

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



⑩ ES	⑪ NUMERO 451.879	⑩ A 1
	⑫ FECHA DE PRESENTACION 25-9-76	

PATENTE DE INVENCION

P. - 64.159
G 5665

⑩ PRIORIDADES: ⑪ NUMERO 75/29481	⑫ FECHA 26-9-75	⑬ PAIS Francia
--	--------------------	-------------------

⑭ FECHA DE PUBLICACION	⑮ CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K	⑯ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---------------------------------------	-------------------------------------

⑰ TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA NUEVA COMPOSICION PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE LAS AFECCIONES BUCODENTALES"

⑱ SOLICITANTE (S)

JEAN-JACQUES GOUPIL

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

30 Avenue du President Wilson, 94 Cachan, Francia.

⑲ INVENTOR (ES)

El mismo solicitante

⑳ TITULAR (ES)

㉑ REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1 Es conocido el importante papel que desempeña la
placa dentaria en la salud buco-dentaria. La placa dentaria
o placa bacteriana es un revestimiento pegajoso derivado de
5 la saliva, rico en polisacáridos y micoproteínas, que se de-
posita rápidamente sobre el borde gingival de los dientes
constituyendo así un verdadero medio de cultivo en el que
proliferan los microorganismos generadores de infecciones y
de caries. En función del envejecimiento, el espesor de es-
te revestimiento aumenta y la calidad de las bacterias se mo-
10 difica. Los gérmenes aerobios de partida se reemplazan poco
a poco por una flora anaerobia estricta, lo que hace aumen-
tar el poder patógeno de la placa dentaria sobre la encía.
En efecto, la presencia de microorganismos que viven y se de-
sarrollan en ausencia de oxígeno como los actinomyces visco-
15 sus, naeslundii, fusospiroquetas, vibriones, veillonella, etc
..., está considerada como responsable de los accidentes in-
fecciosos agudos o crónicos del parodonta.

 En principio, es la saliva el medio que desempeña
el papel de antiséptico natural gracias a sus anticuerpos y
20 sus enzimas y al hecho de que aquélla contiene trazas de oxí-
geno disuelto así como una oxidasa y una peroxidasa. Pero es-
to es insuficiente y la saliva no puede generalmente desem-
peñar por sí sola un papel profiláctico y curativo en los
estados infecciosos e inflamatorios de las mucosas buco-lin-
25 gual y buco-gingival.

 Es sabido que el oxígeno, presente de manera insu-
ficiente en la saliva, es un elemento biogénico indispen-
sable para la vida de la célula y que posee una acción anti-
microbiana.

30 El objeto de la presente invención es, por tanto,

1 reforzar las funciones naturales de la saliva realizando una
oxigenación local de la cavidad bucal por un aporte de oxí-
geno naciente al nivel mismo de los tejidos para obtener una
5 acción tonificante que aumenta las reacciones de defensa ti-
sulares y una acción antimicrobiana y desodorante sobre la
flora anaerobia de la placa dentaria y eventualmente de las
lesiones del parodonta.

La invención tiene por objeto composiciones útiles
en la profilaxis y el tratamiento de las afecciones buco-den-
10 tarias, caracterizadas por el hecho de que aquéllas son sus-
ceptibles de liberar oxígeno naciente al nivel de la cavidad
bucal.

Los cuerpos químicos susceptibles de liberar oxígeno y compatibles con el uso interno deseado son las sales superoxigenadas tales como las persales, y los peróxidos. Pero estos cuerpos son generalmente inestables y a menudo incompatibles con la naturaleza química de los excipientes (presencia de agua, de humedad, de materias orgánicas).

De acuerdo con la presente invención, se ha tenido
20 la idea de preparar composiciones que contienen a la vez un
cuerpo superoxigenado estable en un excipiente conveniente,
y un producto susceptible de desprender el oxígeno naciente
del cuerpo superoxigenado por puesta en contacto, pero estando
25 aislados estos dos compuestos uno del otro en la composición
de tal manera que el conjunto sea estable durante el
acondicionamiento.

Se elige, así pues, un producto superoxigenado insoluble en agua, que no libera su oxígeno más que en presencia de un ácido, y se le recubre con un excipiente neutro
30 conveniente; se elige un ácido o una sal ácida farmacéutica-

1 mente compatibles, se le recubre con un excipiente convenien
te, y se ponen uno junto a otro los dos revestimientos obte-
nidos. Cuando la composición así obtenida se somete a la mas-
ticación en la cavidad bucal húmeda, el producto superoxige-
5 nado y el ácido entran en contacto y la reacción química ge-
neradora del oxígeno naciente se produce al nivel mismo de
la encía y de la dentadura.

Los excipientes elegidos son ventajosamente gomas
de mascar que presentan la ventaja de llevar consigo una gim-
10 nasia masticatoria de cierta duración, permitiendo por una
parte llevar a término la reacción química deseada de despren-
dimiento de oxígeno y por otra parte realizar un masaje de la
encía y un ejercicio mecánico favorable para la buena salud
y para la tonicidad gingivo-dentarias.

15 Las gomas empleadas son los productos clásicos uti-
lizados habitualmente en la composición de los chicles ("che-
wing gums").

El peróxido estable insoluble en agua preferido de
acuerdo con la presente invención es el peróxido de magnesio.
20 El producto disponible en el comercio contiene 50% de mate-
ria activa y pura, y es perfectamente conveniente para la rea-
lización de la invención.

Los productos susceptibles de desprender el oxíge-
no naciente de los peróxidos y las persales pueden ser áci-
25 dos o sales ácidas farmacéuticamente compatibles con el uso
interno deseado, es decir, no tóxicos. Se pueden citar los
ácidos utilizados corrientemente en farmacia y en la indus-
tria alimentaria, a saber, el ácido fosfórico, el ácido tar-
tárico, el ácido cítrico, el ácido málico, etc.

30 La acidez de la parte ácida de la composición debe

1 estar comprendida entre $\text{pH} = 2$ y $\text{pH} = 3$.

5 En estas condiciones, el pH de la saliva, que es habitualmente del orden de 6,7, se lleva ventajosamente durante la masticación de la composición de la invención a un pH comprendido entre 3 y 4.

10 Los excipientes preferidos están preparados a base de gomas y de azúcares. La proporción de ácido en el excipiente de la parte ácida es de aproximadamente 5 a 8% en peso. La proporción de peróxido de magnesio al 50% en el excipiente de la parte superoxigenada es de aproximadamente 5 a 10% en peso.

La invención se describe en detalle en los ejemplos que siguen, dados a título ilustrativo y no limitante de la invención.

15 Se preparan por separado la masa que contiene el peróxido o persal y la masa que contiene el producto ácido.

Masa que contiene el peróxido o persal

El peróxido utilizado es el peróxido de magnesio MgO_2 con el 50% de materia activa.

20 La proporción de peróxido de magnesio en la masa del excipiente está comprendida entre 5 y 10% en peso.

25 El excipiente está constituido por una base que contiene la goma y azúcares. Es posible preparar una composición sin azúcares cariogénos introduciendo una cierta proporción de sorbita.

30 A continuación se dan ejemplos de composición y las proporciones respectivas. Los intervalos de proporciones se dan en porcentaje en peso con relación al peso total del excipiente.

Componentes	Fórmula Normal	Fórmula Hipocariógena
	Intervalos de proporciones en %	Intervalos de proporciones en %
Base	5 - 20	20 - 25
Glucosa comprimida	20 - 30	0
Dextrosa pulverizada	10 - 20	0
Azucar escarchado	30 - 40	0
Sorbita al 70%	0 - 5	15 - 25
Sorbita pulverizada	0	42 - 65
Manita pulverizada	0	0 - 3
Aromatizante	cant. sufic.	cant. sufic.

La proporción de base que contiene la goma puede variar entre 5% y 20% del peso total del excipiente. Se ha subrayado que resultaba ventajoso elegir una proporción próxima a 5% para facilitar la liberación del oxígeno. Cuanto más envuelto está el producto superoxigenado en un excipiente rico en goma, tanto mayores son las dificultades para el desprendimiento del oxígeno.

Las tablas que siguen dan ejemplos de fórmulas de la parte peroxidada de la composición de acuerdo con la invención.

Componentes con azúcares	% en peso	%	%	%
MgO ₂ al 50%	5	5	10	10
Base	5	20	5	20
Glucosa comprimida	30	25	30	25
Dextrosa	20	10	10	10

Componentes con azúcares	% en peso	%	%	%
Azúcar escarchado	35	40	40	30
Sorbita al 70%	5	0	5	5
	cant.sufic.	cant.sufic.	cant.sufic.	cant.sufic.

Componentes hipocariógenos	% en peso	%	%	%
MgO ₂ al 50%	5	5	10	10
Base	5	25	5	25
Sorbita al 70%	25	20	25	20
Sorbita pulverizada	65	47	60	42
Manita	0	3	0	3
Aromatizantes	cant.sufic.	cant.sufic.	cant.sufic.	cant.sufic.

Masa que contiene el producto ácido

El ácido utilizado es el ácido cítrico. La proporción de ácido en la masa del excipiente está comprendida entre 5 y 8% en peso.

El excipiente está constituido por una base que contiene la goma y azúcares. Se puede preparar una composición sin azúcares cariógenos reemplazándolos por la cantidad conveniente de sorbita.

Los ejemplos que siguen dan la composición y las proporciones respectivas de excipientes utilizables en la presente invención. Los intervalos de proporciones están dados en porcentaje en peso con relación al peso total del excipiente

1 te.

Componentes	Fórmula Normal	Fórmula hipocariógena
	Intervalos de proporciones en %	Intervalos de proporciones en %
Base	20 - 30	20 - 25
Glucosa comprimida	20 - 25	0
Dextrosa pulverizada	2 - 15	0
Azúcar escarchado	35 - 40	0
Sorbita al 70%	0	20 - 25
Sorbita pulverizada	0	40 - 50
Manita pulverizada	0	0 - 3
Aromatizantes	cant. sufic.	cant. sufic.

15 En la parte ácida de la composición de la invención, la proporción de goma es ventajosamente más importante que en la parte superoxigenada.

La proporción de base que contiene la goma está comprendida entre 20 y 30%.

20 Las tablas que siguen dan ejemplos de las fórmulas de la parte ácida.

Componentes con azúcares	% en peso	%	%	%
Acido cítrico	5	5	8	8
Base :	20	30	20	30
Glucosa comprimida	20	25	20	25
Dextrosa pulverizada	15	5	12	2
Azúcar escarchado	40	35	40	35
Aromatizantes	cant.sufic.	cant. sufic.	cant. sufic.	cant.sufic.

30

Componentes hipocariógenos	% en peso	%	%	%
Acido cítrico	5	5	8	8
Base	20	25	20	25
Sorbita al 70%	25	20	25	20
Sorbita pulverizada	47	50	44	47
Manita pulverizada	3	0	3	0
Aromatizantes	cart. sufic.	cant. sufic.	cant. sufic.	cant. sufic.

Se puede citar a título de fórmula de chicle preferido la fórmula siguiente:

Componentes	Parte superoxigenada	Parte ácida
	%	%
Base	5	26
Glucosa comprimida	24	20
Sacarosa pulverulenta	42,6	40
Dextrosa	20	7,7
Peróxido de magnesio	8,4	0
Acido cítrico	0	6,3
Aromatizantes	cant. sufic.	cant. sufic.

El procedimiento de preparación de las diversas fórmulas anteriores, ácida y superoxigenada, hipocariógena o no, es el mismo, llevándose a cabo en mezcladora, a una temperatura que no sobrepase los 60°C.

En una mezcladora tipo Werner, cuyo baño de maría

1 se mantiene a 60°C, se introduce con mezclado la base que
 contiene la goma, y después, según las fórmulas, progresiva-
 mente los diferentes constituyentes, alternando con buen cri-
 5 terio las materias primas pastosas, siruposas y pulverulen-
 tas, a fin de obtener después de un mezclado suficiente una
 pasta perfectamente homogénea a la que se habrán incorpora-
 do los principios activos, peróxido en un caso, ácido en el
 otro.

10 Cada una de las masas se hace pasar por separado
 a través de una máquina de extrusión, a fin de obtener dos
 magdaleones de diámetro apropiado, los cuales se dividen a
 continuación y se transforman en tabletas por unión y yuxta-
 posición sobre la superficie de contacto más pequeña. Las
 15 proporciones relativas preferidas de cada una de las masas
 que constituyen la unidad de toma son, para una masa total de
 3,75 g, para la masa ácida 2,50 g y para la masa de peróxido
 1,25 g, o sea aproximadamente 66% de masa ácida y 33% de ma-
 sa de peróxido.

20 Esto da proporciones relativas de los pesos de áci-
 do y de peróxido en presencia en la unidad de toma de:

0,156 g de ácido cítrico para
 0,105 g de óxido de Mg al 50%

25 Aplicando este porcentaje a la fórmula preferida
 dada arriba, se obtienen los intervalos de concentraciones
 siguientes en ácido y en peróxido por unidad de toma:

Acido	Contenido en ácido de la masa ácida al 5%	Contenido en ácido de la masa ácida al 8%
Acido cítrico	0,125 g	0,200 g
Acido tartárico	0,135 g	0,216 g

1	Acido	Contenido en ácido de la masa ácida al 5%	Contenido en ácido de la masa ácida al 8%
5	Acido málico	0,120 g	0,190 g
	Acido fosfórico (densidad 1,7)	0,100 g	0,160 g
10	Peróxido	Contenido en peróxido de la masa de peróxido al 5%	Contenido en peróxido de la masa de peróxido al 10%
	MgO ₂ al 50%	0,0625 g	0,125 g

15 Estando preparada así la composición de la invención, el principio activo de cada masa sólo puede reaccionar sobre el otro una vez introducido en la boca, gracias al mezcla do mecánico de la masticación. Durante el almacenamiento, el generador de oxígeno permanece estable. Introducido en la boca, después de unos segundos de masticación, el desprendimiento de oxígeno comienza por reacción, gracias al vehículo acuoso salivar (la saliva contiene aproximadamente 99,5% de agua), del ácido sobre el peróxido.

20 El control del desprendimiento de oxígeno en la saliva se hace por un método simple y rápido que permite ensayar "in vivo", cualitativa y cuantitativamente, la concentración del oxígeno liberado en la saliva.

25 1º. Principio: La mayor parte de las persales, y de los peróxidos, bien sea en medio neutro, o en medio ácido, liberan el yodo del yoduro de potasio.

30 En el caso del peróxido de magnesio, después del ataque ácido y en presencia del agua de la saliva, se produ-

1 ce como consecuencia de la reacción



agua oxigenada que, en contacto con las mucosas, libera fácilmente su oxígeno, lo cual puede evidenciarse por el yoduro de potasio en presencia de ácido sulfúrico diluido
 5 ($\text{H}_2\text{O}_2 + 2 \text{IK} + \text{H}_2\text{SO}_4 \longrightarrow \text{I}_2 + \text{K}_2\text{SO}_4 + 2 \text{H}_2\text{O}$). La cantidad de yodo desplazada es proporcional a la cantidad de oxígeno disuelta y permite su dosificación.

2º.- Técnica: Conteniendo la saliva trazas de oxígeno disuelto así como una oxidasa y una peroxidasa, se opera con relación a un testigo constituido por 10 ml de saliva filtrada, resultante de la masticación durante 3 minutos de la cantidad de goma de mascar que contiene el peróxido de magnesio exclusivamente. Se procede del mismo modo masticando esta vez el producto completo -la misma cantidad de goma con peróxido más la goma ácida- y se recoge después de 3 minutos un volumen x de saliva, que se filtra y de la cual se toman 10 ml para determinar por ensayo su concentración de oxígeno.
 15

20 En dos tubos de ensayo se incorpora al mismo tiempo:

	<u>Tubo testigo</u>	<u>Tubo de prueba</u>
a)	10 ml de saliva de MgO_2 filtrada	a) 10 ml de saliva de MgO_2 + ácido filtrada
b)	X gotas de H_2SO_4 N	b) X gotas de H_2SO_4 N
25 c)	V gotas de solución de KI al 20%	c) V gotas de solución de KI al 20%

Después de agitar, la liberación de yodo tiene lugar proporcionalmente a la concentración de oxígeno.

30 La rapidez de la reacción y su intensidad, que es máxima al cabo de media hora, permite con relación al testi-

1 go una apreciación visual (color pardo) muy clara de la can-
tidad de oxígeno disuelto en la saliva después de 3 minutos
de masticación. Es evidente que este método rápido no consti-
tuye más que un ensayo, y que las técnicas analíticas clási-
5 cas mantienen todo su valor.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención son extremadamente útiles en la profilaxis y el tratamiento de las afecciones buco-dentarias.

10 La presencia de excipiente a base de goma de mascar lleva consigo una gimnasia masticatoria muy tonificante para las mucosas, un autolimpiado mecánico de las superficies dentarias y de las encías, y un aumento del lavado salivar, al propio tiempo que contribuye a proteger los dientes contra las caries.

15 El desprendimiento de oxígeno naciente al nivel mismo de las encías actúa sobre la flora anaerobia de la placa dentaria, y confiere las propiedades siguientes a la composición de la invención: antisepsia buco-dentaria, desodorización del aliento (útil particularmente en quienes fuman mucho), profilaxis y tratamiento de ayuda de los estados infecciosos e inflamatorios buco-dentarios, como la gingivitis, estomatitis, piorrea, descalcificación de los dientes, y profilaxi de la caries.

25

30

1

REIVINDICACIONES

5 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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento de preparación de una nueva composición para la profilaxis y el tratamiento de las afecciones buco-dentales, caracterizado por el hecho de que se preparan separadamente dos partes activas revistiéndolas con excipientes convenientes de tal manera que, una vez mezcladas, las mismas estén separadas por dichos excipientes; por el hecho

15 de que se introduce en la primera parte activa un producto superoxigenado estable insoluble en agua, y en la segunda un ácido mineral u orgánico y/o una sal ácida farmacéuticamente compatible; y por el hecho de que se reúnen las dos partes para formar una unidad de administración.

20 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el producto superoxigenado estable insoluble en agua se selecciona entre los peróxidos metálicos y las persales que no liberan oxígeno naciente a la temperatura ambiente más que en presencia de un

25 ácido.

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado por el hecho de que el producto superoxigenado es un peróxido de magnesio.

30 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el ácido farmacéu-

1 típicamente aceptable se selecciona entre los ácidos fosfórico, cítrico, málico y tartárico.

5 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que durante la masticación, el mismo lleva el pH de la saliva desde pH = 6,7 a un pH comprendido entre 3 y 4.

10 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que la parte a base de producto superoxigenado contiene entre 5 y 10 por ciento de producto superoxigenado con relación al excipiente seleccionado para el revestimiento de dicha parte.

15 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que la parte a base de ácido contiene entre 5 y 8 por ciento de ácido con relación al excipiente seleccionado para el revestimiento de dicha parte y presenta un pH del orden de 2 a 3.

20 8ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que los excipientes seleccionados contienen gomas de mascar.

25 9ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7ª, caracterizado por el hecho de que el excipiente de la parte superoxigenada de la composición contiene entre 5 y 20 por ciento de base que contiene una goma, y ventajosamente entre 5 y 10 por ciento.

30 10ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7ª, caracterizado por el hecho de que el excipiente de la parte ácida contiene entre 20 y 30 por ciento de una base que contiene una goma

1

11ª.- Procedimiento de preparación de una nueva composición para la profilaxis y el tratamiento de las afecciones buco-dentales.

5

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

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

Madrid, 08.09.1976

P.A.

10

Alberto de Elzaburu

For Poder.



15

20

25

30

VAL.-