



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets<sup>4</sup> :</b>  <b>A61K 7/16</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale: WO 85/ 01654</b>  <b>(43) Date de publication internationale: 25 avril 1985 (25.04.85)</b>
<b>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR84/00225</b> <b>(22) Date de dépôt international: 9 octobre 1984 (09.10.84)</b>  <b>(31) Numéro de la demande prioritaire: 83/16284</b> <b>(32) Date de priorité: 13 octobre 1983 (13.10.83)</b> <b>(33) Pays de priorité: FR</b>  <b>(71)(72) Déposant et inventeur: GOUPIL, Jean-Jacques [FR/FR]; 30, avenue du Président Wilson, F-94230 Cachan (FR).</b> <b>(74) Mandataire: PETIT, Hélène; 10, rue de la Pépinière, F-75008 Paris (FR).</b>  <b>(81) Etats désignés: AU, DK, FI, JP, NO, US.</b>		<b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avec revendications modifiées.</i>
<b>(54) Title: COMPOSITION INTENDED TO THE HYGIENIC CARE AND HEALTH OF TEETH AND OF THE PERIODONTAL TISSUE OF GUMS</b>  <b>(54) Titre: COMPOSITION DESTINEE A L'HYGIENE ET A LA SANTE DU PARADONTE DES GENCIVES ET DES DENTS</b>  <b>(57) Abstract</b>  Compositions for the hygienic care and health of teeth and of the periodontal tissue of gums, provided as a paste, a gel or any other appropriate form, characterized in that they contain an association of fluorinated salts having a concentration of fluorine ions comprised between 200 mg and 2.000 mg for 100 g of composition, in other words comprised between 2.000 and 20.000 ppm, the fluorine ion concentration being preferably comprised between 250 and 1.000 mg per 100 g of composition, that is between 2.500 and 10.000 ppm, xylitol with a concentration comprised between 5 and 50% by weight calculated with respect to the final composition, and preferably comprised between 10 and 25%, in an appropriate excipient.  <b>(57) Abrégé</b>  Compositions pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute autre forme convenable, caractérisées en ce qu'elles contiennent une association de sels fluorés présentant une concentration en ion fluor comprise entre 200 mg et 2.000 mg pour 100 g de composition, c'est-à-dire comprise entre 2.000 et 20.000 ppm, concentration en ion fluor de préférence comprise entre 250 et 1.000 mg par 100 g de composition, soit entre 2.500 et 10.000 ppm, du xylitol à une concentration de 5 à 50 % en poids par rapport à la composition finale, et de préférence comprise entre 10 et 25 %, au sein d'un excipient convenable.		

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GA	Gabon	MR	Mauritanie
AU	Australie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BB	Barbade	HU	Hongrie	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	IT	Italie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	JP	Japon	RO	Roumanie
BR	Brésil	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CH	Suisse	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Danemark	MG	Madagascar	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	ML	Mali		
FR	France				

COMPOSITION DESTINEE A L'HYGIENE ET A LA SANTE DU  
PARODONTE DES GENCIVES ET DES DENTS.

La présente invention a pour objet une composition destinée à l'hygiène et à la santé du parodonte des gencives et dents et en particulier utile dans la prévention de la carie dentaire.

5 Cette composition peut se présenter sous forme de pâte, de gel ou tout autre forme appropriée et contient une association de sels fluorés et d'un édulcorant le xylitol.

10 Le xylitol a déjà été introduit dans des compositions dentifrices diverses à son titre d'édulcorant non cariogène.

Selon la présente invention, il est apparu de façon imprévisible que certaines associations de sels fluorés avec le xylitol possédaient une activité anti-carie  
15 considérablement supérieure à celle que l'on pouvait normalement espérer en liaison avec la présence des sels fluorés pour une concentration déterminée. On a alors pu mettre en évidence l'action synergique du xylitol sur l'activité anti-carie des sels fluorés, au sein de  
20 certaines associations.

La présente invention a pour objet des compositions pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, caractérisées en ce qu'elles contiennent une association de sels fluorés présentant une concentration  
25 en ion fluor comprise entre 200 mg et 2.000 mg pour 100 g de composition, c'est-à-dire comprise entre 2.000 et 20.000 ppm, du xylitol à une concentration comprise entre 5 à 50 % en poids par rapport à la composition finale, et du benzoate de sodium comme agent anti-tartre dans une  
30 proportion de 4 à 10 %, au sein d'un excipient convenable.

Les sels fluorés dont l'activité anti-carie est connue peuvent être le fluorure de sodium, le monofluorophosphate de sodium, le bifluorure d'ammonium, le fluorure de manganèse, le fluorure de potassium, etc....  
35 L'association de ces sels entre eux peut se faire en diverses proportions assurant qu'au total la teneur en ion



fluor soit au moins égale à 200 mg. Une des associations préférées de la présente invention est l'association de monofluorophosphate de sodium et de fluorure de sodium.

Les compositions suivantes sont données à titre illustratif et non limitatif de la présente invention :

COMPOSITION N° 1 à 250 mg en ion fluor

Principes actifs :

	Monofluorophosphate de sodium .....	0,7600 g %
	Fluorure de sodium .....	0,3315 g %
10	Xylitol .....	20,0000 g %

Excipient :

	Sodium carraghénate	}	
	Sodium phosphate monoacide		
	Sodium hexamétaphosphate		
15	Silice précipitée	}	
	Silice de Neubourg		q.s.p. 100 g
	Titane oxyde	}	
	Méthyl paraoxybenzoate		
	Sodium saccharinate	}	
20	Huiles essentielles		
	Sorbitol à 70 %	}	
	Eau		

Dans cette composition 100 mg d'ion fluor (soit 1000 ppm) sont apportés par le monofluorophosphate et 150 mg d'ion fluor (soit 1500 ppm) sont apportés par le fluorure de sodium.

COMPOSITION N° 2 à 250 mg en ion fluor

Principes actifs :

	Monofluorophosphate de sodium .....	0,7600 g %
30	Fluorure de sodium .....	0,3315 g %
	Xylitol .....	15,0000 g %

Excipient :

	Sodium carraghénate	}
	Sodium phosphate monoacide	
35	Sodium hexamétaphosphate	



	Silice précipitée	)	
	Silice de Neubourg	)	q.s.p. 100 g
	Titane oxyde	)	
	Méthyl paraoxybenzoate	)	
5	Sodium saccharinate	)	
	Huiles essentielles	)	
	Sorbitol à 70 %	)	
	Eau	)	

10 COMPOSITION N° 3 à 250 mg en ion fluor

Principes actifs :

	Monofluorophosphate de sodium .....	0,8000 g %
	Fluorure de sodium .....	0,3200 g %
	Xylitol .....	10,0000 g %

15 L'excipient est le même que celui de la composition n° 1.

COMPOSITION N° 4 à 250 mg en ion fluor

Principes actifs :

	Bifluorure d'ammonium .....	0,2260 g %
20	Fluorure de sodium .....	0,2210 g %
	Xylitol .....	10,0000 g %

25 Dans cette composition 150 mg d'ion fluor (soit 1500 ppm) sont apportés par le bifluorure d'ammonium, et 100 mg d'ion fluor (soit 1000 ppm) sont apportés par le fluorure de sodium.

L'excipient est le même que celui de la composition n° 1.

COMPOSITION N° 5 à 250 mg en ion fluor

Principes actifs :

30	Bifluorure d'ammonium .....	0,1500 g %
	Fluorure de sodium .....	0,3310 g %
	Xylitol .....	15,0000 g %

Dans cette composition 100 mg d'ion fluor (soit 1000 ppm) sont apportés par le bifluorure d'ammonium, et 150 mg d'ion fluor (soit 1500 ppm) sont apportés par le fluorure de sodium.

5 L'excipient est le même que celui de la composition n° 1.

COMPOSITION N° 6 à 250 mg en ion fluor

Principes actifs :

	Bi-fluorure d'ammonium .....	0,2250 g %
10	Fluorure de sodium .....	0,2210 g %
	Xylitol .....	20,0000 g %

Dans cette composition 150 mg d'ion fluor (soit 1500 ppm) sont apportés par le bi-fluorure d'ammonium, et 100 mg d'ion fluor (soit 1000 ppm) sont apportés par le fluorure de sodium.

15 L'excipient est le même que celui de la composition n° 1.

COMPOSITION N° 7 à 250 mg en ion fluor

Principes actifs :

20	Bi-fluorure d'ammonium .....	0,1500 g %
	Fluorure de sodium .....	0,3310 g %
	Xylitol .....	20,0000 g %

L'excipient est le même que celui de la composition n° 1.

25 COMPOSITION N° 8 à 250 mg en ion fluor

Principes actifs :

	Bi-fluorure d'ammonium .....	0,2250 g %
	Fluorure de sodium .....	0,2210 g %
	Xylitol .....	15,0000 g %

30 L'excipient est le même que celui de la composition n° 1.

COMPOSITION N° 9 à 500 mg en ion fluor

Principes actifs

	Monofluorophosphate de sodium .....	1,5200 g %
--	-------------------------------------	------------



Fluorure de sodium	.....	0,6630 g %
Xylitol	.....	20,0000 g %

Dans cette composition 200 mg d'ion fluor (soit 2000 ppm) sont apportés par le monofluorophosphate de sodium, et 300 mg d'ion fluor (soit 3000 ppm) sont apportés par le fluorure de sodium.

L'excipient est le même que celui de la composition n° 1.

COMPOSITION N° 10 à 500 mg en ion fluor

10 Principes actifs :

Monofluorophosphate de sodium	.....	0,8000 g %
Fluorure de sodium	.....	0,8730 g %
Xylitol	.....	15,0000 g %

15 L'excipient est le même que celui de la composition n° 1.

COMPOSITION N° 11 à 500 mg en ion fluor

Principes actifs :

Bi-fluorure d'ammonium	.....	0,4500 g %
Fluorure de sodium	.....	0,4420 g %
20 Xylitol	.....	20,0000 g %

Dans cette composition 300 mg d'ion fluor (soit 3000 ppm) sont apportés par le bi-fluorure d'ammonium, et 200 mg d'ion fluor (soit 2000 ppm) sont apportés par le fluorure de sodium.

25 L'excipient est le même que celui de la composition n° 1.

COMPOSITION N° 12 à 500 mg en ion fluor

Principes actifs :

Bi-fluorure d'ammonium	.....	0,4500 g %
30 Fluorure de sodium	.....	0,4420 g %
Xylitol	.....	15,0000 g %

L'excipient est le même que celui de la composition n° 1.

COMPOSITION N° 13 à 500 mg en ion fluorPrincipes actifs :

	Monofluorophosphate de sodium .....	1,1360g %
	Fluorure de Sodium .....	0,7730g %
5	Xylitol .....	15,0000g %

On peut préparer les compositions selon l'invention selon le mode opératoire suivant.

On utilise un mélangeur disperseur par exemple pour une unité de 1500 KG.

10

On réalise une préparation préalable :

- Dans une cuve en inox de 200 litres, on dissout dans 30 litres d'eau purifiée les fluorures, on fait passer par pompage dans une autre cuve en inox réservée à cet usage. Cette solution constitue la Solution A.

15

- Dans la cuve de 200 litres, on dissout dans 100 litres d'eau purifiée sous agitation électrique : la Saccharinate de Sodium et le Benzoate de Sodium : Solution B.

Dans le disperseur :

20

- On introduit l'eau purifiée restante, le Sorbitol, le Xylitol, les Phosphates, l'Oxyde de Titane, la Silice Précipitée.

- On met l'appareil en marche et on laisse tourner le temps nécessaire pour obtenir un mélange homogène.

- On fait arriver par pompage la solution B en la filtrant.

25

- On ajoute le Lauryl Sulfate de Sodium, et quelques minutes après, le Carraghénate de Sodium, la Solution A, enfin l'aromatiseur dans lequel on aura dissout au préalable sous électro-agitation le Paraoxybenzoate de méthyle acide.

30

- On laisse tourner l'appareil pendant 30 minutes jusqu'à parfaite homogénéité.

- On désaère sous vide durant 15 minutes.

- On filtre ensuite la pâte et on la passe sur homogénéisateur et on stocke en cuve.





L'activité anti-carie des compositions selon l'invention a été mise en évidence par des essais cliniques comparatifs conduits entre les compositions de l'invention contenant des sels fluorés et du xylitol, et des compositions témoins contenant seulement des sels fluorés.

1er ESSAI

Cet essai a porté sur la composition selon l'invention contenant 250 mg en ion fluor et du xylitol sur quatre compositions témoins contenant respectivement 125 mg en ion fluor, 250 mg en ion fluor, 500 mg en ion fluor, 1000 mg en ion fluor.

COMPOSITION SELON L'INVENTION

Principes actifs :

15	Monofluorophosphate de sodium .....	0,7600 g %
	Fluorure de sodium .....	0,3315 g %
	Xylitol .....	20,0000 g %

Excipient :

	Sodium phosphate monoacide )	
20	Sodium hexamétaphosphate )	
	Sodium carraghénate )	
	Silice précipitée )	
	Silice de Neubourg )	q.s.p. 100 g
	Titane oxyde )	
25	Méthyl paraoxybenzoate )	
	Sodium saccharinate )	
	Huiles essentielles )	
	Sorbitol à 70 % )	
	Eau )	

30 COMPOSITION TEMOIN N° 1 à 125 mg en ion fluor

Principes actifs :

	Monofluorophosphate de sodium.....	0,380 g %
	Fluorure de sodium .....	0,165 g %



Excipient :

	Sodium phosphate monoacide	)	
	Sodium Hexamétaphosphate	)	
5	Sodium carraghénate	)	
	Silice précipitée	)	
	Silice de Neubourg	)	q.s.p. 100 g
	Titane oxyde	)	
	Methyl paraoxybenzoate	)	
10	Sodium Saccharinate	)	
	Huiles essentielles	)	
	Sorbitol à 70 %	)	
	Eau	)	

15

COMPOSITION TEMOIN N° 2 à 250 mg en ion fluor

Principes actifs :

Monofluorophosphate de sodium .....	0,7600 g %
Fluorure de sodium .....	0,3315 g %

20 Excipient :

	Sodium phosphate monoacide	)	
	Sodium hexamétaphosphate	)	
	Silice précipitée	)	
	Silice de Neubourg	)	
25	Titane oxyde	)	q.s.p. 100 g
	Méthyl paraoxybenzoate	)	
	Sodium carraghénate	)	
	Huiles essentielles	)	
	Sorbitol à 70 %	)	
30	Eau	)	

COMPOSITION TEMOIN N° 3 à 500 mg en ion fluor

Principes actifs :

Monofluorophosphate de sodium .....	0,8000 g %
Fluorure de sodium .....	0,8730 g %

35

L'excipient est le même que celui de la composition témoin n° 2.



COMPOSITION TEMOIN N° 4 à 1000 mg en ion fluorPrincipes actifs :

Monofluorophosphate de Sodium ..... 1,136 g %  
Fluorure de Sodium ..... 1,878 g %

5

L'excipient est le même que celui de la composition témoin n° 2.

La composition selon l'invention à 250 mg en ion fluor, et 20 % en xylitol, a été testée, en même temps que  
10 les quatre compositions témoins, sur des patients porteurs de caries, à raison de deux brossages par jour de 2 minutes 1/2 chacun, l'un le matin après le petit-déjeuner et l'autre le soir au coucher.

L'étude a porté sur une population d'enfants de  
15 8 à 14 ans, vivant pendant l'année scolaire en internat afin de pouvoir assurer des contrôles journaliers, et a duré trois années consécutives. Des chirurgiens dentistes ont assuré périodiquement les contrôles des caries selon les critères définis et utilisés par l'O.M.S., à savoir la  
20 mesure de l'indice CAO dents : C = carie, A = absente, 0 = obturée.

La différence entre l'indice CAO dents en fin de test et l'indice CAO dents au bilan initial donne l'incrément. Il ressort de cette définition qu'à un incrément  
25 élevé correspond une augmentation sensible du nombre des caries en fin de test par rapport au nombre des caries au bilan initial. Au contraire, à un incrément faible correspond une augmentation faible du nombre des caries en fin de test par rapport au nombre des caries au bilan  
30 initial.

Les résultats cliniques de l'expérimentation ont été rassemblés dans le tableau suivant.



Tableau des résultats cliniques - ESSAI N° 1  
 Incrément = indice CAO Dents en fin de test - CAO Dents au bilan initial

Tranche d'Age	Incréments					Composition à 250mg en ion fluor et 20% xylitol
	témoin n° 1 à 125 mg en ion fluor	témoin n° 2 à 250 mg en ion fluor	témoin n° 3 à 500 mg en ion fluor	témoin n° 4 à 1000 mg en ion fluor		
8 - 11 ans	2,61	1,68	-	-	0,95	
9 - 12 ans	3,14	0,72	1	0,63	0,98	
10 - 13 ans	3,94	2,67	1,13	0,78	1,07	
11 - 14 ans	-	-	2,87	0,89	-	
Tous âges confondus	2,80	1,50	1,25	0,76	1	

Il apparaît directement à la lecture de ce tableau que les incréments obtenus pour la composition de l'invention à 250 mg en ion fluor et à 20 % de xylitol sont inférieurs aux incréments obtenus pour les trois premiers témoins, et supérieurs aux incréments obtenus pour le témoin n° 4 correspondant à une composition à 1000 mg en ion fluor. Ceci signifie que la composition selon l'invention a une capacité de réduction des caries supérieure à la capacité de réduction des compositions témoins contenant respectivement 125 mg en ion fluor, 250 mg en ion fluor, et 500 mg en ion fluor. Ceci démontre que la présence de xylitol dans la composition de l'invention à 250 mg en ion fluor rend cette composition plus active dans la réduction des caries que la composition correspondante à 250 mg en ion fluor et sans xylitol, et également plus active que la composition à 500 mg en ion fluor sans xylitol.

Ceci peut également être exprimé en pourcentage. Ainsi, par rapport au groupe témoin à 125 mg, la composition selon l'invention à 250 mg en ion fluor et à 20 % de xylitol entraîne une réduction des caries mesurée par la différence des incréments correspondants, soit :

$$2,80 - 1 = 1,80$$

ce qui peut s'exprimer en pourcentage :

$$\frac{1,80 \times 100}{2,80} = 64 \%$$

La composition selon l'invention entraîne une réduction des caries de 64 % par rapport à la composition témoin à 125 mg en ion fluor.

De même par rapport au groupe témoin à 250 mg la composition selon l'invention à 250 mg en ion fluor et à 20 % de xylitol entraîne une réduction des caries de 32 %

$$\left( \frac{1,5 - 1}{1,5} \times 100 = 32 \% \right).$$

Par rapport aux groupes témoins à 500 mg, la composition selon l'invention à 250 mg en ion fluor et à 20 % de xylitol entraîne une réduction des caries de 20 %

$$\left( \frac{1,25 - 1}{1,25} \times 100 = 20 \% \right).$$

On peut également examiner le pourcentage de réduction des caries en comparant les groupes suivants par rapport au premier groupe témoin à 125 mg en ion fluor :

- 5 Groupe à 250. mg en ion fluor: réduction des caries de 46 %  
 Groupe à 500. mg en ion fluor: réduction des caries de 56 %  
 Groupe à 250 mg en ion fluor + 20 % de xylitol:  
 réduction des caries de 64 %  
 10 Groupe à 1000 mg en ion fluor: réduction des caries de 76 %

Il apparaît là encore clairement que la composition selon l'invention à 250 mg en ion fluor et 20 % de xylitol a une activité de réduction des caries supérieure à celle des compositions à 250 mg en ion fluor seul et à 15 500 mg en ion fluor seul.

On constate que l'introduction de xylitol dans la formule à 250 mg en ion fluor apporte une amélioration de la réduction des caries de 18 % (64 % - 46 %).

#### 2ème ESSAI

- 20 Cet essai a porté sur une composition selon l'invention contenant 500 mg en ion fluor et du xylitol et sur trois compositions témoins contenant respectivement 250 mg en ion fluor, 500 mg en ion fluor, 1000 mg en ion fluor.

#### 25 COMPOSITION SELON L'INVENTION

##### Principes actifs :

Monofluorophosphate de sodium.....	0,8000 g %
Fluorure de sodium.....	0,8730 g %
Xylitol.....	20,0000 g %

- 30 L'excipient était le même que l'excipient décrit pour la composition n° 1 de l'invention.

#### COMPOSITION TEMOIN N° 1 à 250 mg en ion fluor

##### Principes actifs :

35 Monofluorophosphate de sodium .....	0,7600 g %
Fluorure de sodium .....	0,3315 g %



L'excipient est le même que celui de la composition n° 1 selon l'invention.

COMPOSITION TEMOIN N° 2 à 500 mg en ion fluor

Principes actifs :

5	Monofluorophosphate de sodium .....	0,8000 g %
	Fluorure de sodium .....	0,8730 g %

L'excipient est le même que celui de la composition n° 1 de l'invention.

COMPOSITION TEMOIN N° 3 à 1000 mg en ion fluor

10	Monofluorophosphate de sodium .....	1,136 g %
	Fluorure de Sodium .....	1,878 g %

L'excipient est le même que celui de la composition n° 1 de l'invention.

15 Les résultats cliniques d'expérimentation de l'essai n° 2 ont été rassemblés dans le tableau suivant :

Tableau des résultats cliniques - ESSAI N° 2

Tranche d'âge	Incréments			
	témoin n° 1 à 250 mg en ion fluor	témoin n° 2 à 500 mg en ion fluor	témoin n° 3 à 1000 mg en ion fluor	Composition à 500mg en ion fluor + 20 % xylitol
9 - 12 ans	0,72	0,77	0,62	0,75
10 - 13 ans	0,81	0,92	0,73	0,87
11 - 14 ans	2,67	1,55	0,82	0,63
Tous âges confondus	1,4	1,10	0,72	0,75





Il apparaît directement à la lecture de ce tableau que la composition selon l'invention à 500 mg en ion fluor et 20 % de xylitol possède des incréments inférieurs aux incréments des deux compositions témoins à 250 mg en ion fluor et à 500 mg en ion fluor, et du même ordre de grandeur que les incréments de la composition témoin n° 3 à 1000 mg en ion fluor.

Ceci signifie que l'activité de réduction de caries de la composition selon l'invention est plus grande que l'activité des compositions témoins à 250 et 500 mg en ion fluor, et équivalente à l'activité de la composition témoin à 1000 mg en ion fluor.

Par rapport à la composition témoin à 250 mg seul, la composition de l'invention à 500 mg en ion fluor et 20 % de xylitol entraîne une réduction de caries de 46 %  $\left( \frac{1,4 - 0,75}{1,4} \times 100 = 46 \% \right)$

Par rapport à la composition témoin à 500 mg en ion fluor, la composition de l'invention entraîne une réduction de caries de 32 %  $\left( \frac{1,10 - 0,75}{1,10} \times 100 = 32 \% \right)$ .

Les exemples de composition et les essais décrits dans la présente demande sont donnés à titre illustratif et ne limitent en aucun cas la présente invention.

REVENDEICATIONS

1°/ Compositions pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute autre forme convenable, caractérisées en ce qu'elles contiennent une association  
5 de sels fluorés présentant une concentration en ion fluor comprise entre 200 mg et 2.000 mg pour 100 g de composition, c'est-à-dire comprise entre 2.000 et 20.000 ppm, concentration en ion fluor de préférence comprise entre 250 et 1.000mg pour 100 g de composition, soit entre 2.500 et 10.000 ppm, du  
10 xylitol à une concentration de 5 à 50 % en poids par rapport à la composition finale, et de préférence comprise entre 10 et 25 %, au sein d'un excipient convenable.

2°/ Compositions pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de  
15 pâte, de gel ou toute autre forme convenable, selon la revendication 1, caractérisée en ce que les sels fluorés sont le monofluorophosphate de sodium, le fluorure de sodium, le bifluorure d'ammonium, le fluorure de manganèse, le fluorure de potassium.

20 3°/ Compositions pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute autre forme convenable, selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent une association de monofluorophosphate de sodium et de fluorure de  
25 sodium présentant une concentration en ion fluor de 250 mg pour 100 g de composition et du xylitol à la concentration de 20 % en poids par rapport à la composition finale, au sein d'un excipient convenable.

30 4°/ Compositions pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute autre forme convenable, selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elle contiennent une association de monofluorophosphate de sodium et de fluorure de  
35 sodium présentant une concentration en ion fluor de 250 mg pour 100 g de composition et du xylitol à la concentration de 15 % en poids par rapport à la composition finale, au sein d'un

excipient convenable.

5°/ Compositions pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute autre forme convenable, selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent une association de monofluorophosphate de sodium et de fluorure de sodium présentant une concentration en ion fluor de 250 mg pour 100 g de composition et du xylitol à la concentration de 10% en poids par rapport à la composition finale, au sein d'un excipient convenable.

6°/ Composition pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute autre forme convenable, caractérisée en ce qu'elle contient 0,76 % de monofluorophosphate de sodium, 0,33 % de fluorure de sodium, 20 % de xylitol, au sein d'un excipient convenable.

7°/ Compositions pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute autre forme convenable, selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent une association de bi-fluorure d'ammonium et de fluorure de sodium présentant une concentration en ion fluor de 250 mg pour 100 g de composition et du xylitol à la concentration de 20 % en poids par rapport à la composition finale, au sein d'un excipient convenable.

8°/ Compositions pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute autre forme convenable, selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent une association de bi-fluorure d'ammonium et de fluorure de sodium présentant une concentration en ion fluor de 250 mg pour 100 g de composition et du xylitol à la concentration de 15 % en poids par rapport à la composition finale, au sein d'un excipient convenable.

9°/ Compositions pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute autre forme convenable selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent  
5 une association de monofluorophosphate de sodium et de fluorure de sodium présentant une concentration en ion de 500 mg pour 100 g de composition et du xylitol à une concentration de 20 % en poids par rapport à la composition finale, au sein d'un excipient convenable.

10 10°/ Composition pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute autre forme convenable, selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle contient une  
15 association de 0,800 % de monofluorophosphate de sodium, et 0,873 de fluorure de sodium, 20 % de xylitol au sein d'un excipient convenable.

11°/ Compositions pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute autre forme convenable selon la  
20 revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent une association de monofluorophosphate de sodium et de fluorure de sodium présentant une concentration en ion de 500 mg pour 100 g de composition et du xylitol à une concentration de 15 % en poids par rapport à la composition finale,  
25 au sein d'un excipient convenable.

12°/ Composition pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute autre forme convenable, selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle contient une association  
30 tion de 1,136 % de monofluorophosphate de sodium, 0,773 % de fluorure de sodium, 15 % de xylitol, au sein d'un excipient convenable.

## REVENDEICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau international le 09 avril 1985 (09.04.85);  
revendication originale 1 modifiée; revendication 2 annulée;  
autres revendications inchangées (3 pages)]

1°) Compositions pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute autre forme convenable, caractérisées en ce qu'elles contiennent une association de deux sels fluorés, le monofluorophosphate de sodium associé au fluorure de sodium, le bi-fluorure d'ammonium associé au fluorure de sodium, ladite association présentant une concentration en ion fluor comprise entre 200 mg et 2.000 mg pour 100 g de composition, c'est-à-dire comprise entre 2.000 et 20.000 ppm, concentration en ion fluor de préférence comprise entre 250 et 1.000 mg pour 100 g de composition, soit entre 2.500 et 10.000 ppm, du xylitol à une concentration de 5 à 50% en poids par rapport à la composition finale, et de préférence comprise entre 10 et 25%, au sein d'un excipient convenable.

2°) Compositions pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute autre forme convenable, selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent une association de monofluorophosphate de sodium et de fluorure de sodium présentant une concentration en ion fluor de 250 mg pour 100 g de composition et du xylitol à la concentration de 20% en poids par rapport à la composition finale, au sein d'un excipient convenable.

3°) Compositions pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute autre forme convenable, selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent une association de monofluorophosphate de sodium et de fluorure de sodium présentant une concentration en ion fluor de 250 mg pour 100 g de composition et du xylitol à la concentration de 15% en poids par rapport à la composition finale, au sein d'un excipient convenable.

4°) Compositions pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute autre forme convenable, selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent une association de monofluorophosphate de sodium et de fluorure de sodium présentant une concentration en ion fluor de 250 mg pour 100 g de composition et du xylitol à la

concentration de 10% en poids par rapport à la composition finale, au sein d'un excipient convenable.

5°) Composition pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute  
5 autre forme convenable, caractérisée en ce qu'elle contient 0,76% de monofluorophosphate de sodium, 0,33% de fluorure de sodium, 20% de xylitol, au sein d'un excipient convenable.

6°) Compositions pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute  
10 autre forme convenable, selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent une association de bi-fluorure d'ammonium et de fluorure de sodium présentant une concentration en ion fluor de 250 mg pour 100 g de composition et du xylitol à la concentration de 20% en poids par rapport à la composition finale, au sein d'un  
15 excipient convenable.

7°) Compositions pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute  
autre forme convenable, selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent une association de bi-fluorure d'ammonium et de fluorure de sodium présentant une concentration en ion fluor  
20 de 250 mg pour 100 g de composition et du xylitol à la concentration de 15% en poids par rapport à la composition finale, au sein d'un excipient convenable.

8°) Compositions pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute  
25 autre forme convenable selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent une association de monofluorophosphate de sodium et de fluorure de sodium présentant une concentration en ion de 500 mg pour 100 g de composition et du xylitol à une concentration de 20% en poids par rapport à la composition finale,  
30 au sein d'un excipient convenable.

9°) Composition pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute  
autre forme convenable, selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle contient une association de 0,800% de monofluorophosphate de sodium, et 0,873% de fluorure de sodium, 20% de xylitol au sein  
35 d'un excipient convenable.



10°) Compositions pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute autre forme convenable selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent une association de monofluorophosphate de sodium et de fluorure de sodium présentant une concentration en ion de 500 mg pour 100 g de composition et du xylitol à une concentration de 15% en poids par rapport à la composition finale, au sein d'un excipient convenable.

11°) Composition pour l'hygiène et la santé du parodonte des gencives et des dents, se présentant sous forme de pâte, de gel ou toute autre forme convenable, selon la revendication 10, caractérisée en ce qu'elle contient une association de 1,136% de monofluorophosphate de sodium, 0,773% de fluorure de sodium, 15% de xylitol, au sein d'un excipient convenable.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 84/00225

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>3</sup>				
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC				
IPC. <sup>4</sup> : A 61 K 7/16				
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>				
Minimum Documentation Searched <sup>4</sup>				
Classification System	Classification Symbols			
IPC. <sup>4</sup> :	A 61 K			
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>5</sup>				
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>14</sup>				
Category <sup>6</sup>	Citation of Document, <sup>16</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup>	Relevant to Claim No. <sup>18</sup>		
X	US, A, 3970747 (J. B. BARTH) 20 July 1976, see claims 1, 13; column 2, lines 33-38; 56-66	1, 2		
X	US, A, 3932604 (J. B. BARTH) 13 January 1976, see claim 1, column 1, line 44 and column 2, lines 33-37; 56-66	1, 2		
A	US, A, 4198394 (F. R. FAUNCE) 15 April 1980, see claim 1			
A	FR, A, 2420970 (J. P. GOUPIL) 26 October 1979, see claim 1; page 1, lines 26-32			
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <p><sup>15</sup> * Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p><sup>15</sup> * Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
<p><sup>15</sup> * Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>			
<b>IV. CERTIFICATION</b>				
Date of the Actual Completion of the International Search <sup>19</sup>	Date of Mailing of this International Search Report <sup>19</sup>			
21 December 1984 (21.12.84)	08 February 1985 (08.02.85)			
International Searching Authority <sup>1</sup>	Signature of Authorized Officer <sup>20</sup>			
European Patent Office				



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N°PCT/FR 84/00225

<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB <sup>4</sup> : A 61 K 7/16		
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ</b>		
Documentation minimale consultée <sup>8</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB <sup>4</sup>	A 61 K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>9</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>		
Catégorie *	Identification des documents cités, <sup>11</sup> avec indication, si nécessaire, des passages pertinents <sup>12</sup>	N° des revendications visées <sup>13</sup>
X	US, A, 3970747 (J.B. BARTH) 20 juillet 1976, voir revendications 1 et 13; colonne 2, lignes 33-38; 56-66 --	1,2
X	US, A, 3932604 (J.B. BARTH) 13 janvier 1976, voir revendication 1, colonne 1, ligne 44 et colonne 2, lignes 33-37; 56-66 --	1,2
A	US, A, 4198394 (F.R. FAUNCE) 15 avril 1980, voir revendication 1 --	
A	FR, A, 2420970 (J.P. GOUPIL) 26 octobre 1979, voir revendication 1; page 1, lignes 26-32 -----	
<p>* Catégories spéciales de documents cités: <sup>11</sup></p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« &amp; » document qui fait partie de la même famille de brevets.</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
21 décembre 1984	08 FEV. 1985	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	G.L.M. Kruidenberg	