

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫② Date de dépôt : 26.10.92.

⑫③ Priorité : 25.08.89 US 399669; 25.08.89 US 398606;
25.08.89 US 398605; 25.08.89 US 398592; 25.08.89
US 398566; 21.09.89 US 410682.

⑫④ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 11.06.93 Bulletin 93/23.

⑫⑤ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Le rapport de recherche n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.*

⑫⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés : Division demandée de 26.10.92
bénéficiant de la date de dépôt du 28.12.89 de la
demande initiale no 8917372 (art. 14 de la loi du
2.1.68 modifiée)

⑦① Demandeur(s) : Société dite: COLGATE-PALMOLIVE
COMPAGNY — US.

⑦② Inventeur(s) : Gaffar Abdul, Nabi Nuran, Afflitto John,
Stringer Orum et Prencipe Michael.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire : Cabinet Lavoix.

⑤④ Composition antibactérienne antiplaque comprenant un polymère d'acide styrène-phosphonique ou un copolymère d'acide styrène-phosphonique et d'un monomère éthyléniquement insaturé.

⑤⑦ L'invention concerne une composition antibactérienne
antiplaque comprenant un polymère d'acide styrène-
phosphonique ou un copolymère d'acide styrène-phospho-
nique et d'un monomère éthyléniquement insaturé.

Le polymère est choisi entre un polymère d'acide bêta-
styrène-phosphonique, un polymère d'acide alpha-styrène-
phosphonique et les copolymères de l'un ou l'autre de ces
acides avec au moins un autre monomère copolymérisable
éthyléniquement insaturé. Ce polymère est notamment
utile comme agent stimulant l'activité antibactérienne dans
des compositions antibactériennes à usage buccal contre
la plaque dentaire.

Domaine d'application: Produits d'hygiène bucco-
dentaire.

FR 2 684 550 - A1



La présente invention concerne des polymères styrène-phosphoniques qui sont efficaces pour stimuler l'activité contre la plaque dentaire d'une composition antibactérienne antiplaque à usage buccal.

5 La plaque dentaire est un dépôt mou qui se forme sur les dents, contrairement au tartre qui est une formation minéralisée dure déposée sur les dents. A la différence du tartre, la plaque peut se former partout sur la surface des dents, y compris notamment
10 au niveau de la lisière gingivale. Par suite, outre son aspect inesthétique, la plaque dentaire est impliquée dans l'apparition de gingivite.

 Il est par conséquent très souhaitable d'inclure des agents antimicrobiens, dont on sait déjà
15 qu'ils réduisent la plaque dentaire, dans des compositions à usage buccal. Des agents antibactériens de type cationique ont souvent été proposés. En outre, dans le brevet des E.U.A. N° 4 022 880, un composé fournissant des ions zinc servant d'agent antitartre est mélangé
20 avec un agent antibactérien efficace pour retarder le développement des bactéries responsables de la plaque dentaire. Une grande diversité d'agents antibactériens sont décrits avec les composés du zinc, y compris des

substances cationiques telles que des guanides et des composés d'ammonium quaternaire, ainsi que des composés non cationiques tels que des salicylanilides halogénés et des éthers hydroxydiphényliques halogénés. Un éther
5 hydroxydiphénylique halogéné antibactérien, antiplaque, non cationique, à savoir le Triclosan, a été également proposé en association à du citrate de zinc trihydraté dans la publication de brevet européen N° 0 161 899.

Les substances antibactériennes cationiques
10 telles que la chlorhexidine, le chlorure de benzéthonium et le chlorure de cétylpyridinium ont fait l'objet des plus importants travaux de recherche sur les agents antibactériens antiplaque. Cependant, ils sont généralement inefficaces lorsqu'ils sont utilisés avec des
15 substances anioniques. Des substances antibactériennes non cationiques peuvent, par contre, être compatibles avec les composants anioniques d'une composition à usage buccal.

Cependant, les compositions à usage buccal
20 sont typiquement des mélanges de nombreux composants et, même des substances typiquement neutres telles que des humectants, peuvent affecter le comportement de ces compositions.

Un avantage de la présente invention réside
25 en ce qu'elle permet d'obtenir une composition à usage buccal contenant un agent antibactérien non cationique sensiblement insoluble dans l'eau et fournit un agent de stimulation antibactérienne comprenant un nouveau polymère styrène-phosphonique qui améliore la distribu-
30 tion et la rétention dudit agent antibactérien sur les surfaces de la cavité buccale pour inhiber la formation de la plaque dentaire.

Un avantage de la présente invention réside
en ce que lesdits agents de stimulation antibactérienne
35 améliorent la distribution et la rétention de l'agent

antibactérien sur les dents et les tissus mous de la cavité buccale.

Un autre avantage de la présente invention réside en ce que la composition antiplaque à usage
5 buccal diminue efficacement l'apparition de gingivite.

D'autres avantages de la présente invention ressortiront de la description qui va suivre.

Sous certains de ses aspects, la présente invention concerne un polymère choisi parmi un polymère
10 d'acide bêta-styrène-phosphonique, un polymère d'acide alpha-styrène-phosphonique et des copolymères de l'un et l'autre de ces acides styrène-phosphoniques avec au moins un monomère polymérisable éthyléniquement insaturé.

15 Ces polymères sont efficaces pour stimuler l'activité antiplaque de compositions à usage buccal contenant un agent antiplaque antibactérien sensiblement insoluble dans l'eau, par exemple en une quantité d'environ 0,01 à 5 % en poids, choisi par exemple parmi
20 les éthers de diphényle halogénés, tels que le 2',4,4'-trichloro-2-hydroxy(éther de diphényle) (Triclosan) ou le 2,2'-dihydroxy-5,5'-dibromo(éther de diphényle), ainsi que les salicylanilides halogénés, les esters benzoïques, les carbanilides halogénés et les composés
25 phénoliques.

L'agent de stimulation antibactérienne (ASA) qui améliore la distribution et la rétention dudit agent antibactérien sur les surfaces buccales, est utilisé en des quantités efficaces pour réaliser cette
30 amélioration qui se situent dans l'intervalle d'environ 0,005 % à environ 4 %, de préférence d'environ 0,1 % à environ 3 % et mieux encore d'environ 0,5 % à environ 2,5 % en poids dans la composition à usage buccal.

L'ASA peut être un composé simple, de préférence un monomère polymérisable, mieux encore un poly-
35

mère, ce dernier terme étant pris dans un sens tout à fait générique et incluant par exemple des oligomères, homopolymères, copolymères de deux ou plusieurs monomères, ionomères, copolymères séquencés, copolymères greffés, polymères et copolymères réticulés, etc. L'ASA peut être naturel ou synthétique, et insoluble dans l'eau ou, de préférence, soluble ou gonflable (hydratable, formant un hydrogel) dans l'eau (salive). Il a un poids moléculaire moyen (en poids) d'environ 100 à environ 1 000 000, de préférence d'environ 1000 à environ 1 000 000 et mieux encore d'environ 2000 ou 2500 à environ 250 000 ou 500 000.

L'ASA contient ordinairement au moins un groupe améliorant la distribution, qui est de préférence acide, par exemple d'un acide sulfonique, phosphonique, ou mieux encore phosphonique ou carboxylique, ou un sel de celui-ci, par exemple de métal alcalin ou d'ammonium, et au moins un groupe organique améliorant la rétention, de préférence plusieurs de chacun des groupes améliorant la distribution et améliorant la rétention, ces derniers groupes répondant de préférence à la formule $-(X)_n-R$ où X est O, N, S, SO, SO_2 , P, PO, Si, etc., R est un groupe hydrophobe alkyle, alcényle, acyle, aryle, alkaryle, aralkyle, hétérocyclique ou un de leurs dérivés à substituants inertes, et n est zéro ou 1 ou plus. Les "dérivés à substituants inertes" susmentionnés comportent des substituants sur R qui sont généralement non hydrophiles et ne perturbent sensiblement pas les fonctions que doit remplir l'ASA pour améliorer la distribution et la rétention de l'agent antibactérien sur les surfaces buccales, par exemple des substituants halogéno, notamment Cl, Br, I, et carbo, etc. Des exemples représentatifs de tels groupes améliorant la rétention sont présentés en un tableau ci-dessous.

n	X	$-(X)_n$
5	0	--- méthyle, éthyle, propyle, butyle, isobutyle, t-butyle, cyclohexyle, allyle, benzyle, phényle, chlorophényle, xylyle, pyridyle, furannyle, acétyle, benzoyle, butyryle, téréphtaloyle, etc.
10	1	O éthoxy, benzyloxy, thioacétoxy, phénoxy, carbéthoxy, carbobenzyloxy, etc.
	N	éthylamino, diéthylamino, propylamido, benzylamino, benzoylamido, phénylacétamido, etc.
15	S	thiobutyle, thio-isobutyle, thioallyle, thiobenzyle, thiophényle, thiopropionyle, phénylthioacétyle, thiobenzoyle, etc.
	SO	butylsulfoxy, allylsulfoxy, benzylsulfoxy, phénylsulfoxy, etc.
20	SO ₂	butylsulfonyle, allylsulfonyle, benzylsulfonyle, phénylsulfonyle, etc.
	P	diéthylphosphinyle, éthylvinylphosphinyle, éthylallylphosphinyle, éthylbenzylphosphinyle, éthylphénylphosphinyle, etc.
25	PO	diéthylphosphinoxy, éthylvinylphosphinoxy, méthylallylphosphinoxy, méthylbenzylphosphinoxy, méthylphénylphosphinoxy, etc.
30	Si	triméthylsilyle, diméthylbutylsilyle, diméthylbenzylsilyle, diméthylvinylsilyle, diméthylallylsilyle, etc.

Comme on l'entend ici, l'expression "groupe améliorant la distribution" se rapporte à un groupe qui fixe ou lie substantivement, adhésivement ou cohésivement ou d'une autre façon l'ASA (transportant l'agent antibactérien) aux surfaces de la cavité buccale (par exemple des dents et les gencives), en "délivrant" ou

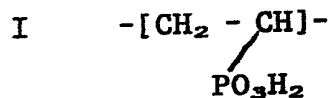
"distribuant" ainsi l'agent antibactérien à ces surfaces. Le groupe organique améliorant la rétention, généralement hydrophobe, fixe ou lie d'une autre manière l'agent antibactérien à l'ASA, en améliorant ainsi la rétention de l'agent antibactérien à l'ASA et, indirectement, aux surfaces de la cavité buccale. Dans certains cas, la fixation de l'agent antibactérien s'effectue par son empiègement physique par l'ASA, en particulier lorsque l'ASA est un polymère réticulé, dont la structure offre par nature davantage de sites convenant à un tel empiègement. La présence d'un fragment réticulant plus hydrophobe, de plus haut poids moléculaire, dans le polymère réticulé favorise encore l'empêchement physique de l'agent antibactérien par le polymère réticulé formant l'ASA.

De préférence, l'ASA est un polymère anionique comprenant une chaîne ou squelette ayant des motifs récurrents qui contiennent chacun, de préférence, au moins un atome de carbone et, de préférence, au moins un groupe monovalent améliorant la distribution fixé latéralement directement ou indirectement et au moins un groupe monovalent améliorant la rétention fixé latéralement directement ou indirectement, qui sont liés en relation géminal, vicinal ou, moins préférentiellement, d'une autre manière à des atomes de la chaîne, de préférence des atomes de carbone. Moins préférentiellement, le polymère peut contenir des groupes améliorant la distribution et/ou des groupes améliorant la rétention et/ou d'autres atomes ou groupes divalents comme mailles de la chaîne polymère à la place ou en plus des atomes de carbone, ou comme fragments réticulants.

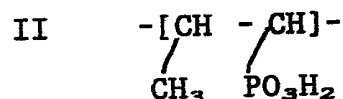
On comprendra que tous les exemples ou illustrations d'ASA présentés ici qui ne contiennent pas à la fois des groupes améliorant la distribution et des groupes améliorant la rétention peuvent, et de préfé-

rence doivent, être chimiquement modifiés d'une manière connue pour former les ASA préférés contenant ces deux types de groupes, et de préférence plusieurs de chaque type de ces groupes. Dans le cas des ASA polymères préférés, il est avantageux, pour maximaliser la substantivité et la distribution de l'agent antibactérien aux surfaces de la cavité buccale, que les motifs récurrents de la chaîne ou squelette polymère comportant les groupes acides améliorant la distribution constituent au moins 10 %, de préférence au moins environ 50 %, et mieux encore au moins environ 80 % à 95 % ou 100 % en poids du polymère.

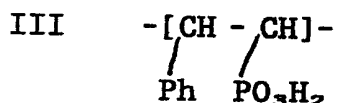
Selon une forme de réalisation préférée de la présente invention, l'ASA consiste en un polymère contenant des motifs récurrents dans lesquels un ou plusieurs groupes acide phosphonique améliorant la distribution sont liés à un ou plusieurs atomes de carbone de la chaîne polymère. Un exemple d'un tel ASA est un poly(acide vinylphosphonique) ayant des motifs de formule :



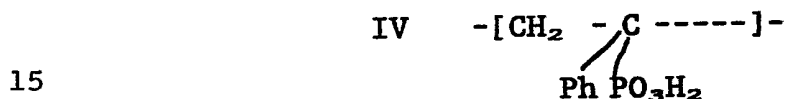
qui, cependant, ne contient pas de groupe améliorant la rétention. Un groupe de ce dernier type est cependant présent dans un poly-(1-phosphonopropène) ayant des motifs de formule :



Un ASA contenant de l'acide phosphonique que l'on préfère utiliser ici est un poly(acide bêta-styrène-phosphonique) ayant des motifs de formule :



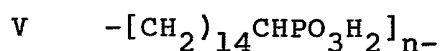
où Ph est le groupe phényle, le groupe phosphonique
 5 améliorant la distribution et le groupe phényle améliorant la rétention étant liés à des atomes de carbone vicinaux de la chaîne, ou un copolymère d'acide bêta-styrène-phosphonique avec le chlorure de vinylphosphonyle contenant les motifs de formule III en alternance ou en association statistique avec des motifs de
 10 formule I ci-dessus, ou encore un poly(acide alpha-styrène-phosphonique) ayant des motifs de formule :



où les groupes améliorant la distribution et les
 groupes améliorant la rétention sont liés en relation
 15 géminal à la chaîne.

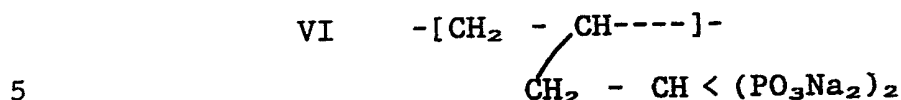
20 Ces polymères d'acides styrène-phosphoniques et leurs copolymères formés avec d'autres monomères inertes éthyléniquement insaturés ont généralement des poids moléculaires compris dans l'intervalle d'environ 2000 à environ 30 000, de préférence d'environ 2500 à
 25 environ 10 000. Ces monomères "inertes" ne perturbent pas notablement la fonction dévolue à tout copolymère employé ici comme ASA.

D'autres polymères contenant des groupes
 phosphoniques comprennent, par exemple, un polymère
 30 d'éthylène phosphoné ayant des motifs de formule :

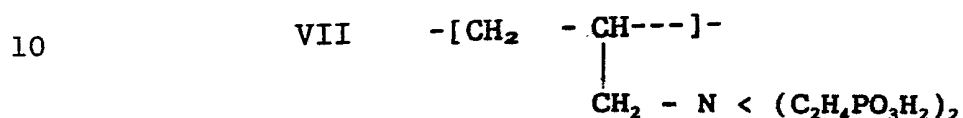


où n peut, par exemple, être un nombre entier ou avoir
 une valeur conférant au polymère un poids moléculaire

d'environ 3000 ; et un poly(butène-4,4-diphosphonate de sodium) ayant des motifs de formule :



et une poly(allyl-bis(phosphonoéthyl)amine) ayant des motifs de formule :



15 D'autres polymères phosphonés, par exemple un poly-(allyl-phosphono-acétate), un polyméthacrylate phosphoné, etc., et les polymères à deux groupements phosphonates géminaux décrits dans le brevet européen N° 0 321 233 peuvent être utilisés ici comme ASA, pourvu évidemment qu'ils contiennent ou soient modifiés pour contenir les groupes organiques améliorant la
20 rétention définis ci-dessus.

Les nouveaux polymères d'acides alpha- et bêta-styrène-phosphoniques et leurs copolymères formés avec d'autres monomères éthyléniquement insaturés peuvent généralement être préparés en chauffant les
25 monomères ou des mélanges de monomères, de préférence sous azote, en présence d'une quantité efficace, par exemple environ 2,6 à 5%, d'un initiateur radicalaire, par exemple l'AIBN (azobisisobutyronitrile), le peroxyde de benzoyle, l'hydroperoxyde de tert.-butyle, un
30 persulfate, etc., sans solvant ou en solution dans un solvant inerte tel que l'acétonitrile, le chlorure de méthylène ou le 1,2-dichlorométhane, à des températures élevées, par exemple jusqu'à environ 125°C ou au reflux du solvant, pendant des périodes d'environ 8 à 200 heures.
35 Les produits polymères bruts, après élimination de tout

solvant inerte, sont mélangés avec de l'eau et le pH du mélange aqueux est ajusté à environ 8-11, par exemple avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium. Après filtration de toutes impuretés solides éventuelles, la solution de filtrat est dialysée contre de l'eau (par exemple à un poids moléculaire-seuil de 3500 daltons) et le polymère purifié est isolé de la solution retenue, par exemple par lyophilisation.

Selon une autre forme de réalisation préférée, l'ASA peut contenir un polycarboxylate polymère anionique synthétique. Bien qu'il ne soit pas utilisé dans la présente invention pour agir de concert avec un agent antitartre du type polyphosphate, un polycarboxylate polymère anionique synthétique ayant un poids moléculaire d'environ 1000 à environ 1 000 000, de préférence d'environ 30 000 à environ 500 000, a été utilisé comme inhibiteur de phosphatase alcaline pour optimiser l'activité antitartre de polyphosphates salins linéaires à déshydratation moléculaire, comme décrit dans le brevet des E.U.A. N° 4 627 977. En effet, dans la publication de brevet britannique N° 2 200 551, le polycarboxylate polymère est proposé comme un ingrédient facultatif dans des compositions à usage buccal contenant des polyphosphates salins linéaires à déshydratation moléculaire et un agent antibactérien non cationique. On a de plus observé, dans le contexte de la présente invention, que ce polycarboxylate, lorsqu'il contient ou est modifié pour contenir des groupes améliorant la rétention, est très efficace pour améliorer la distribution et la rétention de l'agent antiplaque antibactérien non ionique sur les surfaces dentaires lorsqu'il n'y a pas d'autre ingrédient avec lequel le polycarboxylate polymère est susceptible d'agir (c'est-à-dire un polyphosphate à déshydratation moléculaire) ; par exemple, lorsque

l'ingrédient avec lequel le polycarboxylate polymère agit de concert est notamment l'agent antibactérien non cationique.

Les polycarboxylates polymères anioniques synthétiques et leurs complexes formés avec divers germicides cationiques, du zinc et du magnésium ont été antérieurement proposés comme agents antitartre par eux-mêmes, par exemple dans les brevets des E.U.A. N° 3 429 963, 4 152 420, 3 956 480, 4 138 477 et 4 183 914. On comprendra que les polycarboxylates polymères anioniques synthétiques ainsi proposés dans ces divers brevets, lorsqu'ils contiennent ou sont modifiés pour contenir des groupes améliorant la rétention, sont utilisables dans les compositions et procédés de la présente invention et, dans cette mesure, les exposés pertinents de ces brevets sont incorporés ici par référence à ceux-ci.

Ces polycarboxylates polymères anioniques synthétiques sont souvent utilisés sous la forme de leurs acides libres ou, de préférence, de leurs sels de métaux alcalins (par exemple de potassium et de préférence de sodium) ou d'ammonium, partiellement ou, mieux encore, totalement neutralisés, hydrosolubles ou gonflables à l'eau (hydratables, formant un gel). On préfère les copolymères de 1:4 à 4:1 d'anhydride ou acide maléique avec un autre monomère polymérisable éthyléniquement insaturé, de préférence un copolymère éther de méthyle et de vinyle/anhydride maléique ayant un poids moléculaire (P.M.) d'environ 30 000 à environ 1 000 000 et mieux encore d'environ 30 000 à environ 500 000. Ces copolymères sont disponibles, par exemple, sous les désignations de produits Gantrez, par exemple AN 139 (P.M. 500 000), AN 119 (P.M. 250 000) et, de préférence, S-97 Pharmaceutical Grade (P.M. 70 000) de GAF Corporation.

D'autres polycarboxylates polymères utilisables comme ASA, contenant ou modifiés pour contenir des groupes améliorant la rétention comprennent ceux proposés dans le brevet des E.U.A. N° 3 956 480 précité, tels que les copolymères à 1:1 d'anhydride maléique avec l'acrylate d'éthyle, le méthacrylate d'hydroxyéthyle, la N-vinyl-2-pyrrolidone ou l'éthylène, ce dernier type de copolymère étant disponible, par exemple, sous les désignations EMA N° 1103, P.M. 10 000, et EMA Grade 61 de Monsanto, et les copolymères à 1:1 d'acide acrylique avec le méthacrylate de méthyle ou d'hydroxyéthyle, l'acrylate de méthyle ou d'éthyle, l'éther d'isobutyle et de vinyle ou la N-vinyl-2-pyrrolidone.

D'autres polycarboxylates polymères utilisables proposés dans les brevets des E.U.A. N° 4 138 477 et 4 183 914 précités, contenant ou modifiés pour contenir des groupes améliorant la rétention, comprennent des copolymères d'anhydride maléique avec le styrène, l'isobutylène ou l'éther d'éthyle et de vinyle, des acides polyacryliques, polyitaconiques et polymaléiques, et des oligomères sulfoacryliques de P.M. aussi bas que 1000, disponibles sous la désignation ND-2 de Uniroyal.

Des monomères appropriés d'une façon générale sont les acides carboxyliques oléfiniquement ou éthyléniquement insaturés contenant un groupe améliorant la rétention, qui comportent une double liaison oléfinique carbone-carbone activée opérant facilement une polymérisation du fait qu'elle est présente dans la molécule de monomère soit en position alpha-bêta par rapport à un groupe carboxyle, soit comme partie d'un groupement méthylène terminal. Des exemples représentatifs de tels acides sont les acides acrylique, méthacrylique, étha-

crylique, alpha-chloracrylique, crotonique, bêta-acryl-

oxypropionique, sorbique, alpha-chlorosorbique, cinnamique, bêta-styrylacrylique, muconique, itaconique, citraconique, mésaconique, glutaconique, aconitique, alpha-phénylacrylique, 2-benzylacrylique, 2-cyclohexyl-
5 acrylique, angélique, umbellique, fumarique, maléique et leurs anhydrides. D'autres monomères oléfiniques différents copolymérisables avec ces monomères carboxyliques comprennent l'acétate de vinyle, le chlorure de vinyle, le maléate de diméthyle, etc. Les copolymères
10 contiennent suffisamment de groupes carboxyliques salifiés pour assurer leur solubilité dans l'eau.

Des substances également utiles ici sont des polymères dits carboxyvinyls proposés comme composants de pâtes dentifrices dans les brevets des E.U.A.
15 N° 3 980 767, 3 935 306, 3 919 409, 3 911 904 et 3 711 604. Ces polymères sont disponibles dans le commerce, par exemple sous les marques de fabrique Carbopol 934, 940 et 941 de B.F. Goodrich, ces produits étant essentiellement constitués d'un polymère colloï-
20 dalement hydrosoluble d'acide polyacrylique réticulé par environ 0,75 % à environ 2,0 % de polyallyl-saccharose ou de polyallyl-pentaérythritol comme agent réticulant, la structure réticulée et les liaisons de réticulation assurant l'amélioration de rétention
25 désirée par hydrophobie et/ou empiègement physique de l'agent antibactérien ou autre. Un polymère carbophile est assez similaire, s'agissant d'un acide polyacrylique réticulé par moins de 0,2 % de divinylglycol, la proportion, le poids moléculaire et/ou l'hydrophobie plus faibles de cet
30 agent réticulant ayant tendance à n'offrir que peu sinon pas d'amélioration de la rétention. Le 2,5-diméthyl-1,5-hexadiène est un exemple d'agent réticulant améliorant la rétention qui est plus efficace.

Le composant polycarboxylate polymère anio-
35 nique synthétique est le plus souvent un hydrocarbure

contenant facultativement des liaisons et substituants halogénés et oxygénés, comme il en existe par exemple dans des groupes ester, éther et OH.

L'ASA peut également comprendre des polycarboxylates polymères anioniques naturels contenant des groupes améliorant la rétention. La carboxyméthylcellulose et autres agents liants, gommes et agents filmogènes dépourvus des groupes améliorant la distribution et/ou améliorant la rétention ci-dessus définis sont inefficaces en tant qu'ASA.

A titre d'exemples représentatifs d'ASA contenant des groupes acide phosphinique et/ou acide sulfonique améliorant la distribution, on peut mentionner des polymères et copolymères contenant des motifs ou fragments provenant de la polymérisation d'acides vinyl- ou allyl-phosphiniques et/ou sulfoniques substitués, selon les besoins, sur l'atome de carbone en 1 ou 2 (ou 3) par un groupe organique améliorant la rétention, répondant par exemple à la formule $-(X)_n-R$ définie ci-dessus. On peut employer des mélanges de ces monomères et leurs copolymères formés avec un ou plusieurs monomères polymérisables inertes éthyléniquement insaturés tels que ceux décrits ci-dessus à propos des polycarboxylates polymères anioniques synthétiques utilisables. Comme on le remarquera, dans ces ASA polymères ainsi que d'autres utilisables ici, il n'y a en général qu'un seul groupe acide améliorant la distribution lié à un quelconque atome donné de carbone ou autre du squelette du polymère ou d'une ramification de celui-ci. On peut également utiliser ici comme ASA des polysiloxanes contenant ou modifiés pour contenir des groupes latéraux améliorant la distribution et des groupes latéraux améliorant la rétention. Des ionomères contenant ou modifiés pour contenir des groupes améliorant la distribution et la rétention sont également

efficaces ici comme ASA. Ces ionomères sont décrits aux pages 546 à 573 du volume supplémentaire de "Kirk Othmer Encyclopedia of Chemical Technology", troisième édition, John Wiley & Sons, Inc., copyright 1984, dont la description est incorporée ici par référence. Des substances également efficaces ici comme ASA sont des polyesters, polyuréthannes et polyamides synthétiques et naturels, y compris des protéines et des matières protéiques telles que le collagène, une poly(arginine) et d'autres amino-acides polymérisés, pourvu qu'ils contiennent ou soient modifiés pour contenir des groupes améliorant la rétention.

Sans vouloir être tenu à une théorie, on considère que l'ASA, en particulier un ASA polymère, est généralement et avantageusement une substance anionique filmogène et l'on pense qu'il se fixe aux surfaces dentaires et forme une pellicule continue sur les surfaces, en empêchant ainsi une fixation bactérienne à la surface des dents. Il est possible que l'agent antibactérien non cationique forme un complexe ou une autre sorte d'association avec l'ASA, en formant ainsi une pellicule d'un complexe ou autre sur les surfaces dentaires. Il apparaît que la propriété filmogène de l'ASA et les meilleures distribution et rétention de l'agent antibactérien sur les surfaces dentaires sous l'effet de l'ASA rendent les surfaces dentaires non réceptives à une accumulation bactérienne en particulier du fait que l'action bactériostatique directe de l'agent antibactérien inhibe la croissance bactérienne. Par conséquent, par la combinaison des trois modes d'actions, à savoir : 1) la meilleure distribution, 2) le long temps de rétention sur les surfaces dentaires et 3) l'empêchement de la fixation bactérienne aux surfaces dentaires, la composition à usage buccal est rendue efficace pour réduire la plaque dentaire.

On obtient une efficacité antiplaque analogue sur les tissus mous situés au niveau ou à proximité de la lisière gingivale.

Un véhicule acceptable en usage buccal, comprenant une phase aqueuse avec un humectant, est présent dans la préparation à usage buccal. L'humectant est de préférence le glycérol et/ou le sorbitol. On doit éviter des quantités importantes de polyéthylène-glycol, en particulier d'un poids moléculaire de 600 ou plus, car le polyéthylène-glycol inhibe fortement l'activité antibactérienne de l'agent antibactérien non cationique. Par exemple, le polyéthylène-glycol (PEG) 600, lorsqu'il est présent avec du Triclosan en un rapport en poids du Triclosan au PEG 600 de 25:1, réduit l'activité antibactérienne du Triclosan d'un facteur d'environ 16 par rapport à celle qui s'exerce en l'absence du polyéthylène-glycol.

Des substances qui dissolvent sensiblement l'agent antibactérien peuvent être utilisées pour dissoudre l'agent antibactérien dans la salive pour permettre sa distribution aux tissus mous de la cavité buccale au niveau ou à proximité de la lisière gingivale. Des exemples typiques de substances solubilisantes comprennent des humectants du type polyol tels que le propylène-glycol, le dipropylène-glycol et l'hexylène-glycol, des produits du type Cellosolve tels que le Méthylcellosolve et l'Ethylcellosolve, des huiles végétales et des cires contenant au moins environ 12 atomes de carbone en une configuration de chaîne droite, telles que l'huile d'olive, l'huile de ricin, la vaseline et des esters tels que l'acétate d'amyle, l'acétate d'éthyle, le tristéarate de glycéryle et le benzoate de benzyle. On préfère le propylène-glycol. Comme on l'emploie ici, le terme "propylène-glycol" inclut le 1,2-propylène-glycol et le 1,3-propylène-glycol.

Le pH de la préparation à usage buccal se situe généralement dans l'intervalle d'environ 4,5 à environ 9 ou 10, et de préférence d'environ 6,5 à environ 7,5. Il est intéressant de remarquer que les compositions peuvent être appliquées à la cavité buccale à un pH inférieur 5 sans sensiblement décalcifier ni endommager autrement l'émail dentaire. Le pH peut être ajusté avec un acide (par exemple l'acide citrique ou l'acide benzoïque) ou une base (par exemple l'hydroxyde de sodium) ou tamponné (par exemple avec du citrate, benzoate, carbonate ou bicarbonate de sodium, de l'hydrogénophosphate disodique, du dihydrogénophosphate de sodium, etc.).

La préparation à usage buccal peut être sensiblement liquide, s'agissant par exemple d'un bain de bouche, ou bien il peut s'agir d'un dentifrice contenant un agent de polissage acceptable pour les dents. La composition de dentifrice à usage buccal contient généralement un agent épaississant ou gélifiant naturel ou synthétique.

La composition à usage buccal peut également contenir une source d'ions fluorure ou de composant fournissant du fluor, comme agent anticarie.

On comprendra que, comme cela est habituel, les préparations à usage buccal doivent être vendues ou autrement distribuées dans des emballages convenablement étiquetés. Ainsi, un gel dentifrice est habituellement conditionné dans un tube compressible, typiquement en aluminium, en plomb revêtu ou en matière plastique, ou dans un autre distributeur compressible, à pompe ou sous pression, destiné à délivrer son contenu d'une façon dosée et portant une étiquette le décrivant pour l'essentiel comme étant un gel dentifrice, etc.

Des agents tensio-actifs organiques sont utilisés dans les compositions à usage buccal pour

exercer une action prophylactique accrue, aider à réaliser une dispersion complète et uniforme de l'agent antibactérien antiplaque dans toute la cavité buccale, et rendre les compositions plus acceptables du point de vue cosmétique. La substance tensio-active organique est de préférence de caractère anionique, non ionique ou ampholytique, et l'on préfère employer comme agent tensio-actif une substance détersive qui confère à la composition des propriétés détersives et moussantes.

Diverses autres substances peuvent être incorporées dans les préparations à usage buccal de la présente invention, telles que des agents de blanchiment des conservateurs, des silicones, des composés chlorophyllés et/ou des substances ammoniées telles que l'urée et le phosphate diammonique, et leurs mélanges. Ces adjuvants, s'ils sont présents, sont incorporés dans les préparations en des proportions qui n'affectent sensiblement pas défavorablement les propriétés et caractéristiques désirées. Il faut éviter d'importantes proportions de sels et substances, généralement solubles, contenant du zinc, du magnésium et d'autres métaux, qui formeraient des complexes avec les composants actifs des préparations de la présente invention.

Toute substance aromatisante ou édulcorante convenable peut également être utilisée.

La composition à usage buccal est de préférence appliquée à intervalles réguliers sur l'émail dentaire et les tissus mous de la cavité buccale, en particulier au niveau ou à proximité de la lisière gingivale, par exemple tous les jours ou tous les deux ou trois jours, ou de préférence 1 à 3 fois par jour, à un pH d'environ 4,5 à environ 9, en général d'environ 5,5 à environ 8, de préférence d'environ 6,5 à 7,5, pendant au moins 2 à 8 semaines ou plus, voire à vie.

L'ASA et l'agent antibactérien peuvent être incorporés dans des pastilles ou dans des chewing-gums ou d'autres produits, par exemple en les agitant dans une base de gomme chaude ou en les appliquant sur la surface extérieure d'une base de gomme dont des exemples représentatifs que l'on peut mentionner sont le jelutong, le latex de caoutchouc, des résines Vinylite, etc., avantageusement associée à des plastifiants ou amollissants classiques, du sucre ou autres édulcorants ou des hydrates de carbone tels que le glucose, le sorbitol, etc.

Les exemples suivants illustrent davantage la présente invention sans toutefois la limiter. Toutes les quantités et proportions sont exprimées en poids, sauf indication contraire.

EXEMPLE A

Poly(acide bêta-styrène-phosphonique)

On agite au reflux dans une atmosphère d'azote anhydre pendant 96 heures un mélange de 18,1 g (0,1 mole) d'acide bêta-styrène-phosphonique et 0,82 g (0,005 mole) d'azobisisobutyronitrile (AIBN) dans 300 ml d'acétonitrile anhydre. On refroidit le mélange et l'on isole par filtration le produit brut précipité, le lave à l'acétonitrile et le sèche à l'air.

Le produit brut est mélangé à de l'eau; dans le mélange est dissoute une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (à pH 11) et le mélange est dialysé contre de l'eau avec un poids moléculaire-seuil de 3000 daltons. On concentre sous vide la solution retenue jusqu'à un volume de 100 ml sous vide et la lyophilise pour obtenir 0,91 g du produit polymère purifié sous forme d'un solide pulvérulent blanc. Spectre infrarouge : 1610, 1550, 745 cm^{-1} (aryle, 5 H adjacents) ; 1240, 1020, 950 cm^{-1} (phosphonate). RMN des protons (D_2O): t, 6,4 ppm (H sur carbone portant le phosphonate) ; m, 7,3 ppm (protons aryliques et benzyliques) ; rapport des aires 1 à 6.

RMN du phosphore (D_2O) : m, 6,2 ppm (alkyl-phosphonate).

EXEMPLE B

Copoly(acide bêta-styrène-phosphonique/acide vinyl-phosphonique)

On chauffe, en agitant, sous une atmosphère d'azote anhydre, par intermittence pendant quelques heures, puis à 80-90°C pendant une nuit, un mélange de 10,68 g (0,058 mole) d'acide bêta-styrène-phosphonique, 6,0 ml (8,4 g, 0,058 mole) de dichlorure de vinylphosphonyle et 0,5 g de AIBN. On transfère la matière dans un bécher avec 60 à 70 ml d'eau. Un précipité cristallin se forme tandis que la solution chaude refroidit. On filtre le mélange, dilue le filtrat aqueux jusqu'à 125 ml avec de l'eau, et dialyse la solution résultante contre de l'eau avec un poids moléculaire-seuil de 3000 daltons. On évapore sous vide la solution retenue pour obtenir 0,600 g de la forme acide purifiée du copolymère. Le spectre RMN des protons (D_2O) montre des régions larges à 1,0-2,8 (alkyle, 11H) et 6,9-7,5 ppm (aryle, 5H). Ces résultats indiquent un rapport de l'acide bêta-styrène-phosphonique à l'acide vinylphosphonique de 1:3 dans le copolymère. Le spectre RMN du phosphore (D_2O) montre deux signaux principaux de phosphore centrés à environ 23,4 et 29,2 ppm respectivement.

EXEMPLE C

Poly(acide alpha-styrène-phosphonique)

On agite à 115°C, sous atmosphère d'azote, un mélange de 2,21 g (0,01 mole) de dichlorure d'alpha-styrène-phosphonyle et 0,01 g de AIBN. A intervalles de 12 heures, on ajoute au mélange des portions successives de 0,01 g de AIBN. Au bout de 96 heures, on laisse le mélange se refroidir et se dissoudre dans l'eau. On ajuste le pH à 8-10 avec une solution aqueuse

d'hydroxyde de sodium en un volume total de 125 ml. On filtre la solution et l'on dialyse le filtrat contre de l'eau dans un sachet de cellulose ayant un poids moléculaire-seuil de 3500 daltons. On concentre sous vide
5 la solution retenue jusqu'à un volume d'environ 50 ml, puis la lyophilise. On obtient le polymère sous forme d'un solide pulvérulent de couleur tan en une quantité de 0,08 g. RMN des protons (D_2O) : 23-25 ppm (m).

Il va de soi que l'invention n'est pas limitée aux formes de réalisation décrites et qu'on peut y
10 apporter diverses variantes et modifications sans sortir de son cadre.

REVENDEICATIONS

1. Composition antibactérienne antiplaque à usage buccal, caractérisée en ce qu'elle comprend un polymère choisi entre un polymère d'acide bêta-styrène-phosphonique, un polymère d'acide alpha-styrène-phosphonique, et les copolymères de l'un ou l'autre de ces acides styrene-phosphoniques avec au moins un autre monomère polymérisable éthyléniquement insaturé.

2. Composition antibactérienne antiplaque à usage buccal selon la revendication 1, caractérisée en ce que le poids moléculaire dudit polymère est d'environ 2000 à 10 000.

3. Composition antibactérienne antiplaque à usage buccal selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit polymère est un polymère d'acide alpha-styrène-phosphonique.

4. Composition antibactérienne antiplaque à usage buccal selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit polymère est un polymère d'acide bêta-styrène-phosphonique.

5. Composition antibactérienne antiplaque à usage buccal selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit copolymère d'acide styrene-phosphonique est copolymérisé avec au moins un autre monomère éthyléniquement insaturé.

6. Procédé de préparation d'un polymère tel que défini dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à polymériser le monomère ou un mélange de monomères à température élevée en présence d'un initiateur radicalaire, à mélanger le produit polymère brut avec de l'eau, à ajuster le pH de la solution résultante à environ 8-11, à dialyser la solution contre de l'eau et à en isoler le polymère purifié.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le poids moléculaire dudit polymère purifié est d'environ 2000 à 10 000.