosfato de calcio.

El dihidrato de hidrógenofosfato de calcio representa un agente pulidor frecuentemente empleado en los medios para la limpieza de los dientes, tales como pastas y polvos dentales. Aparte de algunas propiedades ventajosas para esta finalidad de empleo tiene sin embargo el dihidrato de hidrogenofosfato de calcio la desventaja de que no es estable a la hidrólisis. Esta falta de estabilidad a la hidrólisis repercute en forma especialmente gravosa en los preparados que contienen agua, tales como por ejemplo, en las patas dentales, pero también en los productos tales como polvos dentales puede conducir a fenómenos secundarios indeseados. En presencia de humedad hidroliza el dihidrato de hidrogenofosfato de calcio fácilmente bajo liberación de ácido, formándose fosfatos básicos que en la mayoría de los casos tienen estructura de apatita.

Los procesos que aquí se desarrollan se pueden representar formalmente mediante la siguiente reacción en bruto:



La velocidad, así como el punto final de esta reacción se influencia por varias circunstancias, tales como temperatura, pH de la mezcla de sustancias y de su composición. De especial influencia es aquí la temperatura, ya que el dihidrato de hidrogenofosfato de calcio se descompone a partir de los 36°C bajo formación de anhídrido de hidrogenofosfato de calcio, hidroxiapatita y agua, o bien solución de fosfato de calcio. Está dada así la posibilidad de que también se puedan

5. descomponer los preparados sin adición de agua. Las temperaturas de 36°C y más se pueden presentar sin embargo fácilmente en la preparación de los preparados que contienen dihidrato de hidrogenofosfato de calcio o, por ejemplo, en el almacenamiento de los productos terminados, especialmente en las zonas de clima tropical.

10. Por el ácido liberado en la hidrólisis, bajo circunstancias, no solo se modifica el pH de la mezcla, sino que se puede variar toda la estructura del producto, por ejemplo, presentándose una solidificación en una pasta, aglomeración en los polvos, las tabletas se pueden desmoronar. Si, además de dihidrato de hidrogenofosfato de calcio, están contenidos carbonatos en la mezcla, tal y como puede ser el caso en los medios para limpiar los dientes, se produce en la hidrólisis, como fenómeno secundario muy desagradable, un desarrollo de dióxido de carbono que, bajo circunstancias, puede conducir a un reventón de los recipientes, tales como ejemplo, de los tubos para las pastas de dientes o, como mínimo, a un hinchamiento de los mismos.

20. Para el empleo de un agente pulidor, como cuerpo limpiador, en el medio para la limpieza de los dientes, es de importancia decisiva su comportamiento de abrasión, pues los productos utilizables para esta finalidad deben tener solo una abrasión que no perjudique los dientes.

25. Justamente por su favorable comportamiento de abrasión tiene el dihidrato de hidrogenofosfato de calcio una gran aceptación como cuerpo limpiador en los medios para la limpieza dental. Si, por el contrario, por la hidrólisis se presenta una transformación a apatita, considerablemente más dura, se pueden formar bajo circunstancias medios abrasi-

30.

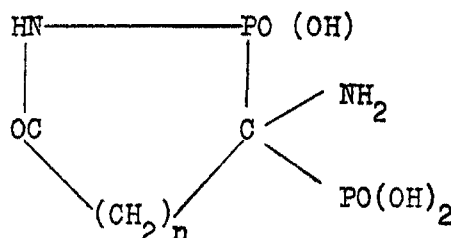
vos, o bien unos medios de abrasividad incontrolada.

5. Por esta razón ya se ha intentado anteriormente el estabilizar el dihidrato de hidrogenofosfato de calcio contra la hidrólisis, para hacer así posible su empleo, sin impedimento alguno, en los medios para la limpieza de los dientes. Para esta finalidad se le han agregado a una suspensión de dihidrato de hidrogenofosfato de calcio en agua distintos compuestos, tales como ácido pirofosfórico, pirofosfato de sodio-calcio o pirofosfato sódico, después se ha filtrado
10. la suspensión y el producto obtenido se ha incorporado en los medios para limpiar los dientes. Todos estos procedimientos, sin embargo, no han podido satisfacer, ya que en algunos casos para lograr una estabilidad suficiente eran necesarios complicados tratamientos ulteriores de los productos y en
15. algunos casos hasta el mismo procedimiento presenta considerables dificultades técnicas.

- También se ha propuesto el emplear determinados ácidos fosfónicos tales como ácido 1-hidroxi-2,2-difosfónico o ácido amino-tris-(metileno-fosfónico) como agente
20. estabilizador contra la hidrólisis del dihidrato de hidrogenofosfato de calcio. Estos ácidos fosfónicos, así como otros ácidos fosfónicos mencionados en relación con esto, tienen sin embargo dos desventajas esencial con respecto a la estabilización del dihidrato de hidrógenofosfato de calcio. Su efecto
25. estabilizador deja mucho que desear y la estabilización presenta problemas técnicos. Para el empleo como estabilizador de dihidrato de hidrogenofosfato de calcio para los medios para la limpieza de los dientes solamente se pueden emplear productos que tengan un efecto inhibitor de duración
30. lo más larga posible, ya que el efecto inhibitor de los ácidos

fosfónicos solo se mantiene durante un periodo de tiempo muy determinado para entonces interrumpirse repentinamente. En los ácidos fosfónicos, ya propuestos, el efecto inhibitor no es especialmente grande ni tampoco de duración suficiente. Además repercute desventajosamente que el efecto inhibitor de los ácidos fosfónicos mencionados no crezca en todos los casos con el aumento de la cantidad empleada, sino que, por el contrario, vuelva a decaer, por lo que la dosificación deseada es industrialmente de difícil realización.

Se ha descubierto que se logra una estabilización satisfactoria y fácil de realizar del dihidrato de hidrogenofosfato de calcio contra la hidrólisis, si se aplica una capa molecular de ácido aminofosfónico sobre el dihidrato de hidrogenofosfato de calcio, mediante un proceso caracterizado porque en una solución acuosa, diluida, ajustada a un pH entre 5 y 10, preferentemente entre 6 y 8, de un ácido aminofosfónico de fórmula general



donde n representa un número entero entre 1 y 3, o bien sus sales hidrosolubles, se suspende, bajo viva agitación, dihidrato de hidrogenofosfato de calcio, en una cantidad de 0,01 hasta 5% en peso, preferentemente 0,03 hasta 2% en peso de ácido aminofosfónico, referido al dihidrato de hidrogenofosfato de calcio empleado, la suspensión se deja reposar durante unas 24 horas para recubrir la superficie, a continuación se separa por filtración la sustancia sólida, se lava con algo de agua y alcohol y a continuación se seca.

La obtención de los ácidos aminofosfónicos, a emplear según la presente invención, o bien de sus sales hidrosolubles, se logra en forma sencilla haciendo reaccionar derivados de ácido dicarboxílicos de fórmula $\text{X}-(\text{CH}_2)_n-\text{X}$, donde

a representa los números 1 a 3 y X significa un grupo $-\text{CONH}_2$, con trihaluros de fósforo o trihaluros de fósforo y ácido fosforoso, el producto de reacción se hidroliza y, en caso dado, se transforma en las sales, tal y como se describe en la solicitud de patente alemana P 2343195.

5.

La reacción se puede realizar, por ejemplo, fundiendo primeramente la diamida de ácido dicarboxílico con ácido fosforoso y agregando lentamente, bajo agitación, PCl_3 . El producto de reacción formado, en la mayoría de los casos viscoso, se hidroliza a continuación mediante la adición de agua.

10.

No es necesaria una adición de ácidos ya que el producto de reacción mismo tiene reacción ácida. Pero, sin embargo, también partiendo del dinitrilo de ácido dicarboxílico se puede disolver éste en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo,

15.

dioxano o hidrocarburos clorados, y a continuación mezclar con trihaluro de fósforo. Después se sigue agregando ácido fosforoso y después de la adición de agua se hidroliza. En el procedimiento mencionado en último lugar se puede también suprimir, en caso dado, el ácido fosforoso. Como trihaluros de

20.

ácido fosfórico entran especialmente en consideración el tricloruro de fósforo y el tribromuro de fósforo. Este último ha demostrado ser especialmente adecuado cuando como reactante se emplean los nitrilos. La proporción molar cuantitativa entre el derivado del ácido dicarboxílico y el compuesto de fósforo asciende a 1:2 hasta 1:6, preferentemente a 1:4.

25.

Preferentemente se emplean los derivados de ácido dicarboxílico, arriba mencionados, del ácido malónico, ácido succínico y ácido glutárico.

30.

Ventajosamente se pueden emplear los ácidos aminofosfónicos cíclicos también en forma de sus sales hidrosolubles,

tales como especialmente sales de litio, de sodio, de potasio y de amonio. La transformación en las sales se puede realizar fácilmente mediante neutralización parcial o completa con las bases correspondientes.

5. La estabilización según la presente invención se puede realizar bien durante la obtención del dihidrato de hidrogenofosfato de calcio o en un procedimiento de tratamiento independiente ulterior, pudiéndose realizar la obtención del dihidrato de hidrogenofosfato de calcio según uno de los procedimientos conocidos por la literatura, por ejemplo, de hidróxido de calcio y ácido fosfórico.

10. Si la estabilización según la presente invención se ha de realizar ya durante la obtención del dihidrato de hidrogenofosfato de calcio, entonces ha demostrado ser conveniente agregar los ácidos aminofosfónicos cíclicos a la mezcla de reacción solo al final del proceso. Si la estabilización se ha de realizar en el dihidrato de hidrogenofosfato de calcio previamente aislado, lo cual es la forma de realización preferente, entonces este se trata con una solución acuosa del agente de estabilización, ajustándose el pH de la solución entre 5 y 10, preferentemente entre 6 y 8. La cantidad de estabilizador necesaria se puede determinar fácilmente mediante ensayos. Se ha descubierto que, por lo general, son suficientes un 0,01 a 5 % en peso, preferentemente un 0,03 a 2 % en peso, referido a la cantidad del dihidrato de hidrogenofosfato de calcio a estabilizar, siempre que no estén presentes otros estabilizadores.

15. Aquí depende la cantidad, dentro de los límites indicados, del grado de estabilización deseado, de la granulometría, de la superficie y de la estructura de la super-
- 20.
- 25.
- 30.

ficie del dihidrato de hidrogenofosfato de calcio obtenido, así como del tiempo de contacto entre el estabilizador y el producto a estabilizar. Asimismo ha demostrado ser conveniente emplear sales hidrosolubles de los ácidos aminofosfónicos cíclicos, tales como, por ejemplo, las sales alcalinas, especialmente las sales sódicas. Si se han de emplear los ácidos libres, entonces es fácilmente posible corregir variaciones en el pH, por ejemplo, por adición de hidróxido de calcio u óxido de calcio. Frecuentemente esto, sin embargo, no es necesario debido a la reducida cantidad de ácido aminofosfónico cíclico agregado. Los agentes de estabilización, a emplear según la presente invención, se pueden combinar también con otras sustancias, tales como otros estabilizadores, agentes auxiliares de la precipitación o coloides protectores, tales como, por ejemplo, con pirofosfato, tripoli-fosfato y otros fosfatos polímeros, polisilicatos, policarboxilatos, derivados de lignina, gumén y polisacáridos.

La presente invención se refiere, en primer lugar, a la obtención de un dihidrato de hidrogenofosfato de calcio estabilizado contra la hidrólisis para ser empleado en las pastas dentales. Tales productos, así estabilizados, pueden ser sin embargo también ventajosos en otros terrenos de aplicación. Los medios de limpieza de los dientes, a obtener según la presente invención, pueden contener, además del dihidrato de hidrogenofosfato de calcio estabilizado, que sirve como cuerpo limpiador, los componentes usuales, tales como, por ejemplo, espesadores, agentes tensioactivos, emulsionantes, bactericidas, sazonantes. Una forma preferente del medio de limpieza de los dientes, con un contenido de dihidrato de hidrogenofosfato de calcio estabilizado según

la presente invención, lo representa la pasta dental.

5. Bajo pastas dentales se entienden, en general, unos preparados pastosos de agua, agentes espesadores, agentes de humectación y de espumación, agentes mantenedores de la humedad, cuerpos esmerilantes, abrasionantes o limpiadores, sustancias aromatizantes, correctores del sabor, sustancias antisépticas y valiosas para la cosmética bucal. El contenido de las pastas dentales en cuerpos limpiadores, es decir, en anhídrido de hidrogenofosfato de calcio estabilizado contra la reacción con iones de fluor, se encontrará por lo general entre los límites de un 25 a un 60 % en peso, referido a la masa total de la pasta dental. Como agentes humectadores y espumadores se emplean, ante todo, agentes tensioactivos aniónicos libres de jabón, tales como sulfatos de alcohol graso, por ejemplo, laurilsulfato sódico, sulfatos de monoglicéricos, laurilsulfoacetato sódico, sarcósidos, tauridas y otros agentes tensioactivos aniónicos que no influyen el sabor, en cantidades de un 0,5 - 5 % en peso. Para la preparación del aglutinante para la pasta dental se pueden emplear todos los agentes espesadores usuales para esta finalidad, tales como celulosa hidroxietílica, celulosa carboximetílica sódica, traganta, musgo de Carrageeno, agar-agar, goma arábica, así como adicionalmente ácidos silícicos de partícula fina.
- 10.
- 15.
- 20.
25. Como agentes mantenedores de la humedad sirven, en primer lugar, la glicerina y la sorbita en cantidades que pueden llegar hasta un tercio de la cantidad total de la pasta dental. La nota de aroma y de sabor deseada se puede lograr mediante la adición de aceites etéricos, tales como
30. aceite de menta, clavo, hierba luisa, sasafrás, así como

medios para edulcorar, tales como sacarina, dulcina, dextrosa, levulosa. Además se pueden agregar aditivos que eviten las caries, tales como por ejemplo, fluoruros o fosfatos de fluor.

5. Como la preparación del dihidrato de hidrogenofosfato de calcio estabilizado contra la hidrólisis efectúa por lo general mediante tratamiento de un dihidrato de hidrogenofosfato de calcio previamente aislado con una solución acuosa del agente estabilizador, es naturalmente posible estabilizar un dihidrato de hidrogenofosfato de calcio, que ya se encuentra en una pasta dental terminada, y que está defectuosamente estabilizado por otros aditivos, ulteriormente mediante una adición de sales de los ácidos aminofosfónicos cíclicos contra la hidrólisis. Tales medidas pueden ser adecuadas en casos especialmente situados, pero deben quedar limitados a excepciones, ya que el resultado de un tratamiento de éstos, de difícil control en un sistema tan heterogéneo como representa una pasta dental, no siempre queda totalmente garantizado.
- 10.
- 15.

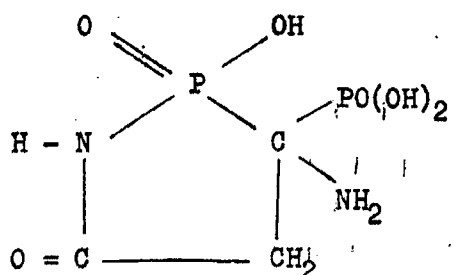
20. Los ejemplos siguientes explican el objeto de la invención con más detalle, sin por ello ser limitativos.

Ejemplos

25. Primeramente se describe la obtención de algunos ácidos aminofosfónicos cíclicos a emplear según la presente invención como agentes de estabilización.

Agentes de estabilización A

Obtención del 2-hidroxi-2-oxo-3-amino-3-fosfonil-5-oxo-1,2-azafosfaciclopentano.



5.

10.

15.

20.

25.

30.

Bajo exclusión de humedad se funden, a 70°C, 102 g de diamida de ácido malónico (1,0 moles) y 164 g de H₃PO₃ (2,0 moles) y lentamente, bajo agitación, se mezcla con 175 cc de PCl₂ (2,0 moles). Se forma una masa amarilla, viscosa, que después de 4 horas se hidroliza con 1 litro de H₂O. Después de filtrar con carbón activo se concentra el filtrado por evaporación a 400 cc y con 4 litros de etanol se precipita una sustancia cristalina, blanca. La sustancia se seca a 50°C en el armario secador de vacío. El rendimiento en bruto asciende a 142 g $\hat{=}$ 53 % de la teoría.

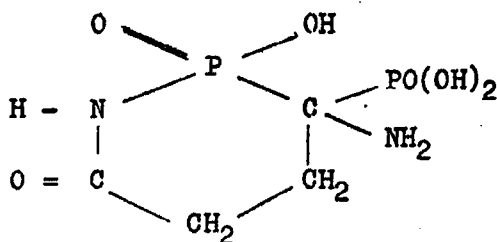
El compuesto se aísla primeramente como dihidrato, el peso molecular, determinado titrimétricamente, asciende a 266 (calculado: 266,1).

Después de un secado más exacto se obtiene el compuesto anhidro con un peso molecular de 228 (calculado: 230).

En el espectro infrarrojo muestra la sustancia bandas ν_{CO} en 1670 cm⁻¹ y una banda δ_{NH} en 1615 cm⁻¹. P.f. 180°C bajo descomposición.

Agente de estabilización B

Obtención de 2-hidroxi-2-oxo-3-amino-3-fosfonil-6-oxo-1,2-azafosfacyclohexano.



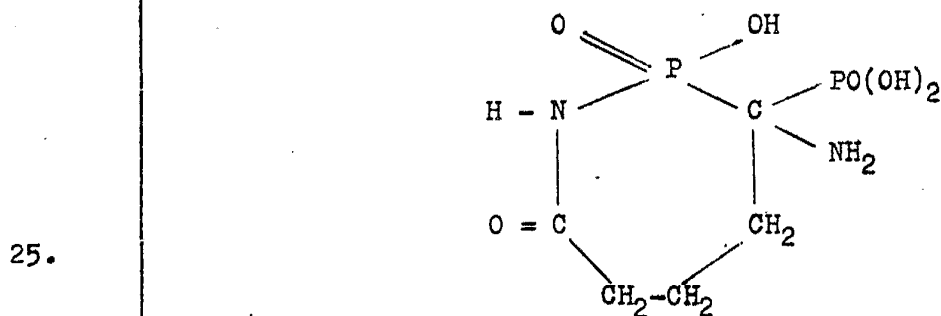
5. Bajo exclusión de humedad se funden, a 70°C, 232 g de diamida de ácido succínico (2,0 moles) y 328 g de H₃PO₃ (4,0 moles) y lentamente, bajo agitación; se mezcla con 350 cc de PCl₃ (4,0 moles). Después de 4 horas se hidroliza la masa amarilla, viscosa, formada, con 2 litros de H₂O. La solución se filtra con carbón activo, se concentra a 500 cc y con 3 litros de etanol y 3 litros de acetona se precipita una sustancia cristalina, blanca. Rendimiento en bruto 180 g = 35 % de la teoría.

10. El compuesto se obtiene primeramente como monohidrato, el peso molecular determinado titrimétricamente es de 260 (calculado: 262,1).

15. Después de secar a 80°C en vacío se obtiene el compuesto cíclico anhidro con un peso molecular de 244 (calculado 244). El espectro infrarrojo muestra una banda ν_{CO} muy ancha en 1640 cm⁻¹ que está cubriendo la banda δ_{NH} . P.f. 320°C bajo descomposición.

Agente de estabilización C

20. 2-hidroxi-2-oxo-3-amino-3-fosfonil-7-oxo-1,2-azafosfacicloheptano.



30. Se funden 55 g de diamida de ácido glutárico (0,42 moles) y 140 g de H₃PO₃ (1,7 moles) a 70°C y después se mezcla lentamente con 149 cc de PCl₃ (1,7 moles). Después de otras 4 horas a 80°C se hidroliza con 400 cc de H₂O

y la solución caliente se filtra con carbón activo. Del filtrado se precipita con etanol y acetona el ácido difosfónico blanco.

Rendimiento en bruto: 40 g = 35 % de la teoría.

5. Después de un breve secado a 50°C se obtiene la sustancia como monohidrato. El peso molecular se determina titrimétricamente en 276 (calculado 276). Después de secar a 80°C en vacío se obtiene la sustancia anhidro con un peso molecular de 260 (calculado 258); p.f. 285°C bajo descomposición. En el espectro infrarrojo se encuentra la banda ν_{CO} en 1660 cm^{-1} y la banda δ_{NH} en 1615 cm^{-1} .

10. Los ejemplos a continuación sirven para la demostración de la eficacia superior de los ácidos aminofosfónicos cíclicos a emplear según la presente invención como agentes estabilizadores.

15. Aquí se compararon los productos estabilizados según la presente invención no solo con dihidrato de hidrogenofosfato de calcio sin tratar, sino también con productos que se obtuvieron por tratamiento con otros ácidos fosfónicos estructuralmente distintos. Como medida para el efecto estabilizador se siguió la hidrólisis del dihidrato de hidrogenofosfato de calcio en suspensión acuosa a 60°C retitrando el ácido que se forma en la hidrólisis en forma continua con ácido, garantizándose así, durante toda la hidrólisis, un pH constante en la solución de hidrólisis. Se siguió el consumo de lejía a través del tiempo y dió por lo tanto en cualquier momento una medida sobre el progreso de la hidrólisis. El consumo de lejía se puede indicar también en porcentajes del consumo final, lo que entonces corresponde al porcentaje en fosfato que en el momento correspondiente ha
- 20.
- 25.
- 30.

sido hidrolizado. La titración a través del tiempo se puede realizar ventajosamente mediante un autotitrador registrador dispuesto para mediciones del pH estat.

5. Para poder comparar verdaderamente los distintos ensayos, en las mediciones no solo es necesario mantener constantes, por ejemplo, los parámetros temperatura, pH, cantidad del dihidrato de hidrogenofosfato de calcio a hidrolizar y de la solución, sino también se ha de emplear siempre el mismo fosfato. Esta exigencia se cumplió en el caso presente
10. preparándose según las instrucciones de A.T. Jensen y J. Rathlev (en J.C. Bailor, Inorganic Syntheses, tomo 4, New York-Toronto-London 1953, pág. 1/218,20), una cantidad grande de dihidrato de hidrogenofosfato de calcio bien cristalino y tamizándose las fracciones de tamaño de grano entre 0,5
15. y 1 mm.

Ejemplo 1

- En 10 cc de agua se disolvieron 15 mg de 2-hidroxi-2,7-dioxo-3-amino-3-fosfono-1,2-azafosfacicloheptano (0,15 % referido al $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$). La solución se ajustó con NaOH
20. a un pH de 7,5 y con agua se completó a 25 cc. Se agregaron 15 cc de tampón de barbital del pH 7,5. En esta solución se suspendieron entonces 10 g de dihidrato de hidrogenofosfato de calcio, se dejó durante 24 horas en la solución, a continuación se separó por succión, se lavó con algo de agua y
25. alcohol y se secó.

- En igual forma se prepararon dihidratos de hidrogenofosfato de calcio que, en cada caso, se trataron con 37 mg (P. 37 %, referido al $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
30. ácido 1-hidroxietan-1,1-difosfónico,
ácido N-metilaminometandifosfónico,

ácido 2-fosfonopropan-1,2-dicarboxílico,
ácido dimetilaminometandifosfónico.

Asimismo se preparó una muestra igual sin aditivo de ácido fosfónico.

5.

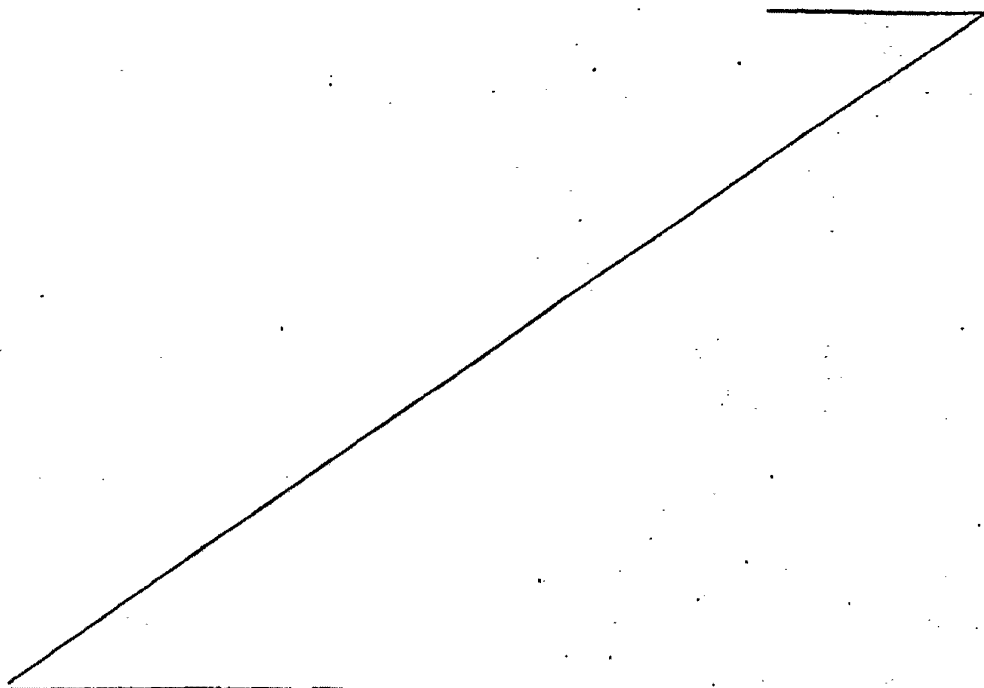
De estos dihidratos de hidrogenofosfato de calcio tratados se mezclaron en cada caso 2,58 g, en un recipiente calentable, con 3 cc de una solución tampón de barbital del pH 7,6 y 7 cc de agua. A esto se agregó una mezcla calentada a unos 80°C de 7 cc de tampón de barbital del pH 8 y 33 cc de agua. Se obtuvo de esta manera una suspensión de $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ de 60°C y de un pH de 7,5. Con un titrador automático se mantuvo mediante adición de NaOH constante el pH de la suspensión y se registró el consumo de lejía a través del tiempo originado por la hidrólisis.

10.

Para las distintas muestras se obtuvieron los tiempos de hidrólisis que se han registrado en la tabla 1 a continuación.

15.

Para las distintas muestras se obtuvieron los tiempos de hidrólisis que se han registrado en la tabla 1 a continuación.



T A B L A 1

	Inhibidor	Tiempo para x % de hidrolisis (minutos)					
		10%	20%	40%	60%	80%	100%
5.	sin aditivo	7,5	7,8	8,0	8,2	8,3	9,4
	0,15 % de 2-hidroxi-2,7-dioxo-3-amino-3-fosfono-1,2-azafosfacicloheptano	210	210	300	305	315	330
10.	0,37 % de ácido 1-hidroxiatan-1,1-difosfónico	30	32	35	39	42	52
	0,37 % de ácido 2-fosfopropán-1,2-dicarbóxico	7	8	11	16	24	35
15.	0,37 % de ácido N-metilaminometandifosfónico	65	68	71	73	74	80
	0,37 % de ácido N,N-dimetilaminometandifosfónico	19	21	23	26	31	43
20.	<p>A pesar de que cuantitativamente, en comparación con los demás ácidos fosfónicos, se empleó menos de la mitad del ácido según la presente invención, los resultados indican que ya con esta cantidad se alcanzó una estabilización a la hidrolisis considerablemente mejor.</p>						
25.	<p><u>Ejemplo 2</u></p> <p>Como en el ejemplo 1 se prepararon y midieron muestras de dihidrato de hidrogenofosfato de calcio que se habían tratado con las cantidades del correspondiente inhibidor indicado en la tabla 2. Los tiempos de hidrólisis medidos figuran en la tabla 2 a continuación.</p>						
30.							

T A B L A 2

	Inhibidor	Tiempo para x % de hidrolisis (minutos)					
		10%	20%	40%	60%	80%	100%
5.	0,15 % de 2-hidroxi2,7-dioxo-3-amino-3-fosfono-1,2-azafosfacicloheptano	120	210	300	305	315	330
10.	0,45 % de ácido N-butilaminometandifosfonico	19	21	23	26	31	43
	0,45 % de ácido N-metilpyrrolidon-5,5-difosfonico	14	16	18	22	27	40
15.	0,45% de 1-metil-2-hidroxi-2-oxo-3-metilamino-3-fosfono-6-oxo-1,2-azafosfaciclohexano	10	11	14'	18	22	32
	0,45 % de ácido 2-fosfono-butan-1,2,4-tricarboxilico	14	15	18	23	31	40
20.	0,45% de ácido atilendiamintetra-(metilfosfanico)	115	120	124	127	130	136

25. En esta serie de mediciones alcanza la mejor de las sustancias comparativas solo escasamente la mitad del efecto con una cantidad de empleo triple, en comparación con el ácido fosfónico de la presente invención.

Ejemplo 3

30. En una serie de ensayos análoga al ejemplo 1 se prepararon muestras de dihidratos de hidrogenofosfato de calcio que se trataron con las cantidades del inhibidor correspondiente indicadas en la tabla 3. Los resultados de las me-

iciones de la hidrolisis figuran en la tabla 3 a continuación.

T A B L A 3

5.	Inhibidor	Tiempo para x % de hidrolisis (minutos)					
		10%	20%	40%	60%	80%	100%
	0,75% de 2-hidroxi-2,7 dioxo-3-amino-3-fosfono-1,2-azafosfacicloheptano	540	1250	1820	1830	1835	1845
10.	0,75% de ácido N-butilaminometandifosfonico	14	16	18	21	25	35
	0,75% de ácido N-metilpirrolidon-5,5-difosfonico	11	12	14	18	24	40
25.	0,75% de ácido amino-tris(metilenfosfonico)	15	17	20	24	28	35
	0,75% de ácido atilendiamintetra(metilenfosfonico)	140	145	148	152	156	165
20.	<p>En esta serie de ensayos presenta el 2-hidroxi-2-dioxo-3-amino-3-fosfono-1,2-azafosfacicloheptano toda su superioridad. Con igual concentración de empleo se logra, en comparación con los otros ácidos fosfónicos hasta ahora empleados, un efecto de 10 y más veces superior.</p> <p><u>Ejemplo 4</u></p> <p>Un cuerpo de limpieza de $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ usual en el mercado, ya estabilizado con medios conocidos, se trató adicionalmente según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, con un 0,75 % de los ácidos fosfónicos según la</p>						
25.							
30.							

5. presente invención, y se midió. La estabilización a la hidrólisis adicional, que así se logra, se compara con una muestra no tratada adicionalmente y con una muestra que se había tratado con un ácido fosfónico ya conocido para esta finalidad. De apreció que los compuestos de la presente invención dan una inhibición adicional clara que es muy superior a aquella de los compuestos ya conocidos. Los valores hallados en las mediciones se encuentran en la tabla 4 que figura a continuación.

10.

T A B L A 4

Inhibidor adicional	Tiempo para 100 % de hidrólisis (minutos)
sin	140
0,75 % de 2-hidroxi-2,7-dioxo-3-amino-3-fosfonil-1,2-azafosfacicloheptano	1740
0,75 % de ácido amino-tris-(metilfosfónico)	185
0,75% de 2-hidroxi-2,6-dioxo-3-amino-3-fosfono-1,2-azafosfaciclohexano	1535

15.

20.

25.

En los ejemplos a continuación se indican recetas de agentes para la limpieza de los dientes que contienen, como cuerpos de limpieza, dihidrato de hidrogenofosfato de calcio estabilizado según la presente invención.

Ejemplo 5

30.

Composición de una pasta dental preparada según la presente invención:

	Glicerina	30,0 partes en peso		
	Agua	18,0	"	"
	Celulosa carboximetilica sódica	1,0	"	"
5.	Dihidrato de hidrogenofosfato de calcio, tratado con un 1 % de 2-hidroxi-2,7-dioxo-3-amino-3-fosfono-1,2-azafosfacicloheptano	36,0	"	"
	Metafosfato sódico, insoluble	10,0	"	"
	Laurilsulfato sódico	1,0	"	"
	Acido silícico pirógeno	1,5	"	"
10.	Monofluorofsfato sódico	0,5	"	"
	Aceites etéricos	1,5	"	"
	Edulcorante sacarina	0,5	"	"

15. En lugar del agente de estabilización C, empleado en la receta anterior, para la estabilización del dihidrato de hidrogenofosfato de calcio se pueden emplear con igual éxito los agentes de estabilización A y B.

Ejemplo 6

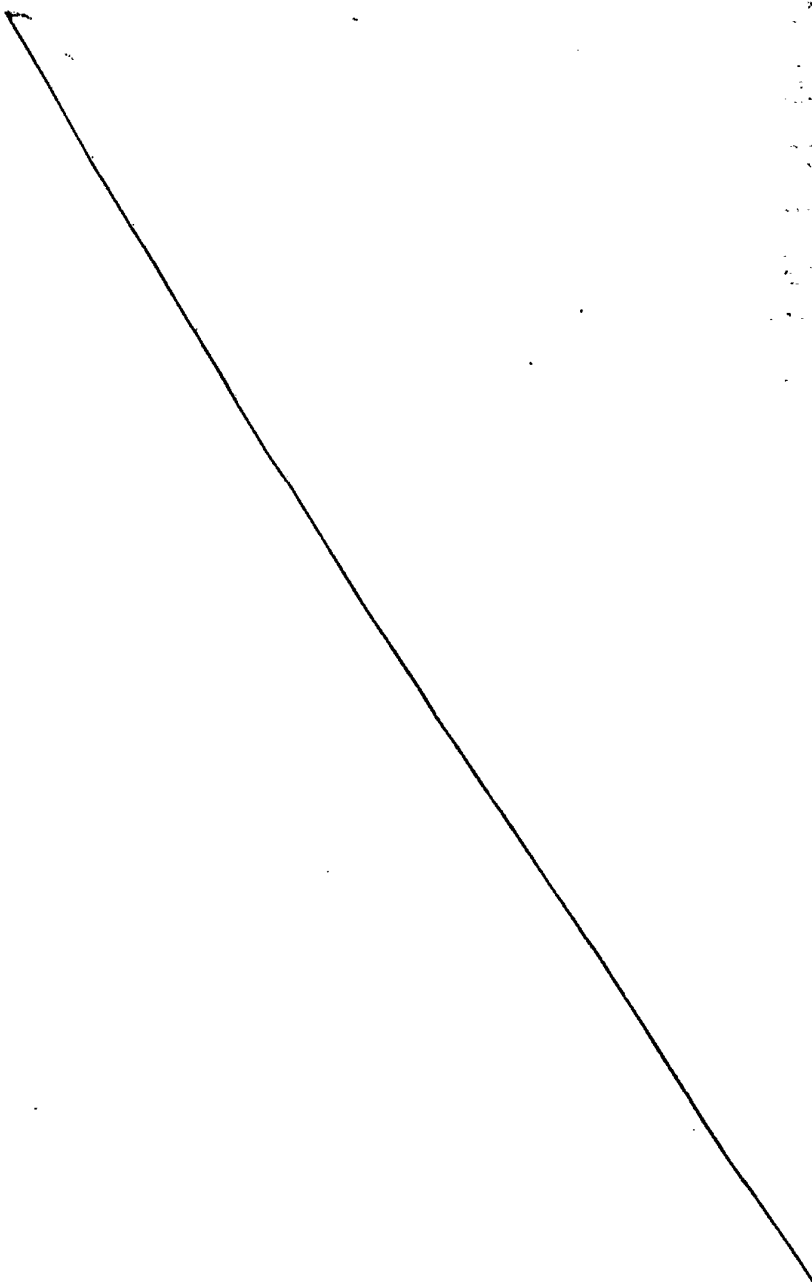
Composición de un polvo dental preparado según la presente invención:

20.	Dihidrato de hidrogenofosfato de calcio, tratado con un 1% de 2-hidroxi-2,7-dioxo-3-amino-3-fosfono-1,2-azafosfacicloheptano	50,0 partes en peso		
	Creta precipitada	30,0	"	"
	Acido silícico finamente particulado	10,0	"	"
	Lactosa	4,0	"	"
25.	Carbonato de magnesio precipitado	4,0	"	"
	Dioxido de titanio	1,0	"	"
	Tanina	1,0	"	"

30. En lugar del agente de estabilización C, empleado en la receta anterior, para la estabilización del dihidrato de hidrogenofosfato de calcio se pueden emplear con igual

éxito los agentes de estabilización A y B.

5 Descrita suficientemente la naturaleza del
invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe
hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas,
son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no al-
teren su principio fundamental.

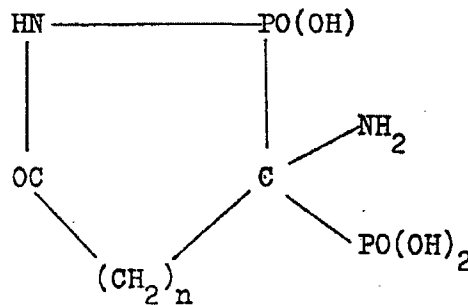


REIVINDICACIONES



5

1. Procedimiento para la aplicación de una capa molecular de ácido aminofosfónico sobre dihidrato de hidrogenofosfato de calcio, para su estabilización contra hidrólisis, caracterizado porque en una solución acuosa, diluida, ajustada a un pH entre 5 y 10, preferentemente entre 6 y 8, de un ácido aminofosfónico de fórmula general



10

15

donde n representa un número entero entre 1 y 3, o bien sus sales hidrosolubles, se suspende, bajo viva agitación, dihidrato de hidrogenofosfato de calcio, en una cantidad de 0,01 hasta 5% en peso, preferentemente 0,03 hasta 2% en peso de ácido aminofosfónico, referido al dihidrato de hidrogenofosfato de calcio empleado, la suspensión se deja reposar durante unas 24 horas para recubrir la superficie, a continuación se separa por filtración la sustancia sólida, se lava con algo de agua y alcohol y a continuación se seca.

20

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como sales hidrosolubles se emplean las sales alcalinas, especialmente las sales sódicas.

3. "Procedimiento para la aplicación de una capa molecular de ácido aminofosfónico sobre dihidrato de hidrogenofosfato de calcio", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 23 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 ABR. 1977

HENKEL & CIE GMBH,

J. M. GOMEZ ACEBO Y PONDO
p. p. Firmador: L. Cuota Fernández

