

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	21	NUMERO	A 1
	21	443.035	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 24 56 666.3	30 de Noviembre de 1.974	R.F.Alemana

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

5A TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA APLICACION DE UNA CAPA MOLECULAR DE ACIDO AZACICLOALCANFOSFONICO SOBRE DIHIDRATO DE HIDROGENOFOSFATO DE - CALCIO.

71 SOLICITANTE (S)

HENKEL & CIE GMBH, entidad alemana.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Henkelstrasse 67, 4000 Dusseldorf-Holthausen, República Federal A.

72 INVENTOR (ES)

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO

La invención se refiere a un procedimiento para estabilizar dihidrato de hidrogenofosfato de calcio contra la hidrólisis mediante aplicación de una capa molecular de ácidos azacicloalzan-2,2-difosfónicos sobre dicho dihidrato de hidrogenofosfato de calcio.

El dihidrato de hidrogenofosfato 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 tienen 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 pastas 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 ácidos, 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 influyen 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, hidroxapatita y agua, o bien solución de fosfato de calcio. Está dada así la posibilidad de que también se puedan

descomponer los preparados 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.

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.

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. 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 mas dura, se pueden formar bajo circunstancias medios abrasivos, o bien unos medios de abrase

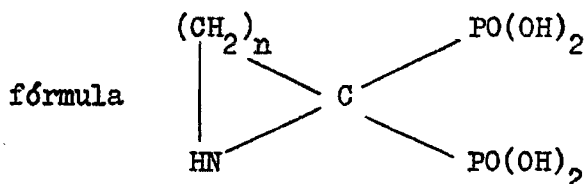
vidad incontrolada.

5 Por esta razón ya se ha intentado anteriormente el
estabilizar el dihidrato de hidrogenofosfato de calcio con-
tra la hidrólisis, para hacer así posible su empleo, sin im-
pedimento alguno, en los medios para la limpieza de los dien-
tes. Para esta finalidad se le han agregado a una suspen-
sión de dihidrato de hidrogenofosfato de calcio en agua dis-
tintos compuestos, tales como ácido pirofosfórico, pirofosfa-
to de sodio-calcio o pirofosfato sódico, después se ha fil-
10 trado la suspensión y el producto obtenido se ha incorporado
en los medios para limpiar los dientes. Todos estos procedi-
mientos, sin embargo, no han podido satisfacer, ya que en al-
gunos casos para lograr una estabilidad suficiente eran neca-
sarios complicados tratamientos ulteriores de los productos
15 y en algunos casos hasta el mismo procedimiento presenta con-
siderables dificultades técnicas.

También se ha propuesto el emplear determinados
ácidos fosfónicos tales como ácido 1-hidroxietan-1,1-difos-
fónico ó ácido amino-tris-(metilfosfónico) como agente es-
20 tabilizador contra la hidrólisis del dihidrato de hidrogeno-
fosfato de calcio. Estos ácidos fosfónicos, así como otros
ácidos fosfónicos mencionados en relación con esto, tienen
sin embargo dos desventajas esenciales con respecto a la es-
tabilización del dihidrato de hidrogenofosfato de calcio. Su
25 efecto estabilizador deja mucho que desear y la estabiliza-
ción presenta problemas técnicos. Para el empleo como esta-
bilizador de dihidrato de hidrogenofosfato de calcio para
los medios para la limpieza de los dientes solamente se pue-
den emplear productos que tengan un efecto inhibitor de dura-
30 ción lo más larga posible, ya que el efecto inhibitor de los

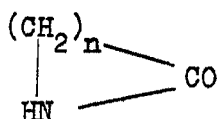
ácidos fosfónicos solo se mantiene durante un periodo de tiempo muy determinado para entonces interrumpirse repentinamente. En los ácidos fosfónicos, ya propuestos, el efecto inhibitor no es especialmente grande ni tampoco de duración suficiente. Además repercute desventajosamente que el efecto inhibitor 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 ahora que se logra una estabilización satisfactoria y fácil de realizar del dihidrato de hidrogenofosfato sódico contra la hidrólisis, si se aplica una capa molecular de ácido azacicloalcanfosfónico sobre dicho 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 azacicloalcan-2,2-difosfónico de fórmula general



donde n representa un número entero entre 3 y 5, o bien sus sales hidrosolubles, se suspende, bajo viva agitación, dihidrato de hidrogenofosfato de calcio, en una cantidad de un 0,01 hasta 5% en peso, preferentemente un 0,03 hasta 2% en peso de ácido azacicloalcanfosfónico referido al dihidrato de hidrógeno de calcio empleado, la suspensión se deja reposar durante unas 24 horas para el recubrimiento de 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 azacicloalcan-2,2-difosfónicos, a emplear según la presente invención, o bien sus sales hidrosolubles, se puede lograr en forma sencilla si lactamas de fórmula:



donde n representa un número entero entre 3 y 5, se hacen reaccionar con trihaluros de fósforo o ácido fosforoso y trihaluros de fósforo, 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 23 43 196.1.

La reacción se efectúa por lo general a temperaturas entre 40 y 150°C. Productos de partida adecuados son, por ejemplo, pirrolidona, piperidona así como caprolactama, que como productos industriales son de fácil obtención.

La reacción se puede realizar fundiendo por ejemplo las lactamas mencionadas con ácido fosforoso y agregando, lentamente, PCl_3 bajo agitación. El producto de reacción, así formado, se hidroliza a continuación. Pero también se puede hacer reaccionar la lactama fundida directamente con los trihaluros de fósforo e hidrolizar gradualmente. Como trihaluros de fósforo entran especialmente en consideración el tricloruro de fósforo y el tribromuro de fósforo. Este último ha demostrado ser especialmente adecuado cuando se emplean lactamas sin la adición de ácido fosforoso. La proporción cuantitativa molar entre lactama y compuesto de fósforo en las reacciones descritas asciende entre 1:2 y 1:6, preferentemente 1:4.

La hidrólisis se efectúa convenientemente mediante adición de agua a la mezcla de reacción. En caso deseado se puede realizar sin embargo también en presencia de álcali, tal como, especialmente, lejía sódica o lejía potásica. Ventajosamente se pueden emplear los ácidos azacicloalcan-2,2-difosfónicos también en forma de sus sales hidrosolubles, tales como especialmente las sales de litio, de sodio, de potasio o de amonio. Siempre que los ácidos azacicloalcan-2,2-difos-

fónicos se obtengan en forma de los ácidos se pueden transformar fácilmente en las sales hidrosolubles, por ejemplo, por neutralización parcial o total con bases correspondientes.

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.

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 azacicloalcan-2,2-difosfónicos 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.

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 superficie del dihidrato de hidrogenofosfato de calcio obtenido, así co-

mo del tiempo de contacto entre el estabilizador y el produc-
to a estabilizar. Asimismo ha demostrado ser conveniente em-
plear sales hidrosolubles de los ácidos azacicloalcan-2,2-di-
fosfónicos, tales como, por ejemplo, las sales alcalinas, es-
5 pecialmente las sales sódicas. Si se han de emplear los áci-
dos libres, entonces es fácilmente posible corregir variacio-
nes 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 azacicloal-
10 can-2,2-difosfónico agregado. Los agentes de estabilización
a emplear según la presente invención, se pueden combinar tam-
bién con otras sustancias, tales como otros estabilizadores,
agentes auxiliares de la precipitación o coloides protectores,
tales como, por ejemplo, con pirofosfato, tripolifosfato y
15 otros fosfatos polímeros, polisilicatos, policarboxilatos, de-
rivados de lignina, gúmen 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
20 pastas dentales. Tales productos, así estabilizados, pueden
ser sin embargo también ventajosos en otros terrenos de apli-
cación. Los medios de limpieza de los dientes, a obtener se-
gún la presente invención, pueden contener, además del dihi-
drato de hidrogenofosfato de calcio estabilizado, que sirve
25 como cuerpo limpiador, los componentes usuales, tales como,
por ejemplo, espesadores, agentes tensioactivos, emulsionan-
tes, bactericidas, sazonantes. Una forma preferente del me-
dio de limpieza de los dientes, con un contenido de dihidrato
de hidrogenofosfato de calcio estabilizado según la presente
30 invención, lo representa la pasta dental.

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 monoglicélicos, 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 arábiga, así como adicionalmente ácidos silícicos de partícula fina. 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 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, ta-

les como por ejemplo, fluoruros o fosfatos de fluor.

5 Como la preparación del producto estabilizado contra la hidrólisis se efectúa por lo general mediante tratamiento de un dihidrato de hidrogenofosfato de calcio previamente aislado con una solución acuosa del agente estabiliza-
10 dor, 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 azacicloalcan-2,2-difosfónicos contra la hidró-
15 lisis. Tales medidas pueden ser adecuadas en casos especialmente situados, pero deben quedar limitados a excepciones, ya que el resultado de un tratamiento de estos, de difícil control en un sistema tan heterogeneo como representa una pasta dental, no siempre queda totalmente garantizado.

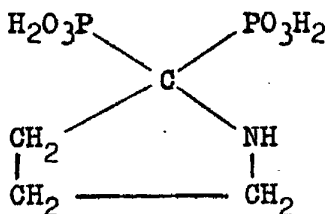
Los ejemplos siguientes explican el objeto de la invencción con más detalle, sin por ello ser limitativos.

Ejemplos

20 Primeramente se describe la obtención de algunos ácidos azacicloalcan-2,2-difosfónicos a emplear según la presente invención como agentes de estabilización.

Agente de estabilización A

Obtención de ácido azacicloalcan-2,2-difosfónico



30 85,0 g de 2-pirrolidona (1,0 moles) y 164 g de H_3PO_3 (2,0 moles) se funden a 80°C . Bajo agitación se gotean 176 cc de

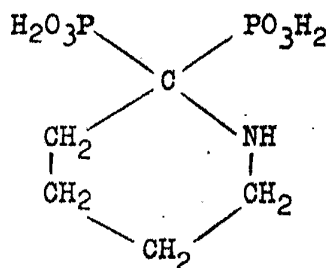
5 PCl₃ (2,0 moles). La mezcla se agita aún durante 3 horas y se deja reposar durante la noche a 70°C. A continuación se hidroliza con 3 litros de H₂O, la solución se hierve con carbón activo y después de filtrar el producto de reacción se precipita con acetona. La sustancia blanca se disuelve en agua y se pasa a través de un intercambiador de cationes, la solución se concentra y la sustancia se aísla mediante adición de etanol. El rendimiento en ácido difosfónico cristalino asciende a 95 g \triangleq 41 % de la teoría.

10 El peso molecular del compuesto se determinó titrimétricamente en 230 (calculado 231,09).

En el espectro infrarrojo muestra el compuesto una banda δ_{NH} en 1615 cm⁻¹. P.f. 277°C.

Agente de estabilización B

15 Obtención de ácido azaciclohexan-2,2-difosfónico



25 49,5 g de 2-piperidona (0,5 moles) y 82 g de H₃PO₃ (1,0 mol) se funden a 70°C y, como descrito para el agente de estabilización A, se hace reaccionar con 88 cc de PCl₃. La mezcla de reacción se elabora en forma análoga. El rendimiento en ácido difosfónico cristalino asciende a 28 g \triangleq 21 % de la teoría.

30 Después de secar a 60°C en el armario secador se aísla el compuesto como monohidrato. El peso molecular deter

minado titrimétricamente es de 261 (calculado 263,1).

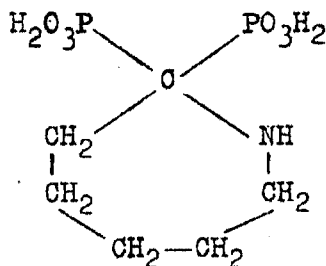
El compuesto anhidro se obtiene, después de secar a 80°C sobre P₂O₅. El espectro infrarrojo muestra la banda δ_{NH} en 1585 cm⁻¹. P.f. 249°C.

5

Agente de estabilización C

Obtención de ácido azaciclopentan-2,2-difosfónico

10



15

113 g de caprolactama (1,0 mol) y 164 g de H₃PO₃ (2,0 moles) se calientan a 100°C hasta obtenerse una fusión clara. Después de enfriar a 70°C se sigue reaccionando con 176 cc de PCl₃ (2,0 moles) como descrito para el agente estabilizador A. La mezcla de reacción se elabora en forma análoga. El rendimiento en ácido difosfónico cristalino, de difícil solubilidad en agua es de 84 g \triangleq 32 % de la teoría.

20

La sustancia muestra después de secar a 80°C en el armario secador vacío un peso molecular de 260 titrimétricamente (calculado 259,1).

25

En el espectro infrarrojo del compuesto se encuentra la banda δ_{NH} en 1610 cm⁻¹. P.f. 257°C.

Los ejemplos a continuación sirven para la demostración de la eficacia superior de los ácidos azacicloalcan-2,2-difosfónicos a emplear según la presente invención como agentes estabilizadores.

30

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 retirando 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 porcentos del consumo final, lo que entonces corresponde al porcentaje en fosfato que en el momento correspondiente ha sido hidrolizado. La titración a través del tiempo se puede realizar ventajosamente mediante un autotitrador registrador dispuesto para mediciones del pH estat.

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 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 y 1 mm.

Ejemplo 1

En 10 cc de agua se disolvieron 3,7 mg de ácido aza

cicloheptan-2,2-difosfónico (0,037 % referido al $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). La solución se ajustó con NaOH a un pH de 7,5 y con agua se completó a 25 cc. Se agregaron 15 cc de tampón de barbital del pH 7,6. 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 filtración, se lavó con algo de agua y alcohol y se secó.

En igual forma se prepararon dihidratos de hidrogenofosfato de calcio que, en cada caso, se trataron con 17 mg (0,12 %, referido al $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$) de los siguientes ácidos fosfónicos:

ácido 1-hidroxietan-1,1-difosfónico

ácido N-metilaminometan-1,1-difosfónico

ácido 2-fosfonopropan-1,2-dicarboxílico

ácido dimetilaminometandifosfónico.

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

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.

Para los distintos productos 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 hidrólisis (minutos)					
	10 %	20 %	40 %	60 %	80 %	100 %
sin aditivo	7,5	7,8	8,0	8,2	8,3	9,4
0,037% de ácido azacicloheptan-2,2-difosfónico	62	64	67	69	72	90
0,12 % de ácido 1-hidroxietan-1,1-difosfónico	54	56	57	60	65	86
0,12 % de ácido N-metilaminometan-1,1-difosfónico	32	34	36	38	39	46
0,12 % de ácido 2-fosfonopropan-1,2-dicarboxílico	9	10	12	16	23	35
0,12 % de ácido dimetilaminometan-difosfónico	11	12	14	18	24	35

Los resultados de medición indican claramente que solo el ácido 1-hidroxietan-1,1-difosfónico (HEDP) presenta un efecto inhibitor comparativamente bueno como el compuesto de la invención, pero solo empleando sin embargo más de tres veces la cantidad de HEDP.

Ejemplo 2

Como en el ejemplo 1 se prepararon dihidratos de hidrogenofosfato de calcio que se trataron con las siguientes cantidades de inhibidor:

- 0,037 % de ácido azacicloheptan-2,2-difosfónico
- 0,24 % de ácido 1-hidroxietan-1,1-difosfónico
- 0,24 % de ácido 2-fosfonopropan-1,2-dicarboxílico
- 0,24 % de ácido dimetilaminometan-difosfónico.

La medición de los tiempos de hidrólisis correspondientes al ejemplo 1 dió los resultados mencionados en la tabla 2.

T A B L A 2

Inhibidor	Tiempo para x % de hidrólisis (minutos)					
	10 %	20 %	40 %	60 %	80 %	100 %
0,037% de ácido azacicloheptan-2,2-difosfónico	62	64	67	69	72	90
0,24 % de ácido 1-hidroxi-etan-1,1-difosfónico	28	31	34	37	39	43
0,24 % de ácido 2-fosfopropán-1,1-dicarboxílico	10	13	15	19	26	40
0,24 % de ácido dimetilaminometan-difosfónico	14	15	17	22	28	40

En comparación con el ejemplo 1 demuestra esta serie de mediciones que a pesar de un ulterior aumento considerable de la concentración de empleo de los ácidos fosfónicos, empleados como comparación, estos no desarrollan ningún efecto considerablemente superior; por el contrario en el ácido 1-hidroxi-etan-1,1-difosfónico se aprecia un retroceso.

Ejemplo 3

Como en el ejemplo 1 se prepararon dihidratos de hidrogenofosfato de calcio que se trataron con las siguientes cantidades de inhibidor:

0,037 % de ácido azacicloheptan-2,2-difosfónico

0,6 % de ácido 1-hidroxi-etan-1,1-difosfónico

0,6 % de ácido N-metilaminometan-difosfónico

0,6 % de ácido 2-fosfonopropan-1,2-dicarboxílico
0,6 % de ácido dimetilaminometan-difosfónico.

La medición de los tiempos de hidrólisis según el ejemplo 1 dió los valores indicados en la tabla a continuación:

T A B L A 3

Inhibidor	Tiempo para x % de hidrólisis (minutos)					
	10 %	20 %	40 %	60 %	80 %	100%
0,037% de ácido azacioloheptan-2,2-difosfónico	62	64	67	69	72	90
0,6 % de ácido 1-hidroxietan-1,1-difosfónico	27	28	31	34	38	56
0,6 % de ácido N-metilaminometan-difosfónico	38	40	42	44	46	53
0,6 % de ácido 2-fosfonopropan-1,2-dicarboxílico	9	11	13	18	24	35
0,6 % de ácido dimetilaminometan-difosfónico	9	10	13	18	24	30

Tampoco con más de 10 veces la cantidad de las otras sustancias se logra el efecto inhibidor del ácido fosfónico según la presente invención.

Ejemplo 4

Según el ejemplo 1 se preparan dihidratos de hidrogenofosfato de calcio que se tratan con los porcentajes de los distintos ácidos fosfónicos indicados en la tabla. Se comprobaron, igual como descrito en el ejemplo 1. Los resultados de las mediciones se indican en la tabla 4 a continuación.

T A B L A 4

Inhibidor	Tiempo para x % de hidrólisis (minutos)					
	10 %	20 %	40 %	60 %	80 %	100%
0,3 % de ácido azacicloheptan-2,2-difosfónico	105	435	750	755	765	775
0,3 % de ácido N-metilpirrolidon-5,5-difosfónico	16	17	20	24	30	45
0,3 % de 1-metil-2-hidroxi-2-oxo-3-metil-amino-3-fosfono-6-oxo-1,2-azafosfaciclohexano	10	11	14	18	22	32
0,3 % de ácido 2-fosfobutan-1,2,4-tricarboxílico	14	15	18	23	31	40
0,3 % de ácido pirrolidon-5,5-difosfónico	11	12	14	18	23	33

En este ensayo se demuestra la clara superioridad del ácido azacicloheptan-2,2-difosfónico con respecto a su efecto inhibitor en un empleo proporcional en comparación con los demás ácidos fosfónicos.

Ejemplo 5

Según el ejemplo 1 se preparan dihidratos de hidrogenofosfato de calcio que se tratan con los porcentajes de inhibidor indicados en la tabla. Se comprobaron como se indica en el ejemplo 1. Los resultados de la medición se mencionan en la tabla 5 a continuación.

T A B L A 5

Inhibidor	Tiempo para x % de hidrólisis (mi- nutos)					
	10 %	20 %	40 %	60 %	80 %	100%
0,75 % de ácido azaciclo heptan-2,2-difos- fónico	100	315	1040	1110	1115	1130
0,75 % de ácido 1-hidro xietan-1,1-difog fónico	26	28	30	34	38	56
0,75 % de ácido N-metil pirrolidon-5,5- difosfónico	11	12	14	18	24	40
0,75 % de ácido amino- -tri-(metilenofo fónico)	15	17	20	24	28	35
0,75 % de ácido etilen- diamin-tetra-(me tilenfosfónico)	56	60	65	68	72	80
0,75 % de ácido N-metil aminometan-difog fónico	36	38	41	43	46	50
0,75 % de ácido pirroli don-5,5-difosfo- nico	10	11	13	17	22	30

En estos ensayos se demuestra la extraordinaria su-
perioridad de los compuestos de la presente invención mas
claramente que en el ejemplo 4.

Ejemplo 6

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 presente
invención, y se midió. La estabilización a la hidrólisis
adicional, que así se logra, se compara con una muestra no

5 tratada adicionalmente y con una muestra que se había trata-
do con un ácido fosfónico ya conocido para esta finalidad.
Se apreció que los compuestos de la presente invención dan
una inhibición adicional clara que es muy superior a aque-
lla de los compuestos ya conocidos. Los valores hallados
en las mediciones se encuentran en la tabla 6 que figura a
continuación.

T A B L A 6

10

Inhibidor adicional	Tiempo para 100 % de hi- drólisis (minutos)
sin	140
0,75 % de ácido amino- -tris-(metileno- fónico	185
15 0,75 % de ácido azaciclo- heptan-2,2-difosfó- nico	635
0,75 % de ácido azaciclo- pentan-2,2-difosfó- nico	1095

20 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 7

25 Composición de una pasta dental preparada según la
presente invención:

30

Glicerina	30,0 partes en peso
Agua	18,0 " " "
Celulosa carboximetilica sódica	1,0 " " "

	Dihidrato de hidrogenofosfato de calcio, tratado con un 1 % de ácido azacicloheptan-2,2-di fosfónico	36,0	partes en peso		
	Metafosfato sódico, insoluble	10,0	"	"	"
5	Laurilsulfato sódico	1,0	"	"	"
	Acido silícico pirógeno	1,5	"	"	"
	Monofluorofosfato sódico	0,5	"	"	"
	Aceites etéricos	1,5	"	"	"
	Edulcorante sacarina	0,5	"	"	"

10 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.

15 Composición de un polvo dental preparado según la presente invención:

	Dihidrato de hidrogenofosfato de calcio, tratado con un 1 % de ácido azacicloheptan-2,2-difosfónico	50,0	partes en peso		
	Oreta precipitada	30,0	"	"	"
20	Acido silícico finamente particulado	10,0	"	"	"
	Lactosa	4,0	"	"	"
	Carbonato de magnesio precipitado	4,0	"	"	"
	Dióxido de titanio	1,0	"	"	"
25	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.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la practica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

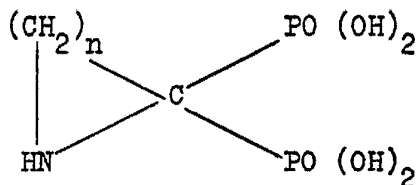
5

5

REIVINDICACIONES

=====

5 1. Procedimiento para la aplicación de una capa molecular de ácido azacicloalcanfosfónico sobre dihidrato de hidrogenofosfato de calcio, para su estabilización contra la hidrólisis, caracterizado porque en una solución acuosa, diluida, ajustada a un pH entre 5 y 10, preferentemente entre 6 y 8, de un ácido azacicloalcan-2,2-difosfónico de fórmula general



10 donde n representa un número entero entre 3 y 5, o bien sus sales hidrosolubles, se suspende, bajo viva agitación dihidrato de hidrogenofosfato de calcio, en una cantidad de un 0,01 hasta 5% en peso, preferentemente un 0,03 hasta 2% en peso de ácido azacicloalcanfosfónico, referido al dihidrato de hidrógeno de calcio empleado, la suspensión se deja reposar durante unas 24 horas
15 para el recubrimiento de 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 azacicloalcanfosfónico sobre dihidrato de hidrogenofosfato de calcio, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 24 hojas, escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, 12 ABR. 1977

HENKEL & CIE GMBH,

J. M. GOMEZ ACEGU Y FOMBO
p. p. Firmado: L. Gomez Fernández

