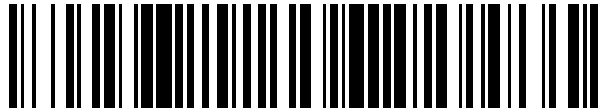


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 565**

51 Int. Cl.:

A61K 31/047 (2006.01)
A61K 31/7004 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
C07H 3/02 (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2007 E 07739887 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2098227**

54 Título: **Material no carioso y agente anticaries que contiene un azúcar raro**

30 Prioridad:

10.11.2006 JP 2006305817

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.11.2013

73 Titular/es:

MATSUTANI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.
(50.0%)
5-3 Kitaitami
Itami-shi, Hyogo 664-8508, JP y
NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION
KAGAWA UNIVERSITY (50.0%)

72 Inventor/es:

IIDA, TETSUO;
ICHIHARA, TAKASHI;
IZUMORI, KEN;
TOKUDA, MASAOKI y
OGAWA, TAKAOKI

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 431 565 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Material no cariioso y agente anticaries que contiene un azúcar raro.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un material no cariogénico y a un agente cariostático, que contienen azúcares raros. Más concretamente, la invención se refiere a una composición que comprende el material no cariogénico mezclado y una composición cariostática que comprende el agente cariostático mezclado.

10

Antecedentes de la técnica

La caries dental (las expresiones "diente cariado y caries dental, etc." se refieren a la misma patología; de esta manera, estas expresiones se abrevian en lo sucesivo como "caries") es una patología causada por bacterias orales que generan ácidos a partir de azúcares, en particular sacarosa, como fuente nutricional para causar la descalcificación de los dientes con los ácidos (la solubilización de los componentes inorgánicos ácido fosfórico y calcio del esmalte dental y la dentina con ácidos), seguida de la caries dental.

15

Se han propuesto diversas teorías sobre la etiología detallada de la caries. En la actualidad se entiende que se inicia la caries mediante la deposición de un polisacárido adhesivo insoluble (glucano insoluble) generado por Streptococcus mutans (en ocasiones abreviado en lo sucesivo como "S. mutans") sobre la superficie dental. Concretamente, bacterias tales como Streptococcus mutans generan glucano insoluble a partir de sacarosa; el glucano insoluble se deposita sobre la superficie dental y las bacterias orales forman la placa dental con residuos alimentarios. Pueden encontrarse y proliferar en la placa dental simultáneamente diversos microorganismos, incluyendo principalmente Streptococcus mutans. Mediante el metabolismo de estos microorganismos se generan ácidos; con la acción de los ácidos, el pH se reduce, provocando la descalcificación dental, conduciendo a la caries dental y adicionalmente causando la aparición y avance de la caries.

20

Debido a que la caries se produce debido a las causas indicadas anteriormente, uno de los enfoques profilácticos preferibles para la misma es no ingerir azúcares que causan la generación de glucano insoluble y ácidos por parte de las bacterias orales, tales como la sacarosa. Debido a que la sacarosa se encuentra en abundancia en la Naturaleza y en productos agrícolas tales como frutas y verduras y es un elemento indispensable en condimentos y alimentos de nuestra dieta diaria, resulta muy difícil conseguir la no ingestión de sacarosa.

30

En estas circunstancias, hasta hoy se han desarrollado azúcares alternativos tales como xilitol (referencia de patente nº 1, referencia de patente nº 2), palatinit (referencia de patente nº 3) y eritritol (referencia de patente nº 1). Se han determinado los efectos de los mismos sobre la prevención de la generación de ácido y la formación de placa dental por parte de bacterias inductoras de caries. Adicionalmente, se han propuesto como materiales no cariogénicos (referencia de patente nº 4) el darabitol, con un nivel de dulzor de aproximadamente 68% del nivel de dulzor de la sacarosa; la D-alosa, con un nivel de dulzor de aproximadamente 65% del nivel de dulzor de la sacarosa, y la L-manosa, con el mismo nivel de dulzor que la glucosa. Además, también se ha sugerido la utilización de una tetrosa cíclica D-psicosa como material inductor de un nivel bajo de caries (referencia de patente nº 5).

35

40

Todavía adicionalmente, es habitualmente conocido que la placa dental no sólo causa caries dental, sino que también causa enfermedades periodontales, tales como la gingivitis y la periodontitis (flemón). Por lo tanto, resulta importante suprimir o eliminar las bacterias etiológicas que causan la caries o las enfermedades periodontales, tales como Streptococcus mutans, de manera que prevengan una diversidad de dichas enfermedades. De acuerdo con lo anteriormente indicado, se han requerido intensamente composiciones orales con dichos efectos. Para la aplicación de dichas composiciones a la profilaxis y tratamiento terapéutico de las enfermedades periodontales, los azúcares alternativos desventajosamente presentan perfiles de seguridad problemáticos al utilizarlos en las composiciones orales; los azúcares alternativos se mezclan con dificultad de manera estable en dichas composiciones orales; los azúcares alternativos afectan desventajosamente al sabor; los azúcares alternativos presentan efectos insuficientes, y el coste de la mezcla de los azúcares alternativos en las mismas resulta problemático.

45

50

55

Referencia de patente nº 1: JP-A-2000-128752
Referencia de patente nº 2: JP-A-2000-53549
Referencia de patente nº 3: JP-A-2000-281550
Referencia de patente nº 4: JP-A-2000-68970
Referencia de patente nº 5: WO 01-090338

60

Referencia no de patente nº 1: Kawanabe et al., Caries Res. 26:358-362, 1992.

Exposición de la invención

Problemas que resuelve la invención

5 El xilitol es un alcohol de azúcar perteneciente a los azúcares raros y convencionalmente se ha añadido a alimentos preferidos y a los alimentos utilizados. Es comúnmente conocido que el xilitol presenta un fuerte efecto sobre la profilaxis de la caries. Se entiende que los alcoholes de azúcar, tales como xilitol, palatinit y eritritol difícilmente funcionan como sustratos para la glucano sintasa generada por Streptococcus mutans y en ningún caso sirven como materias primas para los glucanos soluble en agua e insolubles en agua. Además, se ha indicado que el xilitol, al no ser cariogénico, nunca es utilizado por la especie Streptococcus mutans y además ejerce una acción de estímulo de la acción esterilizante frente Streptococcus mutans y también ejerce una acción estimuladora de la recalcificación. Las últimas investigaciones han verificado que debido a que Streptococcus mutans no puede utilizar el xilitol como energía, se reduce la proliferación y actividad de Streptococcus mutans. En otras palabras, la sustitución de una parte de la sacarosa por un edulcorante con xilitol conduce a la reducción de la cantidad de sacarosa. De esta manera, puede conseguirse un efecto de prevención de la caries. Es conocido que los alcoholes de azúcar conocidos convencionalmente con una acción no cariogénica inducen, por ejemplo, diarrea en el caso de que se ingieran en exceso y que la utilización de dichos alcoholes de azúcar como azúcares alternativos a la glucosa y fructosa no resulta apropiada debido a sus diferentes propiedades físicas. De esta manera, se ha deseado desarrollar un nuevo material no cariogénico duradero para múltiples usos como azúcar alternativo.

20 Concretamente, se ha deseado el desarrollo de un material no cariogénico duradero para múltiples usos como azúcares alternativos de la glucosa y la sacarosa como fuentes calóricas principales y como importantes edulcorantes, así como un edulcorante para la prevención de la caries que contiene los mismos. Se ha esperado encontrar un azúcar raro con un efecto como edulcorante anticaries entre otros azúcares raros para crear un nuevo "edulcorante anticaries" utilizando los mismos.

25 Según la invención, se ha encontrado un nuevo azúcar raro no cariogénico con la propiedad de que el azúcar raro nunca resulta metabolizado por una bacteria que causa caries, concretamente Streptococcus mutans, es decir, con la propiedad de que no implica una generación sustancial de glucano insoluble o ácidos. De esta manera, es un objetivo de la invención proporcionar un material no cariogénico mezclado con el azúcar raro no cariogénico y una composición que lo contiene (edulcorante anticaries) para la utilización en la prevención de la enfermedad periodontal.

30 Según la invención, se encontró un nuevo azúcar raro cariostático, que presenta la propiedad de suprimir sustancialmente la acidificación a través del metabolismo de las bacterias causantes de caries, en caso de existir concurrentemente con ingredientes edulcorantes cariogénicos que deben metabolizarse con Streptococcus mutans como bacteria causante de caries. De esta manera, es un objetivo de la invención proporcionar un agente cariostático que comprende el azúcar raro cariostático, así como una composición cariostática preparada mediante la mezcla del agente cariostático para la utilización en la prevención de la enfermedad periodontal. Es un objetivo de la invención proporcionar una composición para prevenir las enfermedades periodontales (agente profiláctico de las enfermedades periodontales), presentando la composición excelentes propiedades cariostáticas, siendo seguro y estable durante un periodo de uso prolongado y presentando menos efectos sobre el sabor.

40 Medios para resolver los problemas

45 El inventor ha llevado a cabo investigaciones para resolver los problemas. En consecuencia, el inventor ha encontrado que un azúcar raro en la forma D seleccionado de entre el grupo que consiste de D-psicosa, D-sorbosa y D-tagatosa como azúcares raros, un azúcar raro en la forma L seleccionado de entre el grupo que consiste de L-fructosa, L-psicosa y L-tagatosa o alitol como derivado de azúcar raro, no puede ser asimilado por Streptococcus mutans, de manera que dicho azúcar raro o derivado de azúcar raro suprime la proliferación de Streptococcus mutans, en ningún caso conduciendo a la reducción del pH. De esta manera, se ha llevado a cabo la invención referida a un material no cariogénico. Además, el inventor ha encontrado que la D-psicosa nunca provoca una reducción del pH (es decir, la D-psicosa presenta una propiedad cariostática), ni siquiera en presencia de sacarosa como azúcar asimilable. El inventor ha encontrado además que podría incrementarse la propiedad cariostática con una combinación con catequina. De esta manera, se ha llevado a cabo la invención referente al agente cariostático según las reivindicaciones.

55 El objeto de la invención reside en el material no cariogénico indicado posteriormente en (1) para la utilización en la prevención de la enfermedad periodontal.

60 (1) Un material no cariogénico preparado mediante la mezcla de un azúcar raro en forma D seleccionado de entre el grupo que consiste de D-psicosa, como azúcar raro, un azúcar raro en forma L seleccionado de entre el grupo que consiste de un derivado de azúcar raro, individualmente o en combinación.

El objeto de la invención reside en la composición indicada posteriormente en (2) a (7) para la utilización en la prevención de la enfermedad periodontal.

(2) Una composición que contiene el material no cariogénico indicado en (1).

(3) La composición indicada en (2), en la que la composición es una composición alimentaria.

65 (4) La composición indicada en (3), en la que la composición alimentaria es una composición alimentaria con una

etiqueta que informa del uso de la misma en la prevención de las enfermedades periodontales.

(5) La composición indicada en (2), en la que la composición es una composición oral.

(6) La composición indicada en (5), en la que la composición oral es una composición oral con una etiqueta que informa del uso de la misma en la prevención de las enfermedades periodontales.

5 (7) La composición indicada en (2), en la que la composición es un producto farmacéutico o un producto parafarmacéutico o un producto cosmético.

(8) La composición indicada en (7), en la que el producto farmacéutico o parafarmacéutico es un producto farmacéutico o parafarmacéutico destinado a la utilización en la prevención de enfermedades periodontales.

10 El objeto de la invención reside en un agente cariostático indicado a continuación en (9) o (10).

(9) Un agente cariostático que comprende un azúcar raro en forma D seleccionado de entre el grupo que consiste de D-psicosa, como azúcar raro, y un azúcar raro en forma L seleccionado de entre el grupo que consiste de L-psicosa como derivado de azúcar raro. (10) El agente cariostático indicado en (9), que comprende catequinas en combinación.

15

El objeto de la invención reside en una composición oral cariostática indicada a continuación en (11) o (12).

(11) Composición oral cariostática preparada mediante la mezcla del agente cariostático indicado en (9) o (10).

20 (12) La composición oral cariostática indicada en (11), en la que la composición oral cariostática es una composición oral cariostática con una etiqueta que informa del uso de la misma en la prevención de las enfermedades periodontales.

El objeto de la invención reside en una composición alimentaria cariostática indicada a continuación en (13) o (14).

25 (13) Composición alimentaria cariostática preparada mediante la mezcla del agente cariostático indicada en (9) o (10).

(14) Producto farmacéutico cariostático, producto parafarmacéutico o composición cosmética indicada en (13), en el que la composición alimentaria cariostática es una composición alimentaria con una etiqueta que informa del uso de la misma en la prevención de las enfermedades periodontales.

30

El objeto de la invención reside en una composición farmacéutica cariostática o producto parafarmacéutico o una composición cosmética indicada a continuación en (15) o (16).

35 (15) Producto farmacéutico o producto parafarmacéutico cariostático o composición cosmética preparado mediante la mezcla del agente cariostático indicado en (9) o (10).

(16) Producto farmacéutico cariostático o producto parafarmacéutico o composición cosmética indicados en (15), en el que el producto farmacéutico o parafarmacéutico cariostático es un producto farmacéutico o parafarmacéutico con una etiqueta que informa de la utilización del mismo en la prevención de enfermedades periodontales.

40

Ventajas de la invención

Según la invención, puede proporcionarse un material no cariogénico, que se prepara mediante la mezcla de un azúcar raro en forma D seleccionado de entre el grupo que consiste de D-psicosa, como azúcares raros, un azúcar raro en forma L seleccionado de entre el grupo que consiste de L-psicosa, como derivado de azúcar raro, individualmente o en combinación, que nunca es metabolizado por *Streptococcus mutans* y que nunca causa de manera sustancial la acidificación de la superficie dental mediante la generación de ácido. Además, pueden proporcionarse diversas composiciones que contienen el material no cariogénico, tales como composiciones alimentarias, composiciones orales, productos farmacéuticos o productos parafarmacéuticos, y productos cosméticos. Concretamente, el material no cariogénico de la invención puede mezclarse en diversas composiciones, incluyendo alimentos, bebidas, piensos, productos farmacéuticos, productos parafarmacéuticos y productos cosméticos, como edulcorante alternativo a los ingredientes edulcorantes convencionales, comprendiendo azúcares, tales como glucosa, fructosa, lactosa y sacarosa, y diversos tipos de azúcar reducido, o una sustitución de por lo menos una parte de los ingredientes edulcorantes convencionales o además de los ingredientes edulcorantes convencionales. En el caso de que el material no cariogénico de la invención se encuentre contenido en, por ejemplo, composiciones, tales como alimentos o bebidas, el riesgo de contraer caries es reducido, aunque se ingieran esos alimentos o bebidas. En el caso de que todos los ingredientes edulcorantes en su totalidad estén compuestos sustancialmente del material no cariogénico de la invención, no existe ninguna posibilidad de contraer caries a través de la ingesta, de manera que las composiciones pueden prepararse en forma de composiciones alimentarias o bebidas no cariogénicas. Según la invención, además, puede proporcionarse una composición oral mezclada con los azúcares raros con un perfil de seguridad para el ser humano y una gran estabilidad, de manera que puede esperarse que la composición oral de la invención ejerza el efecto de prevenir las enfermedades periodontales, mediante la mezcla de los azúcares raros.

60

En el caso de la existencia simultánea con ingredientes edulcorantes cariogénicos metabolizables con *Streptococcus mutans* como bacteria causante del caries según la invención, puede proporcionarse un agente cariostático que comprende azúcares raros cariostáticos con propiedades de supresión sustancial de la acidificación de la superficie dental mediante el metabolismo de la bacteria causante de caries, es decir, D-psicosa, D-sorbosa, D-tagatosa, L-fructosa, L-psicosa y L-tagatosa, y alitol, o que comprende los azúcares raros cariostáticos en combinación con catequinas. Además, pueden proporcionarse composiciones orales cariostáticas, composiciones alimentarias cariostáticas o productos farmacéuticos cariostáticos, productos parafarmacéuticos o composiciones cosméticas que comprenden el agente cariostático en una mezcla. Más concretamente, el agente cariostático de la invención se añade a productos que contienen azúcares asimilables, tales como glucosa, fructosa, lactosa y sacarosa y polifenoles tales como catequina, con el fin de proporcionar diversas composiciones cariostáticas, tales como composiciones orales, composiciones alimentarias, productos farmacéuticos, productos parafarmacéuticos o productos cosméticos. En el caso de que el agente cariostático de la invención se mezcle en, por ejemplo, una composición alimentaria, se entiende que el riesgo de contraer caries se encuentra a un nivel mínimo, aunque se ingiera la composición alimentaria. Incluso en el caso de coexistencia de un ingrediente edulcorante cariogénico con los ingredientes edulcorantes, la posibilidad de contraer caries se encuentra reducida incluso tras la ingestión, de manera que la composición puede definirse como una composición alimentaria cariostática.

Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] Fotografía en sustitución de dibujos que indica que la cepa *Streptococcus mutans* ha asimilado sacarosa y ha formado glucano insoluble.
 [Fig. 2] Gráficos de columnas que ilustran el cambio de densidad óptica (DO_{600}) de las soluciones de azúcares raros 24 horas después, en las que se había utilizado JCM5075 (una cepa de *Streptococcus mutans*) y el caldo BHI. Se comparó la densidad óptica entre el cultivo sin adición de sacarosa y el cultivo sin adición de sacarosa.
 [Fig. 3] Gráficos de columnas que ilustran el cambio del pH de las soluciones de azúcares raros 24 horas después, en las que se habían utilizado JCM5075 (una cepa de *Streptococcus mutans*) y solución BHI. Se compararon los cambios de pH entre la no adición de sacarosa y la adición de sacarosa. Además, también se muestran las interacciones entre los azúcares raros individuales y la sacarosa.
 [Fig. 4] Gráfico de relaciones de Izumoring.
 [Fig. 5] Vista explicativa de Izumoring de los C6 en la columna inferior de la fig. 4.
 [Fig. 6] Vista explicativa de Izumoring de los C6 con las fórmulas estructurales.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Según la invención, la expresión "falta de cariogenicidad" se refiere a un fenómeno o estado que sustancialmente nunca causa la acidificación de la superficie dental con generación de ácido, ya que el material no cariogénico per se nunca resulta metabolizado por la bacteria que causa caries, es decir, *Streptococcus mutans*.

Por lo tanto, la expresión "falta de cariogenicidad" se refiere a la propiedad de que el material no cariogénico per se nunca resulta metabolizado por la bacteria que causa caries, de manera que el material no cariogénico nunca causa sustancialmente la acidificación de la superficie dental mediante generación de ácido. En otras palabras, la propiedad implica un perfil en que, como consecuencia del cultivo en un medio de cultivo suplementado con 1% a 10% en peso de los azúcares raros durante 20 a 48 horas, el crecimiento bacteriano debido al metabolismo de los mismos se encuentra a un nivel idéntico al nivel de crecimiento bacteriano en el caso de no adición de azúcar (control) o al nivel proporcionado o menos; o el pH del medio de cultivo se encuentra a un nivel idéntico al nivel de pH en el caso de no adición de azúcar (control) o al nivel proporcionado o menos. La expresión "falta de cariogenicidad" se refiere a esta propiedad.

Además, el término "cariostático" se refiere a un fenómeno o estado que suprime sustancialmente la acidificación de la superficie dental a través del metabolismo de la bacteria causante de caries, debido a la coexistencia del material cariostático con un ingrediente edulcorante cariogénico que debe ser metabolizado por la bacteria. De esta manera, la expresión "propiedad cariostática" se refiere a la propiedad por la que puede suprimirse sustancialmente la coexistencia con un ingrediente edulcorante cariogénico que debe ser metabolizado por bacterias y la acidificación de la superficie dental mediante el metabolismo de la bacteria causante de caries. Concretamente, se cultivó *Streptococcus mutans* en un medio de cultivo suplementado con 1% a 10% en peso de los azúcares raros concurrentemente con azúcares asimilables. Veinte a 48 horas después, el crecimiento bacteriano por metabolismo de los mismos se encontraba al nivel proporcionado o menos, en comparación con el nivel de crecimiento bacteriano sin adición de azúcar raro (control), o el pH del medio de cultivo se encontraba al nivel proporcionado o más, en comparación con la no adición de azúcar raro (control). La expresión "propiedad cariostática" se refiere a la propiedad descrita anteriormente.

En la presente memoria, la expresión "supresión de caries" o "propiedad de supresión de caries" se utiliza para referirse tanto a "no cariogenicidad" y "cariostaticidad" en combinación o a "propiedad no cariogénica" y "propiedad cariostática" en combinación, sin ninguna discriminación entre dichas expresiones.

El "azúcar raro" para la utilización según la invención se refiere a un monosacárido existente en una cantidad traza en la Naturaleza, mientras que los monosacáridos que existen en abundancia en la Naturaleza se definen como "monosacáridos naturales". Uno de los inventores, Ken Izumori, describe públicamente el gráfico de relaciones de Izumoring en la referencia de patente nº 1. Mediante los procedimientos de producción y estructuras moleculares (formas D y L) mostradas en la fig. 4, un gráfico de relaciones en las que se enlazan todos los monosacáridos con 4 a 6 átomos de carbono (C) es la vista global de Izumoring. Se entiende a partir de la fig. 4 que todos los monosacáridos C4, C5 y C6 se encuentran relacionados entre sí. La vista global muestra las relaciones de Izumoring entre C6, las relaciones de Izumoring entre C5 y las relaciones de Izumoring entre C4, y las relaciones entre la totalidad de C4, C5 y C6. Este concepto resulta muy importante. Con el fin de reducir el número de átomos de carbono, principalmente, se utilizó un método de fermentación. Izumoring presenta el perfil característico de que todos los monosacáridos con diferente número de átomos de carbono pueden enlazarse entre sí en dicho gráfico de relaciones de grandes dimensiones.

Según el gráfico de Izumoring de los monosacáridos con 6 átomos de carbono (hexosas), tal como se muestra en la columna inferior de la fig. 4, y en las figs. 5 y 6, los monosacáridos con 6 átomos de carbono (hexosas) son en total de 34 tipos, en donde las aldosas incluyen 16 tipos, las cetosas incluyen 8 tipos y los alcoholes de azúcar incluyen 10 tipos. Los azúcares raros pueden definirse como monosacáridos que raramente se encuentran en la Naturaleza (aldosas, cetosas y alcoholes de azúcar). Debido a que la definición no es una definición basada en la estructura o propiedades de un azúcar, la definición es bastante ambigua. En otras palabras, no se proporciona una definición cuantitativa de la cantidad de un azúcar raro al nivel proporcionado o menos. Generalmente, entre las aldosas existentes en abundancia en la Naturaleza se incluyen, por ejemplo, D-glucosa, D-galactosa, D-manosa, D-ribosa, D-xilosa y L-arabinosa, en total de 6 tipos; otras aldosas se definen como azúcares raros. La cetosa existente en abundancia es la D-fructosa; otras cetosas se definen como azúcares raros. Entre otras cetosas se incluyen D-tagatosa, D-sorbosa, D-psicosa, L-fructosa, L-psicosa, L-tagatosa y L-sorbosa. Además, se preparan alcoholes de azúcar mediante la reducción de monosacáridos. En la Naturaleza, el D-sorbitol existen en abundancia relativa, aunque otros alcoholes de azúcar son cuantitativamente menos abundantes, de manera que puede afirmarse que estos alcoholes de azúcar también son azúcares raros. Se ha conocido a partir de varios trabajos de investigación, incluyendo la investigación realizada por los presentes inventores, que estos azúcares pueden convertirse mediante reacciones con enzimas redox, reacciones con aldosa isomerasa y reacciones con aldosa reductasas. En los trabajos de investigación hasta el momento, el grupo en la parte superior de la fig. 2, el grupo en la parte intermedia de la misma y el grupo en la parte inferior de la misma no se han enlazado entre sí. Concretamente, la D-glucosa (azúcar de la uva) y la D-fructosa pertenecientes al grupo superior son azúcares que existen en abundancia en la Naturaleza y que, por lo tanto, resultan económicos, aunque no han podido prepararse sintéticamente azúcares raros a partir de dichos azúcares. Durante el curso del trabajo de investigación de los inventores, se ha descubierto un enzima que enlaza estos azúcares entre sí. Este enzima se deriva del inesperado descubrimiento de D-sorbosa en un cultivo líquido de una bacteria con un enzima que produce sintéticamente D-tagatosa a partir de galactitol. Se examinó la causa. A consecuencia de ello se encontró que la bacteria generaba el enzima denominado D-tagatosa 3-epimerasa (DTE) (ver, por ejemplo, el documento nº JP-A-6-125776). Tal como se muestra en la parte inferior de la fig. 4 y en las figs. 5 y 6, la DTE es un enzima que enlaza la D-tagatosa y la D-sorbosa, que nunca han sido enlazados entre sí hasta el momento. Más inesperadamente, se ha observado que DTE es un enzima que epimeriza todas las cetosas en la posición 3 y que es un enzima único con una amplia especificidad de sustrato, que interactúa con D-fructosa y D-psicosa, L-sorbosa y L-tagatosa, D-tagatosa y D-sorbosa, y L-psicosa y L-fructosa. Mediante el descubrimiento de DTE, han podido enlazarse entre sí todos los monosacáridos en un anillo, completando el conocimiento estructural de los monosacáridos. El anillo se ha denominado gráfico de Izumoring.

Al examen detallado, las figs. 5 y 6 muestran que las formas L se encuentran en el lado izquierdo; las formas D se encuentran en el lado derecho y las formas DL se encuentran en la parte intermedia, en donde las formas L y D se disponen en simetría puntual, en el centro del anillo (asterisco). Por ejemplo, la D-glucosa y la L-glucosa se disponen en simetría puntual en el punto central como la base. Además, el gráfico de Izumoring resulta valioso en el aspecto de que es un gráfico de diseño para la producción de todos los monosacáridos. En caso de desear la producción de L-glucosa a partir de D-glucosa como materia prima, el gráfico de Izumoring muestra que la D-glucosa se isomeriza, epimeriza, reduce, oxida, epimeriza e isomeriza para preparar L-glucosa.

En el gráfico de Izumoring de los monosacáridos con 6 átomos de carbono (hexosas), se muestra la relación entre los azúcares que existen en abundancia en la Naturaleza y los azúcares raros existentes en cantidades traza. La D-glucosa, D-fructosa, D-manosa y D-galactosa producibles a partir de la lactosa en la leche existen en abundancia naturalmente, mientras que otras hexosas, aparte de las indicadas anteriormente, son azúcares raros existentes en cantidades traza. Mediante el descubrimiento de DTE han podido producirse D-fructosa y D-psicosa a partir de D-glucosa; además de D-alosa, alitol y D-talitol. Hasta el momento el azúcar raro D-psicosa ha estado poco disponible. Se ha estado desarrollando un método para producir azúcares raros a partir de monosacáridos existentes en abundancia naturalmente. La D-psicosa puede producirse utilizando la técnica correspondiente.

A continuación se resume la significancia del gráfico de Izumoring para los monosacáridos con 6 átomos de carbono (hexosas). Dependiendo del procedimiento de producción y la estructura molecular (forma D y forma L), todos los monosacáridos pueden disponerse estructuralmente (obtención de conocimientos estructurales), de manera que pueda alcanzarse la imagen completa de los monosacáridos y puedan seleccionarse medios eficientes y eficaces

para la investigación, para que pueda diseñarse una ruta de producción óptima y puedan proyectarse las partes deficientes.

5 Según la invención, un azúcar raro con la propiedad de falta de cariogenicidad, que puede ser un material no cariogénico, es un azúcar raro en forma D seleccionado de entre el grupo que consiste de D-psicosa, como azúcar raro, un azúcar raro en forma L seleccionado de entre el grupo que consiste de L-psicosa, como derivado de azúcar raro. Según la invención, además, son azúcares raros con propiedades cariostáticas, los cuales pueden ser agentes cariostáticos, D-psicosa, D-sorbosa, D-tagatosa, L-fructosa, L-psicosa y/o L-tagatosa.

10 Las catequinas para la utilización según la invención son polifenoles contenidos en el té, y entre ellos se incluyen representativamente la catequina y la epicatequina con dos grupos hidroxilo en el anillo B, la epigalocatequina con tres grupos hidroxilo en el anillo B, y galato de epigalocatequina, con grupo galoilo. Estas catequinas se describen como ingredientes activos en composiciones contra las enfermedades periodontales (patente nº 2903210). La concentración efectiva de catequina contra la caries en el sistema de ensayo es de 500 mg/ml, mientras que la concentración de galocatequina con la máxima efectividad es de 125 mg/ml. Además, dichas catequinas polimerizadas entre sí generan tanino, en el que la fracción galoilo presenta prácticamente la misma estructura que la del ácido gálico y el pirogalol. Para la supresión de la caries con estos polifenoles, se muestra que un polifenol con tres grupos hidroxilo resulta particularmente efectivo e incluso un polifenol con dos grupos hidroxilo también resulta efectivo (Tsutomu Okubo, Food Style 21(8):47-51, 2004). De acuerdo con lo anteriormente expuesto, se entiende que los polifenoles con dos grupos hidroxilo, tales como el ácido cafeico contenido en el café, resultarían efectivos contra la caries.

25 Sin embargo, debido a que estas sustancias son ingredientes amargos de fuerte astringencia, el sabor resultante se deteriora significativamente, desventajosamente desde el punto de vista de las aplicaciones de las mismas en diversos campos, incluyendo el alimentario. Deberían realizarse investigaciones sobre un compuesto que ejerza sus propiedades antibacterianas y supresoras de la caries incluso en el caso de que la cantidad de polifenoles en el mismo, tales como catequinas, se reduzca de manera que disminuya el sabor amargo.

30 El material no cariogénico o el agente cariostático según la invención presenta una función (acción) no cariogénica de un azúcar raro contenido en el mismo o una función (acción) cariostática de un azúcar raro como agente cariostático y además presenta diversas funciones (acciones) y usos, por ejemplo una acción hipoglucémica y una acción endulzante (edulcorante). Por ejemplo, la D-psicosa presenta un nivel de dulzor de aproximadamente 70% del nivel de dulzor de la sacarosa y presenta sustancialmente cero kilocalorías (Matsuo et al., J. Nutr. Sci. Vitaminol. 48: 77-80, 2002) y por lo tanto resulta útil como edulcorante bajo en calorías. Además, la D-psicosa también puede utilizarse como espesante, como agente humectante, como excipiente, como modificador de propiedades físicas y como relleno.

40 Por lo tanto, la invención se refiere a diversas composiciones que contienen el material supresor de caries (material no cariogénico o agente cariostático). Como edulcorante alternativo de ingredientes de dulzor convencionales que comprenden azúcares tales como glucosa, fructosa, lactosa y sacarosa, y diversos azúcares reducidos o en sustitución de por lo menos una parte de los mismos, o adicionalmente a los ingredientes de dulzor convencionales, el material no cariogénico o agente cariostático de la invención puede mezclarse en diversas composiciones, preferentemente a una concentración aproximadamente 20 veces superior a la concentración de los azúcares asimilables, de manera que las composiciones resultantes puedan ejercer la función (acción) no cariogénica o la función (acción) cariostática. Las diversas composiciones, al contener polifenoles tales como catequina (aproximadamente al 0,002% o más), pueden incrementar la función (acción) cariostática. En otras palabras, el material de la invención puede mezclarse menos (aproximadamente 10 veces más que de azúcares asimilables). Entre los ejemplos de utilización de dichas composiciones se incluyen alimentos (incluyendo bebidas y piensos para animales), productos cosméticos, composiciones farmacéuticas y composiciones orales. Entre los productos farmacéuticos y alimentos y bebidas, para seres humanos y animales, se incluyen, por ejemplo, leche en polvo modificada, agentes nutricionales entéricos, alimentos y bebidas saludables, aditivos para piensos y dulces. Los productos farmacéuticos y los alimentos y bebidas finalmente deberían encontrarse en formas administrables por vía oral sin ninguna limitación específica. Entre las composiciones orales para seres humanos y animales se incluyen las que presentan usos, tipos y formas apropiados conocidos convencionalmente en el campo.

55 En el caso de que el material supresor de caries se utilice en forma de alimento o bebida (incluyendo composiciones alimentarias con una etiqueta que informe del uso de las mismas en la prevención de las enfermedades periodontales), el material supresor de caries de la invención (material supresor de caries que contiene cualquiera de los materiales no cariogénicos y el material cariostático) o un producto procesado del mismo, puede utilizarse sin modificación o puede mezclarse con otros alimentos o ingredientes alimentarios según métodos rutinarios de utilización. La expresión "producto procesado" se refiere a un alimento procesado que contiene el alimento e incluye ampliamente desde alimentos evidentes (alimentos en sentido estricto) hasta tabletas. Para el procesamiento pueden utilizarse sin problemas métodos de procesamiento generales para alimentos, debido a la elevada termoestabilidad y la elevada estabilidad frente a ácidos. La composición de la invención puede encontrarse en forma de polvos, gránulos, pastas, líquidos y suspensiones, sin limitación específica. La composición puede

formularse en forma de, por ejemplo, bebidas saludables y composiciones en forma de tableta dulce, en las que se utilizan edulcorantes, agentes amargos, vitaminas y otros diversos ingredientes de uso rutinario en la producción de bebidas.

5 La composición alimentaria incluye, por ejemplo, composiciones apropiadas conocidas convencionalmente en el campo técnico, en particular composiciones alimentarias con ingredientes edulcorantes, por ejemplo bebidas, goma de mascar, chocolate y dulces. Además, la composición alimentaria puede presentar una función (acción) cariostática mejorada en el caso de que la composición alimentaria contenga compuestos fenólicos tales como catequina. Los alimentos supresores de caries según la invención preferentemente se encuentran en cualquiera de entre, por ejemplo, pastel, galletas, chocolate, goma de mascar, bizcocho ("Pao de Castella"), pan, helado, pudín, 10 gelatina, bavaresa, nata, caramelo, mermelada, mermelada de judías, caramelos, barra de pasta dulce gelificada de judías adzuki, obleas rellenas de mermelada de judías y dulces. Además, las bebidas y alimentos supresores de caries según la invención preferentemente se encuentran en cualquiera de entre, por ejemplo, bebidas carbonatadas, bebidas de leche agria, bebidas de zumo de frutas y zumos.

15 Para obtener el material supresor de caries en forma de dulces, tales como goma de mascar, caramelos, tabletas dulces, gelatina y gomas, se mezclan entre sí bajo agitación utilizando un amasador los componentes de materia prima, incluyendo el material supresor de caries de la invención, con el fin de producir dichos dulces. Además, también pueden utilizarse simultáneamente edulcorantes azúcares, tales como maltosa y jarabe glutinoso de 20 almidón, extractos de *Siraitia grosenorii* y edulcorantes con niveles elevados de dulzor, tales como aspartamo y esteviósido.

25 El contenido de azúcar raro no se encuentra específicamente limitado, aunque es generalmente de entre 0,1% y 99% en la composición, de manera que se consigue el efecto. La composición de la invención puede contener además uno o dos o más de entre xilitol, maltitol, palatinit, manitol, sorbitol, palatinosa, oligosacárido panosa, lactitol, eritritol, azúcar de enlace e isomalto-oligo, los cuales se considera que presentan acciones supresoras de la inducción de caries.

30 En el caso de que el material supresor de caries de la invención se encuentre contenido en, por ejemplo, una composición en forma de alimento o bebida, se entiende que el riesgo de caries puede reducirse mediante la ingestión del material. En el caso de que los ingredientes de dulzor en la composición de un alimento o de una bebida comprendan de manera sustancialmente total el material supresor de caries de la invención, la posibilidad de presentar caries es sustancialmente cero, aunque se ingiera la composición. Por lo tanto, la composición puede ser una composición alimentaria o bebida supresora de caries.

35 En el caso de que el material supresor de caries de la invención se utilice como composición farmacéutica (incluyendo una composición para la prevención de enfermedades periodontales), el material supresor de caries puede añadirse a diversas preparaciones farmacéuticas. Entre las preparaciones farmacéuticas se incluyen, por ejemplo, preparaciones para la administración oral, tales como tabletas, cápsulas, gránulos, polvos y jarabes. En el 40 material supresor de caries de la invención se utilizan materiales de base como parte del mismo. Además, pueden prepararse diversas preparaciones farmacéuticas mediante la utilización de agentes auxiliares conocidos en el fármaco principal según métodos rutinarios, que son para el uso general en el campo de las preparaciones farmacéuticas, tales como excipientes, ligantes, desintegradores, lubricantes, saborizantes, agentes de disolución auxiliares, agentes de suspensión y agentes de recubrimiento.

45 En el caso de que se utilice el material supresor de caries en forma de composición oral (incluyendo una composición oral como composición para la prevención de enfermedades periodontales), el material supresor de caries de la invención se utiliza modo del componente esencial. Según la forma, pueden mezclarse diversos ingredientes conocidos. Entre los ingredientes conocidos posiblemente mezclados en la misma se incluyen, por 50 ejemplo, agentes humectantes, espesantes, agentes de refuerzo de los dientes, esterilizantes, ajustadores del pH, surfactantes, enzimas, agentes antiinflamatorios, agentes estimulantes de la circulación sanguínea, edulcorantes, conservantes, colorantes, pigmentos y saborizantes, los cuales pueden utilizarse apropiadamente.

55 La composición oral puede prepararse mediante la mezcla del material supresor de caries de la invención según métodos rutinarios y puede prepararse en forma de pasta dental, crema dental, polvos dentales, líquidos dentales, pasta oral, enjuague bucal, tabletas para hacer gárgaras, tabletas para la limpieza de dentaduras postizas, crema de masaje para las encías, goma de mascar, trocisco y caramelos. Más apropiadamente, la composición oral se encuentra en forma de líquidos dentales de baja viscosidad, enjuague bucal, tabletas para hacer gárgaras y agentes de lavado de dentadura postiza para la utilización en disolución en agua. Según la invención, la composición oral se refiere a una composición que debe masticarse o utilizarse para hacer gárgaras e incluye, por ejemplo, alimentos 60 tales como la goma de mascar, caramelos, tabletas dulces y películas de repostería, y productos parafarmacéuticos tales como pasta dentífrica, líquido dental y enjuague bucal.

65 La expresión "azúcar cariogénico" se refiere a un azúcar como fuente nutricional de bacterias que causan caries, que generan glucano no soluble en agua y ácidos orgánicos, e incluye azúcares tales como, por ejemplo, sacarosa,

- 5 fructosa y glucosa. Preferentemente, la composición oral nunca contiene dichos azúcares cariogénicos, pero puede contener azúcares no cariogénicos, por ejemplo alcoholes de azúcar tales como xilitol, maltitol, eritritol, sorbitol, lactitol, palatinosa reducida y manitol; jarabe glutinoso de almidón reducido o edulcorantes de elevado nivel de dulzor, por ejemplo sacarina, sucralosa y acesulfamo K. Sin embargo, el material supresor de caries de la invención puede utilizarse en combinación con azúcares cariogénicos.
- 10 En el caso de que el material supresor de caries se utilice a modo de composición oral, los ingredientes generalmente mezclados en composiciones orales pueden mezclarse apropiadamente dentro de un intervalo sin deterioro de la invención, según la forma de dosificación, diferentes de los ingredientes indicados anteriormente. Por ejemplo, pueden mezclarse agentes de pulido, agentes humectantes, espesantes, surfactantes, saborizantes, edulcorantes, colorantes, conservantes, ajustadores del pH y diversos componentes farmacéuticamente activos, dentro de un intervalo sin ningún deterioro de las ventajas de la invención.
- 15 Entre los agentes de pulido se incluyen, por ejemplo, óxido de aluminio, hidróxido de aluminio, silicato de aluminio, silicato de circonio, anhídrido silícico, sílice precipitado, gel de sílice, carbonato de calcio, pirofosfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, fosfato de calcio, fosfato tricálcico, hidroxiapatito, fluoroapatito, apatito halogenado, carbonato de magnesio, fosfato de magnesio, metafosfato sódico insoluble, óxido de titanio, zeolita y agentes de pulido de una serie de resinas sintéticas.
- 20 Entre los agentes humectantes se incluyen alcoholes de azúcar, tales como sorbitol, maltitol, xilitol y lactitol, y alcoholes polihídricos, tales como glicerina, 1,3-butilenglicol, 1,2-pentanodiol, polietilenglicol, polipropilenglicol y dipropilenglicol.
- 25 Entre los espesantes se incluyen polímero carboxivinilo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxetilcelulosa, carragenano, sales de metal alcalino de ácido alginico, tales como alginato sódico, gomas tales como goma gelano, goma xantano, goma guar, goma tragacanto, goma karaya, veegum y goma arábiga, y alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, gel de sílice y gel de sílice-aluminio.
- 30 Entre los surfactantes se incluyen surfactantes aniónicos, surfactantes catiónicos, surfactantes anfotéricos y surfactantes no iónicos y específicamente se incluyen sales sulfato de alquilo, sales sulfonato de alquilbenceno, éster de sacarosa-ácido graso, éster de lactosa-ácido graso, sales de lauroilsarcosina, sales N-acilglutamato, sales sulfonato de α -olefina, 2-alkuil-N-carboxi-N-hidroxiethylimidazolio-betaína, sales N-acil-aurina, alquilol-amida, éster de polioxietilén-sorbitán-ácido graso, aceite de ricino endurecido con polioxietileno o ésteres de ácido graso del mismo, éster de poliglicerina-ácido graso, éster de sorbitán-ácido graso, éster de ácido graso, éster de polietilenglicol-ácido graso y éster de propilenglicol-ácido graso.
- 35 Entre los saborizantes se incluyen mentol, aceite de hierbabuena, aceite de menta verde, aceite de naranja, aceite de limón, aceite de eucalipto, aceite de menta, aceite de acacia, aceite de anís, aceite de almendra amarga, aceite de cálamo, aceite de canfor, aceite de canela, aceite de corteza de canela, aceite de hoja de canela, aceite de rosa, aceite de sándalo, aceite de clavo, aceite de hierbas, aceite de plátano, aceite de manzana, salicilato de metilo, carbono, anetol, terpenos tales como limoneno y perfume de compuesto.
- 40 Entre los edulcorantes se incluyen sacarina, sacarina sódica, silitol, esteviósido, extracto de Stevia, rebaudiósido, aldehído p-metoxi-cinámico, dihidroxichalcona de neohesperidina, perilarina, taumatina, glicirrizina, glicirrizina monoglucósido, hernandulcina, trehalosa, aspartamo y sorbit.
- 45 Entre los colorantes se incluyen pigmentos autorizados, tales como azul nº 1 y amarillo nº 4, dióxido de titanio y caramelo.
- 50 Entre los conservantes se incluyen ésteres de p-oxibenzoato, sales benzoato, hidrocloreuro de alquildiaminoetilglicina y fenoxietanol.
- 55 Entre los ajustadores del pH se incluyen ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, ácido málico y ácido acético y sales de los mismos; carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato potásico, carbonato cálcico, hidrogenocarbonato cálcico, carbonato amónico, hidrogenocarbonato amónico, carbonato de sodio-potasio, carbonato de litio, urea, oligómeros de aminoácidos, cloruro sódico, calcio inorgánico, tal como cloruro cálcico, nitrato cálcico, sulfato cálcico, glicerofosfato cálcico e hidróxido cálcico, y sales de ácido orgánico-calcio, tales como lactato de calcio, acetato de calcio, malonato de calcio, citrato de calcio, glicolato de calcio, glicerato de calcio, tartrato de calcio y fitinato de calcio.
- 60 Entre los componentes farmacéuticamente activos se incluyen alantoína, acetato de tocoferol, isopropilmetilfenol, glicirrizinatos, glicirrizinatos, dextrasa, clorofila, clorofila de sodio y cobre, flavonoide, ácido tranexámico, mutanasa, lisozima, amilasa, proteasa, enzimas líticos, superóxido dismutasa, ácido ϵ -aminocaproico, alantoína-aluminio, clorohidroxialantoína de aluminio, dihidrocolestanol, bisabolol, glicerofosfato, compuestos de fosfato inorgánico solubles en agua, fluoruros tales como fluoruro sódico, monofluorofosfato sódico, fluoruro de estaño, fluoruro
- 65

5 potásico, fluorosilicato sódico, fluoruro de aluminio, fluoruro de plata, hidrófluorato de hexilamina, hidrófluorato de decanolamina e hidrófluorato de octadecenilamina, ácido etilendiaminatetraacético, citrato de cinc, cloruro de cinc, gluconato de cobre, gluconato de clorrexizina, cloruro de cobre, sales polifosfato, sales pirofosfato, vitaminas tales como las vitaminas A, C, E, B6 y sales pantotenato, aminoácidos tales como glicina, lisina e histidina, cloruro sódico, bicarbonato sódico, lactato de aluminio, nitrato potásico, sarcosinato, compuestos de polifenol tales como catequinas y fármacos crudos de origen vegetal y animal.

10 Además, pueden mezclarse apropiadamente etanol, agua, sustancias siliconadas, alcoholes de azúcar y extractos naturales. En la presente memoria, el etanol preferentemente se mezcla en una cantidad correspondiente a 5% a 10% en peso.

La composición oral de la invención se mezcla conjuntamente con los ingredientes indicados anteriormente mediante métodos rutinarios, para ser formulada en diversas formas de dosificación.

15 El tipo y proporción del material supresor de caries de la invención contenido en la composición puede seleccionarse apropiadamente por el experto en la materia según los tipos y usos de la composición, el material supresor de caries y otros ingredientes de dulzor. Además, la composición alimentaria supresora de caries según la invención puede contener ingredientes apropiados individuales conocidos convencionalmente por el experto en la materia, y dicha
20 composición alimentaria supresora de caries puede ser preparada y producida por el experto en la materia según métodos convencionalmente conocidos.

25 Tal como se ha indicado anteriormente, el contenido de azúcar raro no se encuentra específicamente limitado, aunque es generalmente de entre 0,1% y 99% en la composición, de manera que se consigue el efecto. Además, la composición de la invención puede contener además uno o dos o más de entre xilitol, maltitol, palatinin, manitol, sorbitol, palatinosa, oligosacárido panosa, lactitol, eritritol, azúcar de enlace e isomalto-oligo, la totalidad de los cuales se considera que son no cariogénicas.

La composición puede contener además catequinas y extractos de té, además de café, té y té negro que contiene compuestos fenólicos.

30 En el caso de que la composición se utilice como composición farmacéutica, la composición se utiliza en una cantidad variable dependiente de los síntomas, la edad, el peso corporal, el método de diseño y la forma de dosificación. Sin embargo, generalmente la composición se utiliza como materia prima para proporcionar dulzor a tabletas recubiertas de azúcar, enjuagues para gargaras y pasta dentífrica.

35 A continuación se describe en detalle la invención mediante los Ejemplos siguientes. Sin embargo, el alcance técnico de la invención no se encuentra limitado en ningún caso a dichos Ejemplos. La cepa bacteriana para la utilización en los experimentos fueron dos: JCM5075 y JCM5175 de *Streptococcus mutans* (S. mutans).

Ejemplo de referencia

40 [Formación de glucano insoluble con S. mutans]

45 Las cepas de S. mutans característicamente forman glucano insoluble al añadir sacarosa, para reducir el pH del medio de cultivo, que se considera que provoca la descalcificación de la superficie dental, produciendo caries (el motivo por el que las cepas se consideran bacterias causantes de dientes cariados). La cepa de S. mutans JCM5075 se sembró en placa en un caldo de infusión de cerebro-corazón (BHI), para el cultivo bajo condiciones anaeróbicas, con el fin de determinar visualmente el crecimiento bacteriano (potencia de formación de glucano insoluble: densidad óptica) a ojo desnudo.

50 Al añadir sacarosa, JCM5075 formó glucano insoluble, que se depositó sobre la cara interna de un tubo de vidrio formando masas bacterianas. Ello aparentemente se observa a ojo desnudo (fig. 1).

Basándose en los resultados en la fig. 1, se verificó que la cepa de S. mutans asimilaba sacarosa para formar glucano insoluble.

55 Ejemplo 1

60 Las cepas de S. mutans característicamente forman glucano insoluble al añadir sacarosa, generando ácidos y reduciendo el pH del medio de cultivo, que se considera que provoca la descalcificación de los dientes, de la superficie dental, produciendo caries (el motivo por el que las cepas se consideran bacterias causantes de dientes cariados). Se utilizó la cepa JCM 5075 de S. mutans y el caldo de infusión de cerebro-corazón (BHI) para someter a ensayo la densidad óptica (el incremento del número de células bacterianas) y el cambio del pH en soluciones individuales de azúcar raro con o sin adición de sacarosa. Como azúcares raros se utilizaron D-fructosa, L-fructosa, D-sorbosa, L-sorbosa, D-psicosa, L-psicosa, D-tagatosa y L-tagatosa. Los azúcares raros utilizados fueron suministrados por el Rare Sugar Research Center, The National University Corporation, Kagawa University.

ES 2 431 565 T3

La cepa JCM5075 descongelada a partir de cultivo madre a -80°C se cultivó durante 48 horas y se ajustó a DO 0,3. Se añadieron 100 ml del cultivo resultante a cada porción de 2 ml de los caldos BHI bajo condiciones individuales, con el fin de someter a ensayo la densidad óptica y el pH 24 horas después (observación a ojo desnudo y absorbancia: DO_{600}). Tras cultivar durante un periodo de tiempo dado, se observó el cultivo a ojo desnudo y se midió la densidad óptica de una parte del cultivo líquido utilizando un absorciómetro (DO_{600}). Se muestran los resultados en la Tabla 1 y en la fig. 2. Tras recoger una parte del cultivo líquido y centrifugar el cultivo, se midió con un pHímetro el pH del sobrenadante resultante. Se muestran los resultados en la Tabla 2 (0, 6, 8, 12 y 24 horas después de la adición de las bacterias al caldo BHI) y en la fig. 3.

10

[Tabla 1]

Sustancia de ensayo	Densidad óptica (DO)
	12 horas después
Sin adición	0,186
Sacarosa al 1%	0,060
Xilitol al 10%	0,046
D-fructosa al 10%	0,114
L-fructosa al 10%	0,037
D-sorbosa al 10%	0,102
L-sorbosa al 10%	0,463
D-psicosa al 10%	0,158
L-psicosa al 10%	0,067
D-tagatosa al 10%	0,132
L-tagatosa al 10%	0,026

[Tabla 2]

Sustancia de ensayo	pH				
	0 horas después	6 horas después	8 horas después	12 horas después	24 horas después
Sin adición	7,3	7,2	7,2	6,6	5,9
Sacarosa al 1%	7,4	7,2	7,2	6,7	4,7
Xilitol al 5 %	7,3	7,2	7,2	7,2	6,4
Xilitol al 5% + sacarosa al 1%	7,3	7,2	7,2	7,1	4,9
Xilitol al 10%	7,4	7,2	7,2	7,2	6,5
Xilitol al 10 % + sacarosa al 1%	7,3	7,2	7,2	7,2	5,1
D-fructosa al 5 %	7,4	7,2	7,2	7,2	4,7
D-fructosa al 5% + sacarosa al 1%	7,4	7,2	7,2	7,2	5,0
D-fructosa al 10%	7,3	7,2	7,2	7,2	6,5
D-fructosa al 10 % + sacarosa al 1%	7,3	7,2	7,2	7,2	5,1
L-fructosa al 5 %	7,4	7,2	7,2	7,2	4,7
L-fructosa al 5% + sacarosa al 1%	7,3	7,2	7,2	7,2	5,0
L-fructosa al 10%	7,3	7,2	7,2	7,2	6,5
L-fructosa al 10 % + sacarosa al 1%	7,3	7,2	7,2	7,2	6,7
D-sorbosa al 5 %	7,4	7,2	7,2	7,2	5,5
D-sorbosa al 5% + sacarosa al 1%	7,3	7,2	7,2	7,2	5,0
D-sorbosa al 10%	7,3	7,2	7,2	7,2	6,9
D-sorbosa al 10 % + sacarosa al 1%	7,3	7,2	7,2	7,2	6,9
L-sorbosa al 5 %	7,4	7,2	7,2	7,2	5,9
L-sorbosa al 5% + sacarosa al 1%	7,4	7,2	7,2	7,2	5,3
L-sorbosa al 10%	7,3	7,2	7,2	7,2	7,1
L-sorbosa al 10% + sacarosa al 1%	7,3	7,2	7,2	7,2	6,4
D-psicosa al 5 %	7,4	7,3	7,2	7,2	7,0
D-psicosa al 5% + sacarosa al 1%	7,4	7,3	7,2	7,2	6,4
D-psicosa al 10%	7,3	7,2	7,2	7,2	7,2
D-psicosa al 10 % + sacarosa al 1%	7,3	7,2	7,2	7,2	7,1
L-psicosa al 5 %	7,3	7,2	7,2	7,2	6,8
L-psicosa al 5% + sacarosa al 1%	7,3	7,2	7,2	7,2	6,2
L-psicosa al 10%	7,2	7,1	7,0	7,0	6,9
L-psicosa al 10 % + sacarosa al 1%	7,2	7,1	7,0	7,0	6,9
D-tagatosa al 5 %	7,3	7,2	7,2	7,2	7,0
D-tagatosa al 5% + sacarosa al 1%	7,3	7,2	7,2	7,2	6,9

D-tagatosa al 10%	7,1	7,0	7,0	7,0	6,9
D-tagatosa al 10 % + sacarosa al 1%	7,1	7,0	7,0	7,0	6,9
L-tagatosa al 5 %	7,3	7,2	7,2	7,2	6,6
L-tagatosa al 5% + sacarosa al 1%	7,3	7,2	7,2	7,2	6,0
L-tagatosa al 10%	7,1	7,0	6,9	6,9	6,8
L-tagatosa al 10 % + sacarosa al 1%	7,1	7,0	6,9	6,9	6,8

No se observaron diferencias de densidad óptica y cambio del pH entre 6 y 8 horas después, aunque se observaron diferencias entre 12 y 24 horas después.

La fig.2 muestra el cambio de densidad óptica 24 horas después. Tal como en la fig. 1, en donde se había añadido sacarosa al 1% y D-fructosa al 10%, se produjo la precipitación de masas bacterianas (glucano insoluble) según se observó a ojo desnudo. Por lo tanto, se observó una reducción de la densidad óptica.

Sin adición (el caldo BHI), no se observó formación de ningún precipitado (glucano insoluble) a ojo desnudo, de manera que se consideró que podía realizarse una comparación basada en la DO. En comparación con la falta de adición, se observó la supresión del incremento de la DO con D-psicosa, D-sorbosa, D-tagatosa, L-fructosa, L-psicosa y L-tagatosa, al igual que con los otros azúcares. Se observó en particular que el efecto supresor de la L-tagatosa era elevado. Presentaron un efecto elevado, en orden decreciente, L-fructosa, xilitol, L-psicosa y D-sorbosa.

La fig. 3 muestra el cambio de pH 24 horas después. El pH se inclinaba fuertemente a la acidez con sacarosa al 1% o con xilitol al 10% + sacarosa al 1%, o con fructosa al 10% + sacarosa al 1%, lo que podría indicar que se generaban ácidos. Alternativamente, otros azúcares que ejercían la supresión del crecimiento en la fig. 2 implicaron virtualmente la supresión de la reducción del pH. Aunque la D-psicosa fue el azúcar que suprimió más fuertemente la reducción del pH, la reducción del mismo sobre la supresión del crecimiento bacteriano no fue tan fuerte. Posiblemente, la D-psicosa podría presentar un efecto diferente.

Se suprimió la reducción del pH con D-sorbosa, D-tagatosa, L-fructosa, L-psicosa y L-tagatosa. La falta de reducción del pH incluso con la adición de sacarosa al 1% en particular sugiere fuertemente la presencia de acción cariostática. Al añadir sacarosa al 1% a xilitol, la mezcla resultante redujo el pH. Lo anterior implica que estos azúcares suprimen el crecimiento de *S. mutans* y la potencia del mismo de generación de ácidos, de manera que podría esperarse de estos azúcares un efecto de supresión de la caries.

Tal como se ha indicado anteriormente, el efecto contra *S. mutans* pudo verificarse mediante la medición a ojo desnudo y el cambio de absorbancia (DO) y del pH.

Ejemplo 2

[Acciones de la D-psicosa y la L-psicosa contra *S. mutans*]

Se utilizaron la D-psicosa y la L-psicosa para someter a ensayo las acciones de los mismos contra *S. mutans*. La D-psicosa y la L-psicosa fueron suministrados por la Rare Sugar Research Centre, The National University Corporation, Kagawa University. La cepa de *S. mutans* MT 8148 (JCM5175) se sembró en placa en un caldo de infusión de corazón-cerebro suplementado con agar para el cultivo a 37°C durante 48 horas. El cultivo líquido se inoculó en un caldo de infusión de cerebro-corazón fresco, para el cultivo a 37°C durante 24 horas. El cultivo líquido se inoculó en un caldo rojo fenol (caldo PRB) que contenía una sustancia de ensayo al 1% para el cultivo a 37°C; se sometieron a ensayo el crecimiento bacteriano (absorbancia a 660 nm: DO) y el pH 48 horas después. A modo de control se utilizaron glucosa, fructosa, sacarosa y xilitol. Se muestran los resultados en la Tabla 3. Tras el cultivo durante un periodo de tiempo dado, además, se midió la densidad óptica de una parte del cultivo líquido con un absorbímetro (DO 660 nm).

[Tabla 3]

Sustancia de ensayo	pH	DO
Sin adición	5,9	0,03
Sacarosa	3,9	0,14
D-Glucosa	3,9	0,26
L-Fructosa	4,0	0,20
Xilitol	6,1	0,03
D-Psicosa	5,9	0,02
L-Psicosa	5,9	0,02

Los resultados en la Tabla 3 demuestran que, a consecuencia del cultivo de *S. mutans* en el medio de cultivo suplementado con D-psicosa o L-psicosa, glucosa, fructosa, sacarosa y xilitol, el crecimiento bacteriano con adición de D-psicosa o L-psicosa y xilitol estaba representado por DO_{660} , que era de 0,05 ó menos, mientras que el cultivo líquido se encontraba a pH 5,5 ó más. En comparación con $DO=0,26$ y pH 3,9, en el cultivo líquido con adición de glucosa, se observó una diferencia significativa. De esta manera, se considera que las sustancias presentan una excelente acción supresora de la caries.

Ejemplo de referencia 3

[Acción del alitol y la D-sorbosa contra S. mutans]

5 Se utilizaron alitol y D-psicosa para someter a ensayo las acciones de los mismos contra S. mutans. El alitol y la D-sorbosa fueron suministrados por la Rare Sugar Research Centre, The National University Corporation, Kagawa University. La cepa de S. mutans (JCM5075) se sembró en placa en un caldo de infusión de cerebro-corazón que contenía una sustancia de ensayo al 10%, para medir el pH del cultivo líquido tras el cultivo durante 48 horas. A modo de control se utilizaron sacarosa al 1% y xilitol al 10%. Se muestran los resultados en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Sustancia de ensayo	pH
Sin adición	5,5
Sacarosa	4,0
Xilitol	6,0
Alitol	5,6
D-Sorbosa	5,0

15 Tal como en el caso del Ejemplo 2, los resultados en la Tabla 4 demuestran que el alitol ejerció un efecto no cariogénico excelente a pH 5,5 ó superior. Además, se demuestra que la D-sorbosa presenta una baja asimilabilidad en el caso de la cepa de S. mutans.

Ejemplo 4

[Ensayo cariostático con D-psicosa]

20 Se llevó a cabo un ensayo cariostático con D-psicosa. Además, también se examinó el efecto de la adición de catequinas. La D-psicosa fue suministrada por el Rare Sugar Research Center, The National University Corporation, Kagawa University. Como catequina se utilizó Polyphenon 70A de Mitsui Norin Co., Ltd. La cepa de S. mutans MT 8148 (JCM5175) se sembró en placa en un caldo de infusión de corazón-cerebro suplementado con agar para el cultivo a 37°C durante 48 horas. Además, el cultivo líquido resultante se inoculó en un caldo de infusión de cerebro-corazón fresco, para el cultivo a 37°C durante 24 horas. El precultivo líquido se inoculó en un caldo rojo fenol (caldo PRB) que contenía azúcares y catequinas a las concentraciones siguientes para el cultivo a 37°C; se midió el pH 20 horas después. A modo de control se utilizó sacarosa. Se muestran los resultados en la Tabla 5.

[Tabla 5]

Sustancia de ensayo	pH
Sin adición	6,1
Sacarosa al 0,25 %	4,5
Sacarosa al 0,25 % + D-psicosa al 3,3%	4,4
Sacarosa al 0,25 % + D-psicosa al 5,0 %	5,5
Catequina al 3,3%	6,1
Sacarosa al 0,25 % + catequina al 3,3%	4,4
Sacarosa al 0,25 % + catequina al 1,7% + D-psicosa al 2,5 %	5,4

35 Los resultados en la Tabla 5 demuestran que la D-psicosa como azúcar raro a una concentración de 5% ejerce una acción de supresión de la reducción del pH en un medio de cultivo con adición de sacarosa en el que se ha cultivado S. mutans. Por lo tanto, posiblemente indica que la D-psicosa presenta una excelente propiedad cariostática. Aunque se observó que la catequina sola y la D-psicosa sola no pudieron ejercer sus acciones de reducción del pH a las concentraciones individuales, la coexistencia de D-psicosa a las concentraciones con una cantidad traza de catequina suprimió la acción reductora del pH. Por lo tanto, se considera que la D-psicosa y la catequina ejercen una acción cariostática a través de sus acciones sinérgicas.

Ejemplo 5

40 Se preparó una composición oral utilizando un azúcar raro con la acción cariostática según la invención, basándose en la composición en la Tabla 6 (pasta dentífrica).

[Tabla 6]

Pasta dentífrica	
Ingrediente	Proporción (%)
Carbonato de calcio	30,0
Fluoruro sódico	0,2
Carboximetilcelulosa Na	1,5
Ácido cítrico	2,0
Laurilsulfato Na	1,5
Mentol	0,6
D-Psicosa	20,0
Glicerina	30,0
Extracto de té verde	1,0
Ajustador del pH	la cantidad adecuada
Agua	la cantidad adecuada

Ejemplo 6

- 5 Se preparó una composición de enjuague bucal utilizando un azúcar raro con la acción cariostática según la invención, basándose en la composición en la Tabla 7 (enjuague bucal).

[Tabla 7]

Enjuague bucal	
Ingrediente	Proporción (%)
Etanol	20,0
Fluoruro sódico	0,1
Emanon CH-40	1,5
Ácido cítrico	2,0
Laurilsulfato Na	0,5
Mentol	0,2
Glicerina	15,0
D-Psicosa	20,0
Extracto de té verde	1,0
Ajustador del pH	Cantidad adecuada
Agua	Cantidad adecuada

10 Ejemplo 7

Se preparó una goma de mascar utilizando un azúcar raro con la acción cariostática según la invención, basándose en la composición en la Tabla 8 (goma de mascar).

15

[Tabla 8]

Goma de mascar	
Ingrediente	Proporción (%)
Base de goma 1	13,5
Base de goma 2	13,5
Glicerina	1,5
Ácido cítrico	1,5
Sabor limón	1,2
Extracto de té verde	1,0
Pigmento amarillo de cártamo	0,1
D-Psicosa	40,0
Ajustador del pH	Cantidad adecuada
Agua	Cantidad adecuada

Mediante la utilización de D-psicosa en las composiciones de la pasta dentífrica, el enjuague bucal y la goma de mascar en las composiciones en los Ejemplos 5 a 7, pudieron prepararse la pasta dentífrica, enjuague bucal y goma de mascar resultantes con dulzor refrescante sin inducción de caries.

- 20 En la presente memoria pueden añadirse a la pasta dentífrica y a la composición de enjuague bucal, ingredientes farmacéuticos existentes, tales como cloruro de cetilpiridinio, triclosán, cineol, timol, cloruro de cinc, salicilato de

metilo y vitamina E. Además, pueden añadirse a la goma de mascar alcoholes de azúcar con una acción cariostática, tales como el xilitol.

Aplicabilidad industrial

5 El nivel metabólico de la D-psicosa misma en una bacteria causante de caries, es decir, *S. mutans*, es bajo o prácticamente inapreciable (falta de cariogenicidad). Al utilizar la D-psicosa en combinación con los edulcorantes existentes, la D-psicosa ejerce una acción que sustancialmente suprime el crecimiento bacteriano y la reducción del pH con los ingredientes de dulzor cariogénicos (propiedad cariostática) y, por lo tanto, la D-psicosa resulta
10 ampliamente aplicable a, por ejemplo, alimentos, productos parafarmacéuticos y productos farmacéuticos.

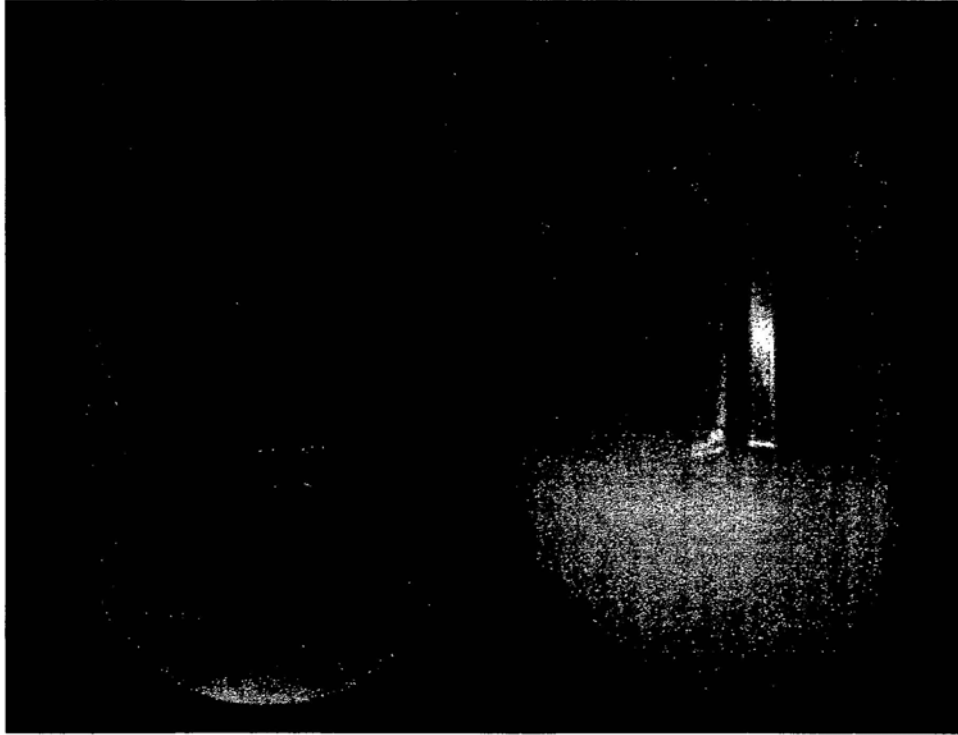
En particular, el xilitol como alcohol de azúcar perteneciente a un grupo de azúcares raros se añade a alimentos preferidos y a alimentos para la utilización en la vida diaria, y es generalmente conocido que el xilitol ejerce un fuerte efecto de prevención de la caries. Los otros azúcares raros según la invención podrían presentar un efecto como
15 edulcorante anticaries, de manera que estos azúcares raros posiblemente podrían ser "edulcorantes anticaries desarrollados en Japón" en sustitución del xilitol.

Se espera que podría prepararse pasta dentífrica, enjuague bucal y goma de mascar idénticas con D-sorbosa, D-tagatosa, L-fructosa, L-psicosa, L-tagatosa o alitol, aparte de D-psicosa.

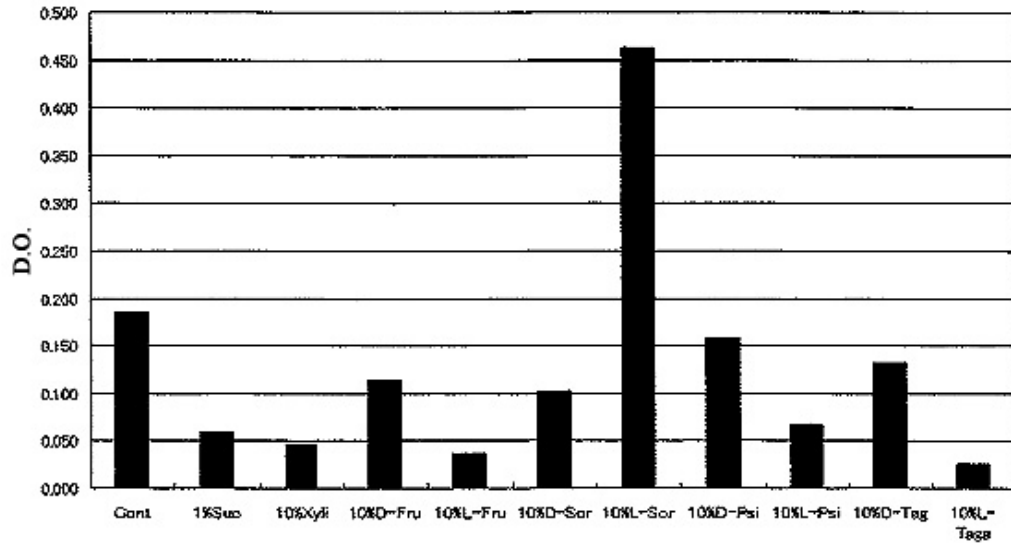
REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende D-psicosa y/o L-psicosa, individualmente o en combinación, para la utilización en la prevención de las enfermedades periodontales.
- 5 2. Composición para la utilización según la reivindicación 1, en la que la composición es una composición alimentaria, o una composición oral, un producto farmacéutico o un producto parafarmacéutico, o un producto cosmético.
3. Composición para la utilización según la reivindicación 1 ó 2, que comprende catequinas en combinación.

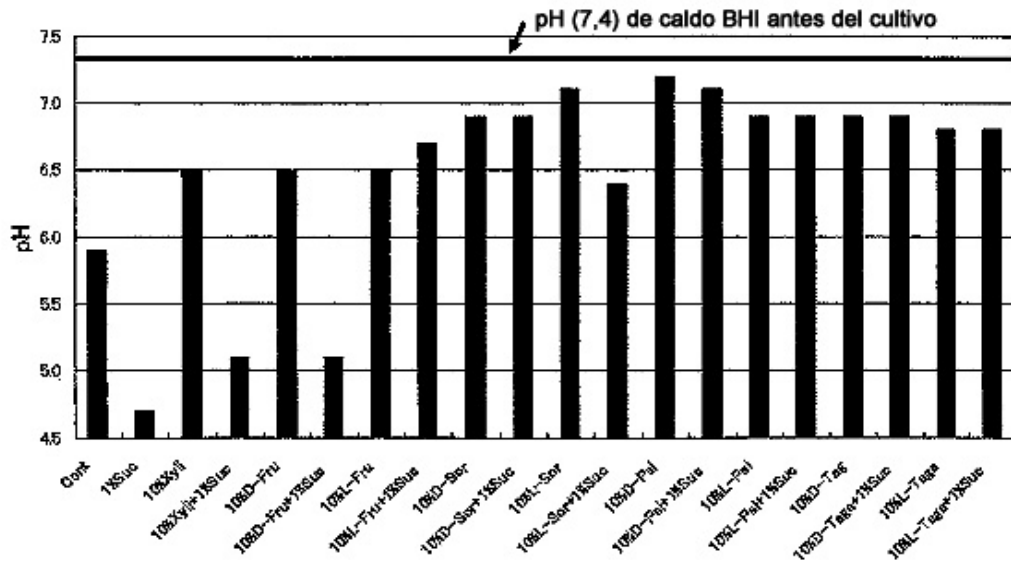
[Fig.1]



[Fig.2]



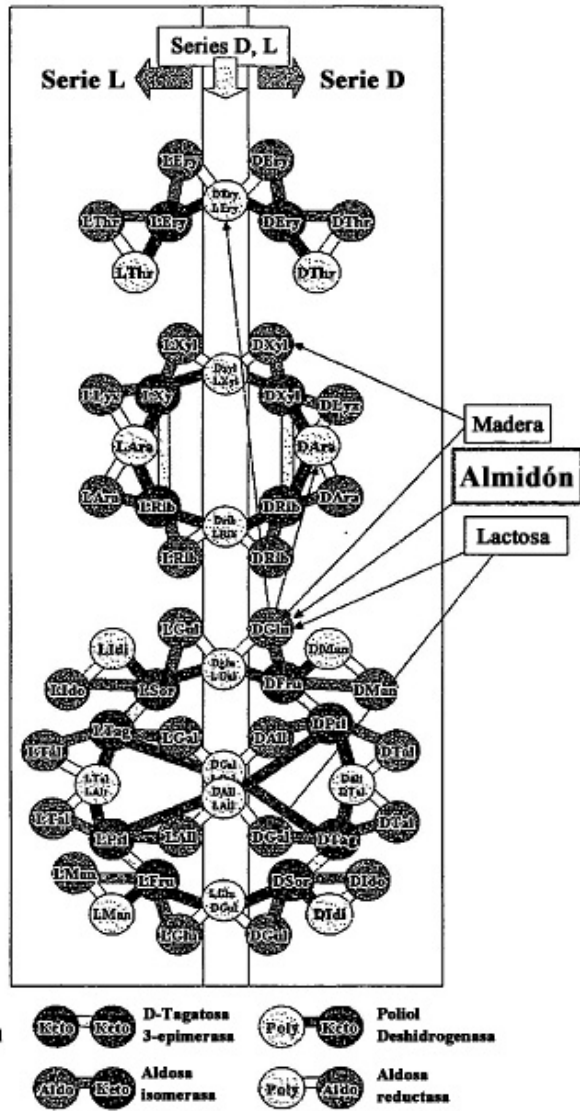
[Fig.3]



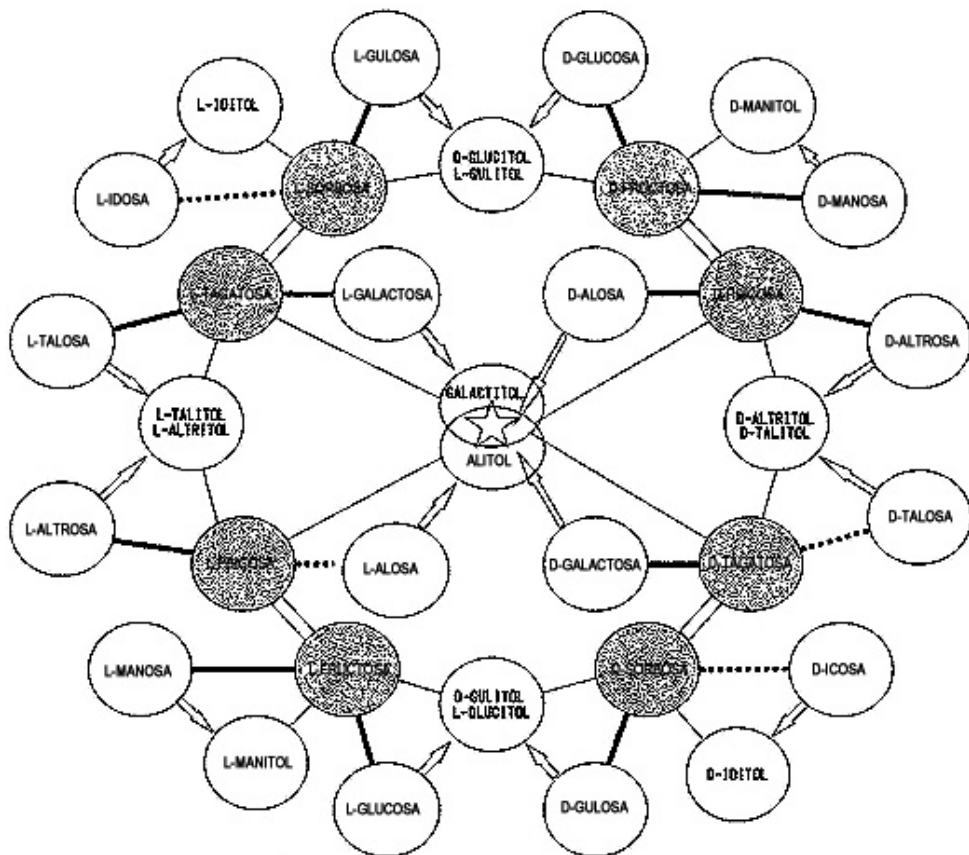
[Fig. 4]

Aldotetrosa (4)	DEry D-Eritrosa
	DThr D-Treosa
	LEry L-Eritrosa
	LThr L-Treosa
Cetotetrosa (2)	DEry D-Eritrulosa
	LEry L-Eritrulosa
	D,LEry D,L-Eritritol
	DThr D-Treitol
Tetraol (3)	LThr L-Treitol
(Tetrosas 9)	
Aldopentosa (5)	DRb D-Ribosa
	DAra D-Arabinosa
	DXyl D-Xilosa
	DLyx D-Lixosa
	LRb L-Ribosa
Cetopentosa (4)	LAm L-Arabinosa
	LXyl L-Xilosa
	LLyx L-Lixosa
	DRb D-Ribulosa
Pentitol (4)	DXyl D-Xilulosa
	LRb L-Ribulosa
	LXy L-Xilulosa
	D,LRb D-Ribitol, L-Ribitol
(Pentosas 16)	DAra D-Arabitol
	D,LXyl D-Xilitol, L-Xilitol
	LAm L-Arabitol
Aldohexosa (16)	DAli D-Alosa
	DAli D-Altrosa
	DGlu D-Glucosa
	DMan D-Manosa
	DGal D-Gulosa
	Dido D-Idosa
	DGal D-Galactosa
	DTal D-Telosa
	LALI L-Alosa
	LALI L-Altrosa
	Lglu L-Glucosa
	DMan L-Manosa
	LGal L-Gulosa
	Lido L-Idosa
	LGal L-Galactosa
	LTal L-Talosa
Cetohexosa (8)	DFru D-Fructosa
	DPsi D-Psicosa
	DSor D-Sorbosa
	DTag D-Tagatosa
	LFru L-Fructosa
	Lpsi L-Psicosa
	LSor L-Sorbosa
	LTag L-Tagatosa
Hexitol (10)	D,LALI D-Alitol, L-Alitol
	DAK,DTal D-Altritol, D-Talitol
	DGu,LGal D-Glucitol, L-Glucitol
	DMan D-Manitol
	DGu,LGlu D-Gulitol, L-Glucitol
	DIde D-Iditol
	D,LGal D-Galactitol, L-Galactitol
	LAR,LTal L-Atritol, L-Talitol
	LMan L-manunitol
	LIde L-Iditol
(Hexosas 34)	

Estrategia de biosíntesis de todos los monosacáridos utilizando **Izumoring**



[Fig. 5]



[Fig. 6]

