



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1006029A5

NUMERO DE DEPOT : 08901397

Classif. Internat. : A61K

Date de délivrance le : 26 Avril 1994

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 29 Décembre 1989 à 15H30 à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : COLGATE-PALMOLIVE COMPANY
Park Avenue 300, NEW YORK, N.Y.(ETATS-UNIS D'AMERIQUE)

représenté(e)(s) par : DE PALMENAER Roger, BUREAU VANDER HAEGHEN, Rue Colonel Bourg 108A,- B 1040 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : COMPOSITION A USAGE BUCCAL ANTIBACTERIEN ANTIPLAQUE ET SON PROCEDE D'UTILISATION.

INVENTEUR(S) : Nabi Nuran, Bradley Ct. 3, North Brunswick, N.J. (US);Gaffar Abdul, Carter Road 89, Princeton, N.J. (US);Afflitto John, Jay Drive 2, Brookside, N.J. (US);Stringer Orum, Gloria Lane 1109, Yardley, PA. (US);Prencipe Michael, Lynnfield Drive 14, East Windsor, N.J. (US)

PRIORITE(S)	29.12.88 US USA	291712	25.08.89 US USA	398566	25.08.89 US USA	398592
	25.08.89 US USA	398605	25.08.89 US USA	398606	25.08.89 US USA	399669
	21,09,89 US USA	410,682				

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 26 Avril 1994
PAR DELEGATION SPECIALE :

WUYTS L.
 Directeur.

Composition à usage buccal antibactérien antiplaque et son procédé d'utilisation

La présente invention concerne une composition dentifrice antibactérienne, antiplaque, à usage buccal. Plus particulièrement, l'invention concerne une composition dentifrice à usage buccal contenant un agent antibactérien non cationique sensiblement insoluble dans l'eau, efficace pour inhiber la plaque dentaire.

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 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 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 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 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. Le Triclosan est également proposé dans la publication de brevet européen N° 0 271 332 en tant que composant d'une pâte dentifrice contenant un agent solubilisant tel que le propylène-glycol.

Les substances antibactériennes cationiques telles que la chlorhexidine, le chlorure de benzéthonium et le chlorure de cétyl-pyridinium 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 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 sont généralement des mélanges de nombreux composants et même des substances typiquement neutres telles que des humectants peuvent affecter le comportement de ces compositions.

En outre, même les agents antibactériens non cationiques peuvent avoir une efficacité antiplaque limitée avec ces substances couramment utilisées telles que les agents antitartre du type polyphosphate qui sont décrits dans la publication de brevet britannique N° 2 200 551 et dans le brevet européen N° 0 251 591.

Un avantage de la présente invention réside en ce que qu'elle fournit une composition à usage buccal dans laquelle un agent antibactérien non cationique sensiblement insoluble dans l'eau et un agent de stimulation antibactérienne (ASA) sont prévus pour inhiber la formation de plaque dentaire, la composition à usage buccal contenant un véhicule liquide acceptable en usage buccal, efficace pour permettre audit agent antibactérien de se dissoudre dans la salive en une quantité efficace contre la plaque dentaire.

Un autre avantage de la présente invention réside en ce que l'ASA améliore la distribution et la rétention d'une quantité antiplaque, faible mais efficace, de l'agent antibactérien sur les dents et sur les tissus mous de la cavité buccale.

Un autre avantage de la présente invention réside en ce qu'elle fournit une composition antiplaque à usage buccal qui est efficace pour réduire l'apparition de gingivite.

D'autres avantages de la présente invention se dégageront de la description suivante.

Sous certains de ses aspects, la présente invention concerne une composition à usage buccal comprenant une quantité efficace contre la plaque dentaire d'un agent antibactérien non cationique sensiblement insoluble dans l'eau, environ 0,005 à 4 % en poids d'un agent de stimulation antibactérienne qui améliore la distribution et la rétention dudit agent antibactérien

sur les surfaces de la cavité buccale et un véhicule acceptable en usage buccal, efficace pour permettre audit agent antibactérien de se dissoudre dans la salive en une quantité efficace contre la plaque dentaire, ladite composition à usage buccal étant sensiblement exempte d'agent antitartre du type pyrophosphate en une proportion antitartre efficace.

Des exemples représentatifs d'agents antibactériens non cationiques insolubles dans l'eau, qui sont particulièrement avantageux à des points de vue d'efficacité contre la plaque dentaire, de sûreté d'emploi et de formulation, sont les suivants :

Ethers de diphényle halogénés

2',4,4'-trichloro-2-hydroxy(éther de diphényle)
(Triclosan)

15 2,2'-dihydroxy-5,5'-dibromo(éther de diphényle)

Salicylanilides halogénés

4',5-dibromosalicylanilide

3,4',5-trichlorosalicylanilide

3,4',5-tribromosalicylanilide

20 2,3,3',5-tétrachlorosalicylanilide

3,3,3',5-tétrachlorosalicylanilide

3,5-dibromo-3'-trifluorométhyl-salicylanilide

5-n-octanoyl-3'-trifluorométhyl-salicylanilide

3,5-dibromo-4'-trifluorométhyl-salicylanilide

25 3,5-dibromo-3'-trifluorométhyl-salicylanilide
(Fluorphène)

Esters benzoïques

p-hydroxybenzoate de méthyle

p-hydroxybenzoate d'éthyle

30 p-hydroxybenzoate de propyle

p-hydroxybenzoate de butyle

Carbanilides halogénés

3,4,4'-trichlorocarbanilide

3-trifluorométhyl-4,4'-dichlorocarbanilide

35 3,3,4'-trichlorocarbanilide

Composés phénoliques

- (y compris le phénol et ses homologues,
les mono- et polyalkyl- et aryl-phénols
halogénés (par exemple par F, Cl, Br, I),
5 le résorcinol, le pyrocatechol et leurs dérivés,
et les composés bisphénoliques)

Phénol et ses homologues

- Phénol
2-méthylphénol
10 3-méthylphénol
4-méthylphénol
4-éthylphénol
2,4-diméthylphénol
2,5-diméthylphénol
15 3,4-diméthylphénol
2,6-diméthylphénol
4-n-propylphénol
4-n-butylphénol
4-n-amylphénol
20 4-tert.-amylphénol
4-n-hexylphénol
4-n-heptylphénol
2-méthoxy-4-(2-propényl)phénol (eugénol)
2-isopropyl-5-méthylphénol (thymol)
25 Mono- et poly-alkyl- et aralkyl-halogénophénols
Méthyl-p-chlorophénol
Ethyl-p-chlorophénol
n-propyl-p-chlorophénol
n-butyl-p-chlorophénol
30 n-amyl-p-chlorophénol
sec.-amyl-p-chlorophénol
n-hexyl-p-chlorophénol
Cyclohexyl-p-chlorophénol
n-heptyl-p-chlorophénol
35 n-octyl-p-chlorophénol

- o-chlorophénol
Méthyl-o-chlorophénol
Ethyl-o-chlorophénol
n-propyl-o-chlorophénol
5 n-butyl-o-chlorophénol
n-amyl-o-chlorophénol
tert.-amyl-o-chlorophénol
n-hexyl-o-chlorophénol
n-heptyl-o-chlorophénol
10 p-chlorophénol
o-benzyl-p-chlorophénol
o-benzyl-m-méthyl-p-chlorophénol
o-benzyl-m,m-diméthyl-p-chlorophénol
o-phényléthyl-p-chlorophénol
15 o-phényléthyl-m-méthyl-p-chlorophénol
3-méthyl-p-chlorophénol
3,5-diméthyl-p-chlorophénol
6-éthyl-3-méthyl-p-chlorophénol
6-n-propyl-3-méthyl-p-chlorophénol
20 6-isopropyl-3-méthyl-p-chlorophénol
2-éthyl-3,5-diméthyl-p-chlorophénol
6-sec.-butyl-3-méthyl-p-chlorophénol
2-isopropyl-3,5-diméthyl-p-chlorophénol
6-diéthylméthyl-3-méthyl-p-chlorophénol
25 6-isopropyl-2-éthyl-3-méthyl-p-chlorophénol
2-sec.-amyl-3,5-diméthyl-p-chlorophénol
2-diéthylméthyl-3,5-diméthyl-p-chlorophénol
6-sec.-octyl-3-méthyl-p-chlorophénol
p-bromophénol
30 Méthyl-p-bromophénol
Ethyl-p-bromophénol
n-propyl-p-bromophénol
n-butyl-p-bromophénol
n-amyl-p-bromophénol
35 sec.-amyl-p-bromophénol

- n-hexyl-p-bromophénol
Cyclohexyl-p-bromophénol
o-bromophénol
tert.-amyl-o-bromophénol
5 n-hexyl-o-bromophénol
n-propyl-m,m-diméthyl-o-bromophénol
2-phénylphénol
4-chloro-2-méthylphénol
4-chloro-3-méthylphénol
10 4-chloro-3,5-diméthylphénol
2,4-dichloro-3,5-diméthylphénol
3,4,5,6-tétrabromo-2-méthylphénol
5-méthyl-2-pentylphénol
4-isopropyl-3-méthylphénol
15 5-chloro-2-hydroxydiphénylméthane
Résorcinol et ses dérivés
Résorcinol
Méthylrésorcinol
Ethylrésorcinol
20 n-propylrésorcinol
n-butylrésorcinol
n-amylrésorcinol
n-hexylrésorcinol
n-heptylrésorcinol
25 n-octylrésorcinol
n-nonylrésorcinol
Phénylrésorcinol
Benzylrésorcinol
Phényléthyl-résorcinol
30 Phénylpropyl-résorcinol
p-chlorobenzyl-résorcinol
5-chloro-2,4-dihydroxydiphénylméthane
4'-chloro-2,4-dihydroxydiphénylméthane
5-bromo-2,4-dihydroxydiphénylméthane
35 4'-bromo-2,4-dihydroxydiphénylméthane

Composés bisphénoliques

Bisphénol A

2,2'-méthylène-bis(4-chlorophénol)

2,2'-méthylène-bis(3,4,6-trichlorophénol)

5 (hexachlorophène)

2,2'-méthylène-bis(4-chloro-6-bromophénol)

Sulfure de bis(2-hydroxy-3,5-dichlorophényle)

Sulfure de bis(2-hydroxy-5-chlorobenzyle)

10 L'agent antibactérien non cationique est présent dans la composition à usage buccal en une quantité efficace contre la plaque dentaire, qui est typiquement d'environ 0,01 à 5 % en poids, de préférence d'environ 0,03 à 1 %, mieux encore d'environ 0,25 à 0,5 % ou d'environ 0,25 à moins de 0,5 %, et au mieux d'environ 15 0,25 à 0,35 %, par exemple d'environ 0,3 %, dans un dentifrice, ou de préférence d'environ 0,03 à 0,3 % en poids et au mieux d'environ 0,03 à 0,1 % dans un bain de bouche ou un dentifrice liquide. L'agent antibactérien est sensiblement insoluble dans l'eau, ce qui veut 20 dire que sa solubilité est inférieure à environ 1 % en poids dans l'eau à 25°C et peut même être inférieure à environ 0,1 %.

L'éther diphénylique halogéné que l'on préfère est le Triclosan. Les composés phénoliques que 25 l'on préfère sont le phénol, le thymol, l'eugénol, l'hexylrésorcinol et le 2,2'-méthylène-bis(4-chloro-6-bromophénol). Le composé antibactérien antiplaque que l'on préfère avant tout est le Triclosan. Le Triclosan est proposé dans le brevet des E.U.A. N° 4 022 880 30 susmentionné en tant qu'agent antibactérien en association avec un agent antitartre qui fournit des ions zinc et dans le brevet de la R.F.A. N° 3 532 860 en association avec un composé du cuivre. Dans le brevet européen N° 0 278 744, il est proposé en association avec un 35 agent de désensibilisation des dents contenant une

source d'ions potassium. Il est également proposé dans la demande de brevet européen publiée N° 0 161 898 comme agent antiplaque dans un dentifrice formulé de façon à contenir une phase lamellaire d'un agent tensio-actif ayant la structure d'un cristal liquide, dont l'espacement inter-lamellaire est inférieur à 6,0 nm et qui peut facultativement contenir un sel de zinc, ainsi que dans la demande de brevet européen publiée N° 0 161 899 dans un dentifrice contenant du citrate de zinc trihydraté.

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 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 polymère, 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 phosphinique 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, SO₂, P, PO, Si, etc., R est un groupe hydrophobe alkyle, alcényle, acyle, aryle, alkaryle, aralkyle, hétérocyclique ou leurs dérivés à substituants inertes, et n est zéro ou 1. 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	$-(X)_n$
0	---	méthyle, éthyle, propyle, butyle, isobutyle, t-butyle, cyclohexyle, allyle, benzyle, phényle, chlorophényle, xylyle, pyridyle, furannyle, acétyle, benzoyle, butyryle, téréphtaloyle, etc.
1	O	éthoxy, benzyloxy, thioacétoxy, phénoxy, carbéthoxy, carbobenzyloxy, etc.
	N	éthylamino, diéthylamino, propylamido, benzylamino, benzoylamido, phénylacétamido, etc.
	S	thiobutyle, thio-isobutyle, thioallyle, thiobenzyle, thiophényle, thiopropionyle, phénylthioacétyle, thiobenzoyle, etc.
	SO	butylsulfoxy, allylsulfoxy, benzylsulfoxy, phénylsulfoxy, etc.

	SO ₂	butylsulfonyle, allylsulfonyle, benzylsulfonyle, phénylsulfonyle, etc.
5	P	diéthylphosphinyle, éthylvinylphosphinyle, éthylallylphosphinyle, éthylbenzylphosphinyle, éthylphénylphosphinyle, etc.
	PO	diéthylphosphinoxy, éthylvinylphosphinoxy, méthylallylphosphinoxy, méthylbenzylphosphinoxy, méthylphénylphosphinoxy, etc.
10	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 de manière substantive, adhésive ou cohésive 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'empiègement physique de l'agent antibactérien par le polymère réticulé formant l'ASA.

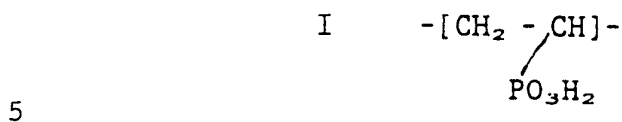
De préférence, l'ASA est un polymère anionique comprenant une chaîne ou squelette ayant des motifs récurrents qui contiennent chacun, de préférence, au

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 géminale, vicinale 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 mail-
lons de la chaîne polymère à la place ou en plus des atomes de carbone, ou comme fragments réticulants.

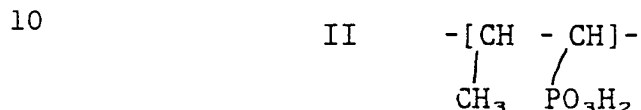
On comprendra que tous les exemples ou illustrations d'ASA présentés ici qui ne contiennent pas à la fois des groupes améliorant la distribution et des groupes améliorant la rétention peuvent, et de préférence doivent, être chimiquement modifiés d'une manière connue pour former les ASA préférés contenant 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 fixation substantive 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

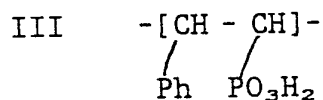
poly(acide vinylphosphonique) ayant des motifs de formule :



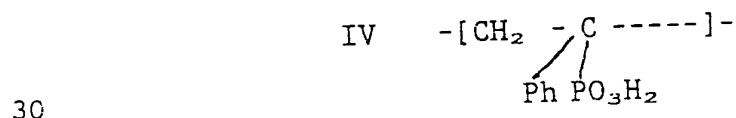
qui, cependant, ne contient pas de groupe améliorant la rétention. Un groupe de ce dernier type est cependant présent dans un poly-(1-phosphonopropène) ayant des motifs de formule :



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 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 vinyl-phosphonyle contenant les motifs de formule III en alternance ou en association statistique avec des motifs de 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 géminale à la chaîne.

Ces polymères d'acides styrène-phosphoniques et leurs copolymères formés avec d'autres monomères

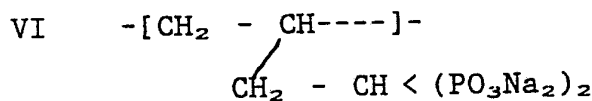
inertes éthyléniquement insaturés ont généralement des poids moléculaires compris dans l'intervalle d'environ 2000 à environ 30 000, de préférence d'environ 2500 à environ 10 000. Ces monomères "inertes" ne perturbent pas notablement la fonction dévolue à tout copolymère employé ici comme ASA.

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



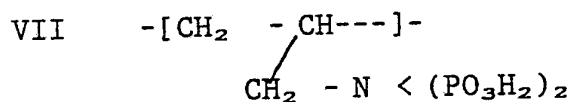
où n peut, par exemple, être un nombre entier ou avoir une valeur conférant au polymère un poids moléculaire d'environ 3000 ; et un poly(butène-4,4-diphosphonate de sodium) ayant des motifs de formule :

15



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

20



D'autres polymères phosphonés, par exemple un poly-
 25 (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
 30 pour contenir les groupes organiques améliorant la rétention définis ci-dessus.

Sous un aspect de l'invention, la composition à usage buccal comprend un véhicule acceptable en usage buccal, une quantité efficace contre la plaque dentaire

d'un agent antibactérien non cationique sensiblement insoluble dans l'eau et un agent de stimulation antibactérienne dont le poids moléculaire est d'environ 1000 à environ 1 000 000 et qui contient au moins un groupe fonctionnel améliorant la distribution et au moins un groupe organique améliorant la rétention, ledit agent contenant lesdits groupes étant dépourvu ou sensiblement dépourvu de tout polycarboxylate polymère linéaire anionique synthétique hydrosoluble de métal alcalin ou d'ammonium ayant un poids moléculaire d'environ 1000 à environ 1 000 000.

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 le brevet britannique publié sous le 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 sensiblement insoluble dans l'eau. On a encore observé, dans le contexte de la présente invention, que ce polycarboxylate, 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 de réagir (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.

Les polycarboxylates polymères anioniques synthétiques utilisés ici sont bien connus, étant donné qu'ils sont souvent utilisés sous forme de leurs acides libres ou de leurs sels de métaux alcalins (par exemple potassium et, de préférence sodium) ou d'ammonium hydro-solubles de préférence partiellement ou, mieux encore, totalement neutralisés. 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 utili-
sables comme ASA, contenant ou modifiés pour contenir
5 des groupes améliorant la rétention comprennent ceux
proposés dans le brevet des E.U.A. N° 3 956 480 pré-
cité, 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'éthy-
10 lène, 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,
15 l'éther d'isobutyle et de vinyle ou la N-vinyl-2-pyrro-
lidone.

D'autres polycarboxylates polymères utilisa-
bles proposés dans les brevets des E.U.A. N° 4 138 477
et 4 183 914 précités, contenant ou modifiés pour con-
20 tenir 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 polymaléi-
ques, et des oligomères sulfoacryliques de P.M. aussi
25 bas que 1000, disponibles sous la désignation ND-2 de
Uniroyal.

Des monomères appropriés d'une façon générale
sont les acides carboxyliques oléfiniquement ou éthylé-
niquement insaturés contenant un groupe améliorant la
30 rétention, qui comportent une double liaison oléfinique
carbone-carbone activée opérant facilement une polymé-
risation 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
35 méthylène terminal. Des exemples représentatifs de tels

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

Des substances également utiles ici sont des 15 polymères dits carboxyvinyles proposés comme composants de pâtes dentifrices dans les brevets des E.U.A. 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 Carbo- 20 pol 934, 940 et 941 de B.F. Goodrich, ces produits étant essentiellement constitués d'un polymère colloïdalement hydrosoluble d'acide polyacrylique réticulé par environ 0,75 % à environ 2,0 % de polyallyl-saccharose ou de polyallyl-pentaérythritol comme agent réti- 25 culant, la structure réticulée et les liaisons de réticulation assurant l'amélioration de rétention 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 30 de 0,2 % de divinyglycol, la proportion, le poids moléculaire et/ou l'hydrophobie plus faibles de cet 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 réticu- 35 lant améliorant la rétention qui est plus efficace.

Le composant polycarboxylate polymère anionique synthétique est principalement un hydrocarbure comportant des substituants et liaisons halogénés et oxygénés facultatifs, comme par exemple des groupes ester, éther et OH, et on l'emploie généralement dans les compositions de l'invention en des proportions pondérales approximatives de 0,05 à 4 %, de préférence de 0,05 à 3 %, et mieux encore de 0,1 à 2 %.

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 de 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, polyuréthanes 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.

Sous un aspect de la présente invention, l'ASA qui a un poids moléculaire moyen d'environ 1000 à environ 1 000 000 contient au moins un groupe fonctionnel améliorant la distribution et au moins un groupe organique améliorant la rétention, ledit agent contenant lesdits groupes étant dépourvu ou sensiblement dépourvu de polycarboxylate polymère linéaire anionique synthétique hydrosoluble de métal alcalin ou d'ammonium ayant un poids moléculaire d'environ 1000 à environ 1 000 000.

Dans la présente invention, une composition à usage buccal préférée est un dentifrice contenant environ 0,3 % en poids de l'agent antibactérien (par exemple le Triclosan) et environ 1,5 à 2 % en poids du polycarboxylate servant d'ASA.

Sans vouloir être tenu à une théorie, on considère que l'ASA, en particulier un ASA polymère, est généralement 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 de la bouche au niveau ou à proximité de la lisière gingivale.

Selon la présente invention, le véhicule acceptable en usage buccal est efficace pour permettre à l'agent antibactérien non cationique sensiblement insoluble dans l'eau de se dissoudre dans la salive en une quantité efficace contre la plaque dentaire.

Dans la préparation à usage buccal, un véhicule acceptable en usage buccal comprend une phase aqueuse en présence d'un agent humectant. Dans un dentifrice en gel, contenant typiquement environ 5 à 30 % en poids d'un agent de polissage siliceux, l'eau est habituellement présente en une quantité d'au moins environ 3 % en poids, généralement d'environ 3 à 35 %, et l'humectant, de préférence le glycérol et/ou le

sorbitol, constitue généralement au total environ 6,5 à 75 % ou 80 % en poids de la composition de gel dentifrice à usage buccal. Le sorbitol dont il est question ici désigne le produit généralement disponible dans le commerce en solutions aqueuses à 70 %.

Lorsque la quantité d'agent antibactérien est d'environ 0,25 à 0,35 % en poids, les dentifrices en gel ne nécessitent pas d'autre ingrédient dans le véhicule à usage buccal pour solubiliser l'agent antibactérien, bien que la présence d'un tel agent solubilisant soit facultative. Lorsque la quantité d'agent antibactérien est inférieure à environ 0,25 % en poids, par exemple d'environ 0,01 à environ 0,25 % en poids, l'agent solubilisant doit donc être présent pour assurer une solubilisation suffisante dans la salive pour produire l'activité antiplaque. Lorsque la quantité d'agent antibactérien est supérieure à environ 0,35 % en poids, par exemple d'environ 0,35 à environ 0,5 % ou plus, par exemple de 5 %, l'agent solubilisant doit par conséquent être présent car, sinon, une partie importante de l'agent antibactérien resterait insoluble.

Lorsque la composition à usage buccal est un dentifrice contenant environ 30 à 75 % en poids d'un agent de polissage acceptable pour les dents, la présence d'un tel agent solubilisant est également facultative.

Lorsque la composition à usage buccal est un bain de bouche ou un dentifrice liquide, le véhicule à usage buccal contient l'un au moins d'un agent tensioactif, d'une essence aromatisante ou d'un alcool non toxique, chacun aidant à dissoudre l'agent antibactérien et, ici encore, la présence de l'agent solubilisant est facultative.

Lorsqu'un agent solubilisant est présent dans les compositions à usage buccal de la présente inven-

tion, sa quantité est généralement d'environ 0,5 à 20 % en poids, une quantité aussi faible qu'environ 0,5 % en poids étant suffisante lorsque l'agent antibactérien non cationique sensiblement insoluble dans l'eau est
5 présent en faible quantité, à savoir d'environ 0,3 % en poids. Lorsque l'agent antibactérien est présent en des quantités supérieures comme d'au moins environ 0,5 % en poids et, en particulier, lorsqu'un agent de polissage siliceux est également présent en une quantité d'environ
10 5 à 30 % en poids, il est souhaitable qu'il y ait au moins environ 5 % en poids, et jusqu'à 20 % en poids ou plus, de l'agent solubilisant. Il est à remarquer que le dentifrice peut avoir tendance à se séparer en des parties liquide et solide lorsqu'il y a plus d'environ
15 5 % en poids de l'agent solubilisant.

L'agent qui est facultativement présent pour solubiliser l'agent antibactérien dans la salive peut être incorporé au véhicule eau-humectant. Ces agents solubilisants comprennent des humectants du type polyol
20 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 dans une configuration de chaîne
25 droite, telles que l'huile d'olive, l'huile de ricin et la vaseline, et des esters tels que l'acétate d'amylole, l'acétate d'éthyle et le benzoate de benzyle. Comme on l'emploie ici, le terme "propylène-glycol" inclut le 1,2-propylène-glycol et le 1,3-propylène-glycol. Des
30 quantités importantes de polyéthylène-glycol, en particulier d'un poids moléculaire égal ou supérieur à 600, sont à éviter car le polyéthylène-glycol inhibe fortement l'activité antibactérienne de l'agent antibactérien non cationique. Par exemple, le polyéthylène-glycol (PEG)
35 600, lorsqu'il est présent avec du

Triclosan en un rapport en poids Triclosan: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.

5 Sous certains aspects de la présente invention, la composition dentifrice à usage buccal peut avoir sensiblement la nature d'un gel, s'agissant par exemple d'un gel dentifrice. Ces préparations en gel à
10 polissage dentaire. Des matières de polissage préférées comprennent une silice cristalline ayant une dimension granulométrique limitée à un maximum d'environ 5 micromètres, une dimension granulométrique moyenne limitée à un maximum d'environ 1,1 micromètre et une surface
15 spécifique limitée à un maximum d'environ 50 000 cm²/g, un gel de silice ou une silice colloïdale, et un aluminosilicate amorphe complexe de métal alcalin.

 Lorsqu'on utilise des gels visuellement transparents ou opacifiés, une silice colloïdale telle
20 que celles vendues sous la marque commerciale SYLOID, comme Syloid 72 et Syloid 74, ou sous la marque commerciale SANTOCEL, comme Santocel 100, ou des complexes aluminosilicatés de métaux alcalins (c'est-à-dire de la silice contenant de l'alumine combinée dans sa matrice)
25 sont particulièrement utiles comme agents de polissage car ils sont compatibles avec la texture d'un gel et leur indice de réfraction est proche de l'indice de réfraction des systèmes agent gélifiant-liquide (comprenant de l'eau et/ou un humectant) couramment
30 utilisés dans les dentifrices.

 La matière de polissage est généralement présente dans les compositions de dentifrice à usage buccal, telles que des compositions de pâte ou gel dentifrice, en des concentrations pondérales d'environ
35 5 % à environ 30 %.

Sous l'aspect de la présente invention dans lequel la préparation à usage buccal est un dentifrice, cette préparation contient un véhicule acceptable en usage buccal comprenant une phase aqueuse avec un humectant qui est de préférence le glycérol et/ou le sorbitol, dans lequel l'eau est généralement présente en une quantité d'environ 15 à 35 % ou 40 % en poids et le glycérol et/ou le sorbitol constituent généralement au total environ 20 à 75 % en poids, et plus typiquement 25 à 60 %, de la préparation dentifrice à usage buccal. La mention du sorbitol désigne ici encore le produit généralement disponible dans le commerce en solutions aqueuses à 70 %.

Dans la présente invention, la composition dentifrice à usage buccal peut être de nature sensiblement pâteuse, s'agissant par exemple d'une pâte dentifrice (crème dentaire), bien que si l'on utilise un agent de polissage siliceux (ce qui n'est généralement pas le cas puisque cette matière n'est habituellement pas utilisée en une quantité supérieure à environ 30 % en poids), elle puisse avoir la nature d'un gel. Le véhicule de la composition dentifrice à usage buccal contient une matière de polissage acceptable pour les dents. Des exemples de matières de polissage sont les variétés insolubles dans l'eau de métaphosphate de sodium et de métaphosphate de potassium, le phosphate tricalcique, le phosphate dicalcique dihydraté, le phosphate dicalcique anhydre, le carbonate de calcium, le silicate d'aluminium, l'alumine hydratée, la silice, la bentonite et leurs mélanges entre eux ou avec des matières de polissage dures telles que l'alumine calcinée et le silicate de zirconium, une matière contenant les résines thermodurcissables particulières décrites dans le brevet des E.U.A. N° 3 070 510, telles que des résines mélamine-phénol et urée-formaldéhyde, et des

polyépoxydes et polyesters réticulés. Les matières de polissage préférées comprennent les métaphosphates de sodium insolubles, le phosphate dicalcique et l'alumine hydratée.

5 Un grand nombre des matières de polissage dites "insolubles dans l'eau" sont de caractère anionique et renferment également de petites quantités de matière soluble. Ainsi, un métaphosphate de sodium insoluble peut être préparé par toute méthode appropriée comme expliqué, par exemple, dans l'ouvrage
10 "Dictionary of Applied Chemistry" de Thorpe, Volume 9, 4ème édition, pages 510-511. Les formes de métaphosphate de sodium insoluble connues en tant que sel de Madrell et sel de Kurrol sont d'autres exemples de
15 matières qui conviennent. Ces métaphosphates salins ne manifestent qu'une infime solubilité dans l'eau et sont par conséquent couramment appelés des métaphosphates insolubles (MPI). On y rencontre, comme impuretés, une proportion mineure de matières phosphatées solubles,
20 ordinairement de quelques pour cent, par exemple 4 % en poids tout au plus. La quantité de matières phosphatées solubles, qui sont supposées inclure un trimétaphosphate de sodium soluble dans le cas d'un métaphosphate insoluble, peut être éventuellement réduite ou éliminée par lavage à l'eau. Le métaphosphate insoluble de
25 métal alcalin est typiquement utilisé sous forme d'une poudre dont la dimension granulométrique est telle qu'un maximum de 1 % de la matière soit plus grosse que 37 micromètres.

30 L'alumine hydratée est un exemple de matière de polissage de nature essentiellement non ionique. En général, sa dimension granulométrique est petite, c'est-à-dire qu'au moins environ 85 % des particules mesurent moins de 20 micromètres, et elle est classée en tant
35 que gibbsite (alpha-alumine trihydratée) et normalement

représentée chimiquement par $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ou $\text{Al}(\text{OH})_3$. La dimension granulométrique moyenne de la gibbsite est généralement d'environ 6 à 9 micromètres. Une qualité typique présente la distribution granulométrique suivante :

	<u>Micromètres</u>	<u>Pour cent</u>
	<30	94-99
	<20	85-73
	<10	56-67
10 .	< 5	28-40

La matière de polissage est généralement présente dans les compositions en gel ou en pâte ou crème en des concentrations pondérales d'environ 30 % à environ 75 %.

Les pâtes, crèmes et gels dentifrices contiennent typiquement un agent gélifiant ou épaississant naturel ou synthétique en des proportions d'environ 0,1 à environ 10 %, de préférence d'environ 0,5 à environ 5 %. Un épaississant approprié est une argile colloïdale synthétique formée par un silicate complexe de métaux alcalins et de magnésium, disponible par exemple sous la désignation Laponite (par exemple CP, SP, 2002, D), ces produits étant commercialisés par Laporte Industries Limited. L'analyse de la Laponite D indique, approximativement, en poids, 58,00 % de SiO_2 , 25,40 % de MgO , 3,05 % de Na_2O , 0,98 % de Li_2O , de l'eau et des traces de métaux. Sa densité réelle est de 2,53 et sa masse volumique apparente (à 8 % d'humidité) de 1,0 g/ml.

D'autres épaississants ou agents gélifiants appropriés comprennent la mousse d'Irlande, la iota-carraghénine, la gomme adragante, l'amidon, la polyvinylpyrrolidone, l'hydroxyéthylpropylcellulose, l'hydroxybutylméthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose (disponible par

exemple sous la désignation Natrosol), la carboxy-
méthylcellulose sodique et, en particulier lorsqu'un
agent de polissage siliceux est présent, une silice
colloïdale telle que les silices finement broyées
5 disponibles sous les désignations Syloid 244 et
Syloident 15.

Sous l'aspect de la présente invention dans
lequel la composition à usage buccal est un bain de
bouche ou un dentifrice liquide, de nature sensiblement
10 liquide, le véhicule est typiquement un mélange eau-
alcool, notamment dans un bain de bouche. Généralement,
le rapport en poids de l'eau à l'alcool se situe dans
l'intervalle d'environ 1:1 à environ 20:1, de préfé-
rence d'environ 3:1 à 10:1, et mieux encore d'environ
15 4:1 à environ 6:1. La quantité totale de mélange eau-
alcool dans ce type de préparation est généralement
comprise dans l'intervalle d'environ 70 à environ 99,9%
en poids. L'alcool est un alcool non toxique tel que
l'éthanol ou l'isopropanol. Un humectant tel que le
20 glycérol ou le sorbitol peut être présent en une quan-
tité d'environ 10 à 30 % en poids. Les dentifrices
liquides contiennent généralement environ 50 à 85 %
d'eau, ils peuvent contenir environ 0,5 à 20 % en poids
d'alcool non toxique et peuvent également contenir
25 environ 10 à 40 % en poids d'un humectant tel que le
glycérol et/ou le sorbitol. La mention faite ici au
sorbitol désigne le produit qui est généralement dispo-
nible dans le commerce en solutions aqueuses à 70 %.
L'éthanol est l'alcool non toxique préféré. On pense
30 que l'alcool facilite la dissolution de l'agent anti-
bactérien non cationique insoluble dans l'eau et l'on
pense également qu'une essence aromatisante agit de la
même façon.

Comme indiqué, l'agent antibactérien non
35 cationique est sensiblement insoluble dans l'eau.

Cependant, dans la présente invention, on pense qu'avec l'ASA, tel qu'un polycarboxylate, qui est présent dans le bain de bouche ou le dentifrice liquide, un agent tensio-actif organique, une essence aromatisante ou un alcool non toxique facilitent la dissolution de l'agent antibactérien en l'aidant à atteindre les tissus buccaux mous au niveau ou à proximité des gencives ainsi que les surfaces dentaires. Des agents tensio-actifs organiques et/ou des essences aromatisantes qui peuvent également faciliter la dissolution des agents antibactériens sont des ingrédients facultatifs des compositions dentifrices à usage buccal.

Des agents tensio-actifs organiques sont également utilisés dans les compositions de la présente invention pour produire 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 présentes compositions plus acceptables au 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. Des exemples de surfactifs anioniques appropriés sont les sels hydro-solubles de monosulfates de monoglycérides d'acides gras supérieurs, tels que le sel de sodium du monoglycéride monosulfaté d'acides gras d'huile de coprah hydrogénée, des alkylsulfates supérieurs tels que le laurylsulfate de sodium, des alkylarylsulfonates tels que le dodécylbenzène-sulfonate de sodium, les alkylsulfoacétates supérieurs, les esters d'acides gras supérieurs de 1,2-dihydroxypropane-sulfonates, et les acylamides aliphatiques supérieurs sensiblement saturés formés avec des acides aminocarboxyliques aliphatiques

inférieurs, tels que ceux dont les radicaux acide gras, alkyle ou acyle comptent 12 à 16 atomes de carbone, etc. Des exemples des amides mentionnés en dernier lieu sont la N-lauroylsarcosine, et les sels de sodium, de potassium et d'éthanolamine de N-lauroyl-, N-myristoyl- ou N-palmitoyl-sarcosine qui doivent être sensiblement exempts de savon ou de dérivés similaires d'acides gras supérieurs. L'utilisation de ces sarcosinates dans les compositions à usage buccal de la présente invention est particulièrement avantageuse car ces substances exercent un effet marqué et prolongé d'inhibition de la formation d'acides par décomposition d'hydrates de carbone dans la cavité buccale, et exercent de plus une certaine réduction de la solubilité de l'émail dentaire dans les solutions acides. Des exemples de surfactifs non ioniques hydrosolubles sont des produits de condensation de l'oxyde d'éthylène avec divers composés à hydrogène labile réactifs avec l'oxyde d'éthylène qui possèdent de longues chaînes hydrophobes (par exemple des chaînes aliphatiques d'environ 12 à 20 atomes de carbone), ces produits de condensation ("éthoxamères") contenant des fragments polyoxyéthylène hydrophiles, par exemple les produits de condensation de poly(oxyde d'éthylène) avec des acides gras, des alcools gras, des amides gras, des polyalcools (par exemple le monostéarate de sorbitanne) et le poly(oxyde de propylène) (par exemple les produits de la série Pluronic).

L'agent tensio-actif est généralement présent en une quantité d'environ 0,5 à 5 % en poids, de préférence d'environ 1 à 2,5 % en poids.

Lorsque la composition à usage buccal est un dentifrice liquide, l'épaissant ou agent gélifiant naturel ou synthétique tel que décrit est généralement présent en des proportions d'environ 0,1 à environ 10%, de préférence d'environ 0,5 à environ 5 %.

En général, les dentifrices liquides ne contiennent pas d'agent de polissage. Cependant, comme décrit dans le brevet des E.U.A. N° 3 506 757, on peut utiliser environ 0,3 à 2,0 % en poids d'un polysaccharide ayant un poids moléculaire élevé supérieur à 1 000 000, contenant des fragments de mannose, glucose, glucuronate de potassium et acétyle dans le rapport approximatif de 2:1:1:1, à titre d'agent suspendant et épaississant, dans un dentifrice qui peut alors contenir également environ 10 à 20 % d'une matière de polissage telle que l'alumine hydratée, le phosphate dicalcique dihydraté, le pyrophosphate de calcium, un métaphosphate de sodium insoluble, le phosphate dicalcique anhydre, le carbonate de calcium, le carbonate de magnésium, l'oxyde de magnésium, la silice, leurs mélanges, etc.

Sans vouloir être tenu à une théorie quelconque concernant la manière dont les avantages de la présente invention sont obtenus, on pense qu'un véhicule aqueux humectant est normalement solubilisé dans les micelles de surfactif dans la phase mobile (c'est-à-dire n'incluant pas l'agent gélifiant et l'agent de polissage s'ils sont présents dans une formule de dentifrice). La solution de phase mobile du dentifrice peut, à l'emploi, être diluée par la salive, ce qui provoque la précipitation du Triclosan. Ainsi, on constate que même en l'absence d'un agent de solubilisation spécial pour le Triclosan, lorsque la quantité de Triclosan est d'environ 0,25 à 0,35 % en poids et qu'un ASA tel que le polycarboxylate est présent, il y a suffisamment de Triclosan pour exercer un excellent effet antiplaque sur les tissus mous au niveau de la lisière gingivale. Des observations similaires s'appliquent aux autres agents antibactériens non cationiques insolubles dans l'eau décrits ici.

La composition dentifrice à usage buccal peut également contenir une source d'ions fluorure ou de composant donneur de fluor comme agent anticarie en une quantité suffisante pour fournir environ 25×10^{-4} % à 5000×10^{-4} % d'ions fluorure. Ces composés peuvent être légèrement solubles dans l'eau ou peuvent être totalement solubles dans l'eau. Ils sont caractérisés par leur faculté de libérer des ions fluorure dans l'eau et par leur quasi-absence de réaction indésirable avec les autres composés contenus dans la composition à usage buccal. Parmi ces substances, on compte des fluorures salins minéraux, tels que des sels solubles de métaux alcalins et de métaux alcalino-terreux, comme par exemple le fluorure de sodium, le fluorure de potassium, le fluorure d'ammonium, le fluorure de calcium, un fluorure de cuivre tel que le fluorure cuivreux, le fluorure de zinc, le fluorure de baryum, le fluorosilicate de sodium, le fluorosilicate d'ammonium, le fluorozirconate de sodium, le fluorozirconate d'ammonium, le monofluorophosphate de sodium, les mono- et difluorophosphates d'aluminium, et le pyrophosphate de sodium et de calcium. On préfère les fluorures de métaux alcalins et d'étain, tels que les fluorures sodique et stanneux, le monofluorophosphate de sodium (MFP) et leurs mélanges.

La quantité de composé fournissant du fluor dépend dans une certaine mesure du type de composé, de sa solubilité et du type de préparation à usage buccal, mais ce doit être une quantité non toxique, généralement d'environ 0,0005 à environ 3,0 % dans la préparation. Dans une préparation de dentifrice, par exemple un gel dentaire, on considère comme satisfaisante une quantité d'un tel composé qui libère un maximum d'environ 5000×10^{-4} % en poids d'ions F, par rapport au poids de la préparation. Toute proportion moindre de ce

composé peut être utilisée, mais il est préférable d'en employer suffisamment pour libérer environ 300 à 2000 x 10⁻⁴ % et mieux encore environ 800 à environ 1500 x 10⁻⁴ % d'ions fluorure.

5 Dans le cas des fluorures de métaux alcalins, ce composant est typiquement présent en une quantité limitée à environ 2 % en poids, par rapport au poids de la préparation, et de préférence dans l'intervalle d'environ 0,05 % à 1 %. Dans le cas du monofluorophosphate de sodium, ce composé peut être présent en une
10 quantité d'environ 0,1 à 3 %, plus couramment d'environ 0,76 %.

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

 Diverses autres substances peuvent être
25 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
30 mélanges. Ces adjuvants, s'ils sont présents, sont incorporés dans les préparations en des quantités qui ne nuisent sensiblement pas aux propriétés et caractéristiques désirées. Il faut éviter d'importantes proportions de sels et substances, généralement solubles,
35 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. Des exemples
5 de constituants aromatisants appropriés sont des huiles essentielles aromatisantes, par exemple les essences de menthe verte, menthe poivrée, wintergreen, sassafras, girofle, sauge, eucalyptus, marjolaine, cannelle, citron et orange, et le salicylate de méthyle. Des
10 agents édulcorants appropriés comprennent le saccharose, le lactose, le maltose, le xylitol, le cyclamate de sodium, la périllartine, AMP (ester méthylique d'aspartyl-phényl-alanine), la saccharine, etc. Les agents aromatisants et édulcorants peuvent convenable-
15 ment constituer ensemble environ 0,1 % à 5 % ou plus de la préparation. En outre, de même que l'agent tensio-actif, l'essence aromatisante est supposée faciliter la dissolution de l'agent antibactérien, en la présence ou même en l'absence d'agent tensio-actif.

20 Dans l'application pratique préférée de la présente invention, une composition à usage buccal selon l'invention est de préférence appliquée à intervalles réguliers sur l'émail dentaire et les tissus mous de la cavité buccale, en particulier au niveau ou
25 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 ou 10, généralement d'environ 5,5 à environ 8, de préférence d'environ 6 à 8 et, au mieux, d'environ
30 6,5 à environ 7,5, pendant au moins 2 à 8 semaines ou davantage, voire à vie. Même à des pH inférieurs à 5, l'émail n'est pas décalcifié ni autrement endommagé. Le pH peut être ajusté avec un acide (par exemple l'acide citrique ou l'acide benzoïque) ou une base (par
35 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.).

Les compositions de la présente invention peuvent être incorporées 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 d'autres édulcorants ou des hydrates de carbone tels que le glucose, le sorbitol, etc.

Les exemples suivants illustrent davantage la nature de la présente invention sans toutefois la limiter. Toutes les quantités et proportions qui y sont mentionnées sont exprimées en poids sauf spécification contraire.

20

EXEMPLE 1

On prépare le dentifrice suivant :

		<u>Parties</u>	
		<u>A</u>	<u>B</u>
	Glycérol	10,00	-
25	Propylène-glycol	-	10,00
	Sorbitol (70 %)	25,00	25,00
	Iota-carraghénine	0,60	0,60
	Gantrez S-97	2,00	2,00
	Saccharinate de sodium	0,40	0,40
30	Fluorure de sodium	0,243	0,243
	Hydroxyde de sodium (50 %)	1,00	1,00
	Oxyde de titane	0,50	0,50
	Agent de polissage (silice) (Zeodent 113)	20,00	20,00
35	Epaississant (silice) (Sylox 15)	5,50	5,50
	Laurylsulfate de sodium	2,00	2,00

Eau	31,507	31,507
Triclosan	0,30	0,30
Essence aromatisante	0,95	0,95

Le dentifrice A ci-dessus distribue le Triclosan aux dents et aux tissus gingivaux mous essentiellement aussi efficacement que le dentifrice B contenant un agent spécial de solubilisation du Triclosan. En d'autres termes, pour que le dentifrice de la présente invention soit efficace, aucun agent de solubilisation spécial n'est nécessaire. De plus, un dentifrice correspondant d'où le polycarboxylate Gantrez est absent distribue le Triclosan sensiblement moins bien.

Dans l'exemple ci-dessus, on peut également obtenir de meilleurs résultats en remplaçant le Triclosan par d'autres agents antibactériens décrits ici tel qu'un phénol, le thymol, l'eugénol et le 2,2'-méthylène-bis(4-chloro-6-bromophénol) et/ou en remplaçant Gantrez par d'autres ASA tels qu'un copolymère 1:1 d'anhydride maléique et d'acrylate d'éthyle, un oligomère sulfoacrylique, l'un des produits de la série Carbopol (par exemple 934) et des polymères d'acides alpha- ou bêta-styrène-phosphoniques monomères et des copolymères de ces monomères entre eux ou avec d'autres monomères éthyléniquement insaturés polymérisables tels que l'acide vinylphosphonique.

EXEMPLE 2

On soumet les solutions de dentifrice en phase liquide suivantes à des essais pour déterminer la fixation et la rétention de Triclosan sur des disques de HA enduits de salive, en suivant les modes opératoires décrits dans l'Exemple 3, ce qui donne les résultats indiqués :

	<u>Ingrédients</u>	<u>PARTIES</u>			
		<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>
	Sorbitol (solution à 70 %)	30,0	30,0	30,0	30,0
	Glycérol	9,5	9,5	9,5	9,5
5	Propylène-glycol	0,5	0,5	0,5	0,5
	Laurylsulfate de sodium	20,0	20,0	20,0	20,0
	NaF	0,243	0,243	0,243	0,243
	Essence aromatisante	0,95	0,95	0,95	0,95
	Triclosan	0,3	0,3	0,3	0,3
10	Eau	56,507	54,507	54,507	54,507
	Poly(acide bêta-styrène-phosphonique)		2,0		
	Poly(acide alpha-styrène-phosphonique)			2,0	
15	Alcool polyvinylique	_____	_____	_____	<u>2,0</u>
	Ajusté à pH 6,5 avec NaOH				
	Fixation de Triclosan en microgrammes sur les <u>disques HA</u> enduits de salive	31,0	174,0	86,0	36,0
20	Rétention de Triclosan sur les disques de HA enduits de salive après :				
	Initial		183,0		
	30 minutes		136,0		
25	1 heure		105,0		
	3 heures		83,0		

Les résultats ci-dessus montrent que la solution (D) contenant de l'alcool polyvinylique, et non un ASA ci-dessous, produit une fixation de Triclosan de seulement 36,0, tout à fait similaire à la fixation de 31,0 produite par la solution témoin (A) sans additif. Par contre, la solution (C) contenant un poly(acide alpha-styrène-phosphonique) produit une fixation de 86,0, plus de deux fois celle des solutions (A) et (D), et la solution (B) contenant du poly(acide bêta-styrène-phosphonique) produit une fixation égale à

environ 5 fois celle des solutions (A) et (D), ce qui tend à démontrer en outre que la substitution vicinale du groupe améliorant la distribution donne des résultats supérieurs. Les résultats ci-dessus mettent également en évidence la rétention étonnamment bonne dans le temps du Triclosan sur les disques de HA obtenue avec la solution (B) contenant l'acide poly(bêta-styrène-phosphonique) (poids moléculaire d'environ 3000 à 10 000).

10

EXEMPLE 3

L'effet du polycarboxylate linéaire anionique synthétique sur la fixation, la rétention et la libération de l'agent antibactérien non cationique insoluble dans l'eau sur et à partir des surfaces dentaires est évalué "in vitro" sur un disque d'hydroxyapatite enduit de salive et sur des cellules épithéliales exfoliées de la cavité buccale. Les évaluations "in vitro" peuvent être mises en corrélation avec la distribution et la rétention "in vivo" sur les surfaces de la cavité buccale.

20

Pour l'essai de distribution de l'agent antibactérien sur un disque d'hydroxyapatite enduit de salive, on lave abondamment à l'eau distillée de l'hydroxyapatite (HA) fournie par Monsanto Co., la recueille par filtration sous vide et la met à sécher durant une nuit à 37°C. On broie en poudre la HA séchée à l'aide d'un mortier et d'un pilon. On place 150,00 mg de HA dans la cavité d'une matrice à pastille de KBr (Barnes Analytical, Stanford, CT.) et l'on comprime pendant 6 minutes sous une pression de 4540 kg dans une presse de laboratoire de Carver. Les disques de 13 mm résultants sont frittés pendant 4 heures à 800°C dans un four Thermolyne. On recueille de la salive entière produite par stimulation au parafilm dans un béccher en verre refroidi à la glace. On clarifie la

25

30

35

salive par centrifugation à 15 000 x g pendant 15 minutes à 4°C. On effectue une stérilisation de la salive clarifiée, sous agitation à 4°C, par irradiation de l'échantillon avec une lampe UV pendant 1,0 heure.

5 On hydrate chaque disque fritté avec de l'eau stérile dans un tube à essai en polyéthylène. On retire ensuite l'eau et la remplace par 2,00 ml de salive. Une pellicule de salive est formée par incubation du disque pendant une nuit à 37°C dans un bain-marie sous
10 agitation continue par secousses. Après ce traitement, on retire la salive et traite les disques avec 1,00 ml d'une solution contenant la solution en phase liquide de dentifrice contenant l'agent antibactérien (Triclosan) et les met à incuber à 37°C dans le bain-marie
15 sous agitation continue par secousses. Au bout de 30 minutes, on transfère le disque dans un nouveau tube et l'on ajoute 5,00 ml d'eau, puis on secoue doucement le disque avec un appareil Vortex. On transfère ensuite le
20 disque dans un nouveau tube et répète deux fois l'opération de lavage. Enfin, on transfère le disque avec précaution dans un nouveau tube pour éviter un transfert simultané de tout liquide avec le disque. Ensuite, on ajoute 1,00 ml de méthanol au disque et l'on secoue énergiquement avec un appareil Vortex. On laisse
25 l'échantillon à la température ambiante pendant 30 minutes pour extraire le Triclosan adsorbé en le faisant passer dans le méthanol. On retire ensuite le méthanol par aspiration et le clarifie par centrifugation dans un appareil Beckman Microfuge 11 à 10 000
30 tr/min pendant 5 minutes. Après ce traitement, on transvase le méthanol dans des flacons de CLHP (chromatographie en phase liquide à haute performance) pour le dosage de l'agent antibactérien. Des échantillons en triple exemplaire sont utilisés dans toutes les expériences.
35

Pour l'essai de rétention de l'agent antibactérien sur un disque de HA enduit de salive, on traite un disque de HA enduit de salive avec des suspensions de dentifrice comme décrit ci-dessus. Après incubation pendant 30 minutes à 37°C, on retire le disque de HA de la suspension de dentifrice, le lave deux fois à l'eau, puis le remet à incuber avec de la salive entière humaine produite par stimulation au parafilm, ayant été clarifiée par centrifugation. Après incubation à 37°C sous agitation constante par secousses pendant diverses périodes de temps, on retire le disque de HA de la salive et l'on détermine la quantité d'agent antibactérien (Triclosan) retenue sur le disque et libérée dans la salive par une méthode analytique utilisant la CLHP.

Pour l'essai de distribution de l'agent antibactérien sur les cellules épithéliales de la cavité buccale, on mesure la distribution afin de déterminer l'effet du copolymère éther de méthyle et de vinyle/-anhydride maléique sur la distribution de l'agent antibactérien (Triclosan) aux tissus mous de la cavité buccale à partir d'un produit dentifrice. On recueille des cellules épithéliales de la cavité buccale à l'aide d'un bâtonnet applicateur en bois en frottant doucement la muqueuse buccale. On met les cellules en suspension dans un tampon de Sels de Salive au Repos (SSR) (NaCl 50nM, CaCl₂ 1,1nM et KH₂PO₄ 0,6nM, pH 7,0) à raison de 5-6 x 10⁵ cellules/ml en utilisant un hématiomètre pour dénombrer les cellules et les maintient dans la glace jusqu'à l'emploi. On ajoute 0,5 ml de suspension cellulaire, préalablement incubée à 37°C dans un bain-marie, à 0,5 ml de la solution d'agent antibactérien à l'essai et l'on met à incuber à 37°C. On dilue au moins au dixième la solution d'agent antibactérien dans le mélange en incubation afin d'abaisser la concentration de surfactif et d'empêcher une destruction des mem-

branes cellulaires par le surfactif. Au bout de 30 minutes d'incubation, on récolte les cellules par centrifugation dans un appareil Beckman Microfuge 11 à 5000 tr/min pendant 5 minutes. On lave 3 fois au tampon SSR
 5 les cellules recueillies sous forme du culot et les traite avec 1,5 ml de méthanol. On mélange énergiquement l'échantillon et l'analyse par la méthode de CLHP pour déterminer sa teneur en agent antibactérien.

On prépare des dentifrices ayant les formules
 10 suivantes :

		<u>Parties</u>	
		<u>A</u>	<u>B</u>
	Propylène-glycol (1,2)	10,00	10,00
	Iota-carraghénine	0,75	0,75
15	Gantrez S-97	-	2,00
	Bioxyde de titane	0,50	0,50
	Sorbitol (70 %)	30,0	30,0
	Fluorure de sodium	0,332	0,332
	Saccharinate de sodium	0,40	0,40
20	Epaississant (silice) (Syloident 15)	3,00	3,00
	Agent de polissage (silice) (Zeodent 113)	20,00	20,00
	Triclosan	0,20	0,20
25	Laurylsulfate de sodium	2,00	2,00
	Essence aromatisante	0,95	0,95
	Alcool éthylique	1,00	1,00
	Eau, q.s. pour	100,00	100,00

Le Tableau 1 ci-dessous montre la fixation de
 30 Triclosan sur le disque d'hydroxyapatite enduit de salive et sur les cellules épithéliales de la cavité buccale, avec et sans le polycarboxylate polymère Gantrez S-97 :

TABLEAU 1

	<u>Dentifrice</u>	<u>Fixation de Triclosan en microgrammes sur le disque enduit de salive</u>	<u>En microgrammes x 10⁵ cellules épithéliales buccales</u>
5	A	25,0	38,0
	B	54,0	96,0

Ces résultats révèlent que le produit Gantrez (présent dans le Dentifrice B améliore fortement la distribution et la fixation de Triclosan sur le disque d'hydroxyapatite enduit de salive et sur les cellules épithéliales buccales exfoliées.

On obtient des résultats similaires lorsque les dentifrices contiennent 0,30 partie de Triclosan.

15 EXEMPLE 4

Dans des essais avec des disques d'hydroxyapatite enduits de salive et des cellules épithéliales buccales exfoliées différents de ceux présentés dans l'Exemple 3 ci-dessus, ledit Dentifrice B contenant 2,00 % de Gantrez S-97 et 0,20 % de Triclosan, 10,00 % de propylène-glycol et 2,00 % de laurylsulfate de sodium, et un dentifrice formulé de façon équivalente (B'), si ce n'est la présence de 0,30 % de Triclosan, sont comparés à un Dentifrice (C) du commerce contenant de l'alumine hydratée comme agent de polissage et (a) 0,2 % de Triclosan, (b) pas de Gantrez, (c) pas de propylène-glycol, (d) 0,5 % de citrate de zinc, (e) 2,5 % d'agents tensio-actifs, (f) du monofluorophosphate de sodium et de l'alumine hydratée comme agent de polissage, et à une formulation de Dentifrice (C') ci-dessous qui est similaire au dentifrice du commerce si ce n'est la présence de 0,30 % de Triclosan.

Dentifrice C'

	<u>%</u>
Sorbitol (70 %)	27,00
Carboxyméthylcellulose sodique	0,80
5 Monofluorophosphate de sodium	0,85
Citrate de zinc	0,50
Saccharinate de sodium	0,18
Eau	16,47
Alumine hydratée (agent de polissage)	50,00
10 Ethanol	0,20
Laurylsulfate de sodium	1,875
Dodécylbenzènesulfonate de sodium	0,625
Triclosan	0,30
Arôme	1,20

15 Etant donné que les Dentifrices C et C' contiennent au total 2,50 % d'agent tensio-actif, il y a davantage d'agent tensio-actif disponible pour dissoudre le Triclosan que dans les Dentifrices B et B' qui en contiennent 2,00 %. Cependant, le propylène-glycol

20 présent dans les Dentifrices B et B' contenant un agent de polissage siliceux (mais non dans les dentifrices C et C' contenant de l'alumine hydratée comme agent de polissage) assure une dissolution optimale du Triclosan.

25 L'avantage des Dentifrices B et B' (contenant du propylène-glycol et Gantrez) sur les Dentifrices C et C' quant à la fixation de Triclosan sur les disques d'hydroxyapatite enduits de salive et sur les cellules épithéliales buccales exfoliées apparaît sur le Tableau

30 2 ci-dessous :

TABLEAU 2

		<u>Distribution de Triclosan</u>	
		<u>au disque d'hydroxyapatite enduit de salive (microgrammes)</u>	<u>aux cellules épi- théliales buccales en microgrammes x 10⁶ cellules épithéliales</u>
5	Dentifrice B	41,1	101,6
	B'	77,4	142,0
	C	20,4	61,0
10	C'	42,6	100,0

D'autres expériences avec le Dentifrice B' (0,3 % de Triclosan ; Gantrez ; Propylène-glycol) dans une suspension à 50 % du dentifrice pour déterminer la rétention du Triclosan sur le disque d'hydroxyapatite enduit de salive pendant une certaine période de temps révèlent d'excellents taux de rétention du Triclosan comme le montre le Tableau 3 ci-dessous :

TABLEAU 3

		<u>Rétention de l'Adsorption de Triclosan à partir de la suspension de dentifrice</u>	
		<u>Temps (en minutes)</u>	<u>Rétention du Triclosan (microgrammes/disque)</u>
		0	70
		30	60
20		60	70
		120	65
		180	57
		240	59

Ces résultats montrent que les dentifrices contenant le Triclosan, Gantrez et le propylène-glycol peuvent assurer de meilleures distribution et rétention du Triclosan sur les surfaces dentaires et les surfaces des tissus mous de la cavité buccale, en assurant ainsi de meilleurs effets antiplaque et antibactériens.

EXEMPLE 5

A titre de comparaison, on prépare les formules a et b ci-dessous :

		<u>Dentifrice</u>	
		<u>a</u>	<u>b</u>
		%	
5	Glycérol	10,00	-
	Propylène-glycol	-	10,00
	Iota-carraghénine	0,60	0,60
10	Sorbitol (70 %)	25,00	25,00
	Saccharinate de sodium	0,40	0,40
	Fluorure de sodium	0,243	0,243
	Bioxyde de titane	0,50	0,50
	Gantrez S-97	2,00	2,00
15	Eau	29,157	29,157
	NaOH (50 %)	2,00	2,00
	Agent de polissage (silice) (Zeodent 113)	20,00	20,00
	Epaississant (silice) (Sylodent 15)	5,50	5,50
20	Arôme	1,10	1,10
	Triclosan	0,50	0,50
	Laurylsulfate de sodium	2,00	2,00
	Ethanol	1,00	1,00

25 La Formule a est un dentifrice contenant un polycarboxylate Gantrez avec 0,5 % de Triclosan comme agent antibactérien antiplaque et ne contenant pas d'agent solubilisant. La Formule b contient du propylène-glycol comme agent solubilisant.

30 La Formule a présente une mauvaise distribution du Triclosan sur les cellules épithéliales buccales, tandis que la Formule b est nettement efficace.

Les résultats ci-dessus montrent l'excellente distribution du dentifrice au Triclosan.

EXEMPLE 6

Une étude "à domicile" est conduite sur un groupe de volontaires pour évaluer les effets de dentifrices particuliers sur une nouvelle croissance de plaque dentaire selon la méthode décrite par Addy, Wilis et Moran, J. Clin. Perio. 1983, Vol. 10, pages 89-99. Les dentifrices testés incluent un témoin placebo ne contenant pas de Triclosan (i) et un dentifrice selon la présente invention contenant 0,3 % de Triclosan, 10 % de propylène-glycol (au lieu de 3 % de polyéthylène-glycol 600), 2 % de Gantrez S-97 et un humectant consistant en propylène-glycol et sorbitol (ii). Les formules des dentifrices sont les suivantes :

	Parties		
	(i)	(ii)	
	Placebo	Invention	
	%		
15			
	Polyéthylène-glycol 600	3,00	-
	Glycérol	25,00	-
20	Propylène-glycol	-	10,00
	Sorbitol (70 %)	41,617	25,00
	Carboxyméthylcellulose sodique	0,35	-
	Iota-carraghénine	-	0,60
25	Benzoate de sodium	0,50	-
	Saccharinate de sodium	0,20	0,40
	Fluorure de sodium	0,243	0,243
	Agent de polissage (silice) (Zeodent 113)	18,00	20,00
30	Epaississant (silice) (Sylox 15)	5,50	5,50
	Eau	3,00	28,757
	Gantrez S-97	-	2,00
	Triclosan	-	0,30
35	Bioxyde de titane	0,50	0,50
	Laurylsulfate de sodium	1,20	2,50
	Arôme	0,89	1,10

Alcool éthylique	1,00
Hydroxyde de sodium (50 %)	2,00

En ce qui concerne la réduction de la plaque dentaire, sur les dents des volontaires, comparative-
5 ment au placebo (i), l'invention (ii) produit une réduction importante de 20 %.

Etant donné que des quantités inférieures de propylène-glycol peuvent dissoudre la quantité de 0,3 % de Triclosan présente dans la pâte dentifrice (ii), on
10 prévoit des résultats similaires si la quantité de propylène-glycol est ramenée à 0,5 partie et la quantité de sorbitol est portée à 39,5 parties. De manière analogue, les autres agents solubilisants, à savoir le dipropylène-glycol, l'hexylène-glycol, le Méthylcellosolve,
15 l'Ethylcellosolve, l'huile d'olive, l'huile de ricin, la vaseline, l'acétate d'amyle, _____
_____ le tristéarate de glycéryle et le benzoate de benzyle, mis à la place du propylène-glycol, peuvent distribuer efficacement le Triclosan aux tissus mous de
20 la cavité buccale. De plus, on prévoit des résultats similaires si le propylène-glycol et les autres agents solubilisants sont omis de la pâte dentifrice (ii) contenant 0,3 % de Triclosan.

EXEMPLE 7

On prépare les dentifrices suivants de l'invention :

		<u>Parties</u>	
		<u>A</u>	<u>B</u>
5	Glycérol	-	20,00
	Propylène-glycol	10,00	0,50
	Sorbitol (70 %)	25,00	19,50
	Carboxyméthylcellulose sodique	-	1,10
	Iota-carraghénine	0,600	-
10	Saccharinate de sodium	0,40	0,30
	Fluorure de sodium	0,243	0,243
	Agent de polissage (silice) (Zeodent 113)	20,00	20,00
15	Agent épaississant (silice) (Sylox 15)	5,50	3,00
	Eau	28,757	15,307
	Gantrez S-97	2,00	2,00
	Triclosan	0,50	0,30
	Bioxyde de titane	0,50	0,50
20	Laurylsulfate de sodium	2,50	2,00
	Arôme	1,10	0,95
	Ethanol	1,00	-
	Hydroxyde de sodium (50 %)	2,00	1,6

25 Dans les exemples précédents, on peut également obtenir les meilleurs résultats en remplaçant le Triclosan par d'autres agents antibactériens décrits ici tels que le phénol, le thymol, l'eugénol et le 2,2-méthylène-bis(4-chloro-6-bromophénol) et/ou en remplaçant Gantrez par d'autres ASA tels qu'un copolymère à

30 1:1 d'anhydride maléique et d'acrylate d'éthyle, des oligomères sulfoacryliques, des produits Carbopol (par exemple 934), des polymères d'acide alpha- ou bêta-styrène-phosphonique monomère et des copolymères de ces acides styrène-phosphoniques monomères entre eux ou

35 avec d'autres monomères éthyléniquement insaturés polymérisables tels que l'acide vinylphosphonique.

EXEMPLE 8

On prépare le dentifrice suivant :

		<u>Parties</u>		
		<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
5	Alpha-alumine trihydratée	48,00	48,00	48,00
	Propylène-glycol	-	0,50	0,50
	Sorbitol (70 %)	21,70	21,70	21,70
	Gantrez S-97 (solution à 13 %)	15,00	15,00	-
	Gantrez S-97 (poudre)	-	-	2,00
10	Laurylsulfate de sodium	2,00	2,13	2,13
	Saccharinate de sodium	0,30	0,30	0,30
	Hydroxyde de sodium (50 %)	1,20	1,20	1,20
	Arôme	0,95	0,95	0,95
	Mousse d'Irlande	1,00	-	-
15	Carboxyméthylcellulose sodique	-	1,00	1,00
	Monofluorophosphate de sodium	0,76	0,76	0,76
	Bioxyde de titane	-	0,50	0,50
	Triclosan	0,30	0,30	0,30
	Eau, q.s. pour	100,00	100,00	100,00

20 Les dentifrices ci-dessus distribuent Triclosan aux dents et aux tissus mous des gencives de façon notablement plus efficace que les dentifrices correspondants ne contenant pas le polycarboxylate Gantrez.

EXEMPLE 9

25 On prépare les dentifrices suivants :

		<u>Parties</u>	
	Glycérol	22,00	10,00
	Sorbitol (70 %)	-	17,00
	Carboxyméthylcellulose sodique	1,00	1,00
30	Gantrez S-97	2,00	2,00
	Saccharinate de sodium	0,20	0,20
	Benzoate de sodium	0,50	0,50
	Monofluorophosphate de sodium	0,76	0,76
	Phosphate dicalcique dihydraté	48,76	48,76
35	Triclosan	0,30	0,30

Laurylsulfate de sodium	1,20	1,20
Arôme	0,89	0,89
Eau, q.s. pour	100,00	100,00

Les dentifrices ci-dessus distribuent Triclosan
 5 au disque d'hydroxyapatite enduit de salive plus effica-
 cement que les dentifrices correspondants ne contenant
 pas le polycarboxylate Gantrez.

EXEMPLE 10

On prépare le dentifrice antiplaque suivant :

10		<u>Parties</u>
	Glycérol	15,00
	Propylène-glycol	2,00
	Carboxyméthylcellulose sodique	1,50
	Eau	24,93
15	Copolymère éther de méthyle et de vinyle/anhydride maléique (solution à 42 %)	4,76
	Monofluorophosphate de sodium	0,76
	Saccharinate de sodium	0,30
20	Métaphosphate de sodium insoluble	47,00
	Bioxyde de titane	0,50
	Laurylsulfate de sodium	2,00
	Triclosan	0,30
	Arôme	0,95

25 Dans les exemples précédents, on peut également
 obtenir les meilleurs résultats en remplaçant le Tri-
 closan par du phénol, du 2,2'-méthylène-bis(4-chloro-
 6-bromophénol), de l'eugénol ou du thymol et/ou en rem-
 plaçant Gantrez par d'autres ASA tels que les produits
 30 Carbopol (par exemple 934) ou des polymères d'acide
 styrène-phosphonique ayant des poids moléculaires
 compris dans l'intervalle d'environ 3000 à 10 000, par
 exemple un poly(acide bêta-styrène-phosphonique), des
 copolymères d'acide vinyl-phosphonique et d'acide bêta-
 35 styrène-phosphonique, et un poly(acide alpha-styrène-

phosphonique), ou des oligomères sulfoacryliques, ou un copolymère à 1:1 d'anhydride maléique et d'acrylate d'éthyle.

EXEMPLE 11

5 Phases Mobiles de Dentifrice Contenant du Triclosan

<u>Composants</u>	Composition, % en poids	
	<u>A</u>	<u>B</u>
Sorbitol (70 %)	53,33	40,00
Eau	40,48	39,15
10 Gantrez S (15 %)	-----	13,33
NaOH (50 %)		1,33
Saccharine	0,40	0,40
Fluorure de sodium	0,32	0,32
Essence aromatisante	1,47	1,47
15 Laurylsulfate de sodium	3,33	3,33
Triclosan	0,67	0,67

La concentration des composants ci-dessus est un taux de dentifrice de 1,33 % pour refléter un taux de 25 % d'abrasif qui peut être nécessaire pour constituer un dentifrice complet.

On met à l'essai les phases mobiles ci-dessus des formulations de dentifrice indiquées pour déterminer la fixation de Triclosan sur des disques de HA enduits de salive. Les résultats sont présentés dans le Tableau ci-dessous.

TABLEAU

Fixation de Triclosan par des disques d'hydroxyapatite (HA) enduits de salive à partir de phases mobiles de dentifrice diluées et non diluées.

	<u>A</u>	<u>B</u>
30 Triclosan, %	0,67	0,67
Force ionique (M/L) (calculé)	0,375	-----
pH	8,7	7,6
35 Fixation de Triclosan (µg/disque)		
non dilué	55	122

Les résultats ci-dessus montrent une augmentation d'un facteur supérieur à 2 de la fixation de Triclosan obtenue avec la formulation B contenant Gantrez comparativement à la formulation A sans Gantrez.

EXEMPLE 12

Concentration et Fixation de Triclosan par HA à partir du surnageant de suspensions à 1:1 dentifrice/eau.

	Dentifrice contenant 0,5 % de Triclosan, 2,5 % de lauryl- sulfate de sodium	Triclosan ($\mu\text{g}/\text{ml}$) dans le surnageant de la suspension à 1:1	Fixation de Triclosan pg/disque
10	25 % de silice hydratée + 1,5 % de Gantrez S-97	1650	52
15	50 % d'alumine + 1,5 % de Gantrez S-97	1905	74

Les surnageants des suspensions dentifrice/eau à 1:1 des dentifrices ci-dessus sont mis à l'essai pour déterminer la concentration du Triclosan dans le surnageant et la fixation de Triclosan sur des disques de HA enduits de salive. Les résultats montrent que l'utilisation de 50 % d'alumine abrasive augmente sensiblement le Triclosan dans des conditions de faible dilution de 1:1 (de 1650 à 1905), ce qui se traduit par une augmentation importante de la fixation de Triclosan (de 52 à 74).

EXEMPLE 13

Les bains de bouche ci-dessous réduisent efficacement la plaque dentaire en augmentant la fixation et la rétention de Triclosan sur les surfaces de la cavité buccale.

	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>
	<u>Parties</u>	<u>Parties</u>	<u>Parties</u>	<u>Parties</u>	<u>Parties</u>
Gantrez S-97	0,24	0,25	0,25	0,25	0,25
Glycérol	15,00	10,00	15,00	10,00	15,00
5 Ethanol	-	-	12,50	12,50	-
Propylène-glycol	-	5,00	-	5,00	-
Pluronic F108 (copolymère séquencé 10 polyoxyéthylène/ polyoxopropylène)		2,00			
Laurylsulfate de sodium	-	-	0,20	0,20	0,20
Triclosan	0,10	0,10	0,06	0,06	0,03
15 Essence aromatisante	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
Eau, q.s. pour	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

EXEMPLE 14

20 Les dentifrices liquides suivants sont également efficaces pour réduire la plaque en augmentant la fixation et la rétention de Triclosan sur les surfaces buccales.

	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
	<u>Parties</u>	<u>Parties</u>	<u>Parties</u>
25 Glycérol	20,0	20,0	-
Gantrez S-97	0,3	0,3	0,3
30 Polysaccharide de haut poids moléculaire, la molécule contenant des fragments de mannose, glucose, glucuronate de potassium et acétyle en un rapport molaire approximatif de 2:1:1:1	0,8	-	1,0
35 Benzoate de sodium	0,5	0,5	0,5
Saccharinate de sodium	0,5	0,5	0,5
Eau	61,3	73,1	71,6
Laurylsulfate de sodium	3,0	3,0	3,0
Phosphate de sodium insoluble	10,0	-	10,0

Phosphate dicalcique anhydre	1,0	-	2,5
Essence aromatisante	2,5	2,5	2,5
Alcool éthylique	-	-	10,0
Triclosan	0,1	0,1	0,1

5 Dans les exemples précédents, on peut obtenir
les résultats améliorés en remplaçant le Triclosan par
l'un ou l'autre du phénol, du 2,2'-méthylène-bis(4-
10 chloro-6-bromophénol), de l'eugénol ou du thymol et/ou
en remplaçant Gantrez par d'autres ASA tels que des
produits de la série Carbopol (par exemple 934) ou des
15 polymères d'acide styrène-phosphonique dont les poids
moléculaires s'inscrivent dans l'intervalle d'environ
3000 à 10 000 tels qu'un poly(acide bêta-styrène-phos-
phonique), des copolymères d'acide vinylphosphonique et
d'acide bêta-styrène-phosphonique, et un poly(acide
alpha-styrène-phosphonique), ou des oligomères sulfo-
acryliques ou un copolymère à 1:1 d'anhydride maléique
et d'acrylate d'éthyle.

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

REVENDICATIONS

1. Composition à usage buccal, caractérisée en ce qu'elle contient une quantité efficace contre la plaque dentaire d'un agent antibactérien non cationique sensiblement insoluble dans l'eau, environ 0,005 à 4 % en poids d'un agent de stimulation antibactérienne, qui améliore la distribution et la rétention dudit agent antibactérien sur les surfaces buccales, et un véhicule acceptable en usage buccal, qui est efficace pour permettre audit agent antibactérien de se dissoudre dans la salive en une quantité efficace contre la plaque dentaire, ladite composition étant sensiblement exempte d'agent antitartre du type pyrophosphate en une proportion antitartre efficace.

2. Composition à usage buccal selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite composition est un dentifrice contenant environ 5 à 30 % en poids d'un agent de polissage siliceux et ledit agent antibactérien est présent en une quantité d'environ 0,25 à 0,35% en poids, et ladite composition contient l'un au moins d'un agent tensio-actif et d'une essence aromatisante.

3. Composition à usage buccal selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite composition est un dentifrice contenant environ 5 à 30 % en poids d'un agent de polissage siliceux, ledit agent antibactérien est présent en une quantité d'environ 0,01 à 5 % en poids et ladite composition contient un agent solubilisant en une quantité suffisante pour dissoudre ledit agent antibactérien dans la salive.

4. Composition à usage buccal selon la revendication 3, caractérisée en ce que ledit agent antibactérien est présent en une quantité d'environ 0,25 % à moins d'environ 0,5 % en poids.

5. Composition à usage buccal selon la revendication 3, caractérisée en ce que ledit agent antibactérien est présent en une quantité de plus d'environ

0,35 % à environ 5 % en poids.

6. Composition à usage buccal selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite composition est un dentifrice comprenant environ 30 à 75 % en poids
5 d'un agent de polissage insoluble dans l'eau, acceptable pour les dents.

7. Composition à usage buccal selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite composition est un bain de bouche ou un dentifrice liquide et ledit
10 véhicule acceptable en usage buccal est un véhicule aqueux contenant l'un au moins d'un agent tensio-actif, d'une essence aromatisante et d'un alcool non toxique.

8. Composition à usage buccal selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée
15 en ce qu'elle contient un agent tensio-actif en une quantité d'environ 0,5 à 5 % en poids.

9. Composition à usage buccal selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient une essence aromatisante en une
20 quantité d'environ 0,1 à 5 % en poids.

10. Composition à usage buccal selon la revendication 7, caractérisée en ce que ladite composition est un bain de bouche et ledit véhicule aqueux contient de l'éthanol et le rapport en poids de l'eau à l'éthanol est d'environ 1:1 à environ 20:1.
25

11. Composition à usage buccal selon la revendication 7, caractérisée en ce que ladite composition est un dentifrice liquide contenant environ 0,3 à 2,0 % en poids d'un polysaccharide de haut poids moléculaire
30 supérieur à 1 000 000 contenant des fragments de mannose, glucose, glucuronate de potassium et acétyle en

un rapport approximatif de 2:1:1:1 comme agent suspendant et épaississant, et environ 10 à 20 % en poids d'un agent de polissage.

5 12. Composition à usage buccal selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que ledit agent antibactérien est choisi parmi les éthers de diphényle halogénés, les salicylanilides halogénés, les esters benzoïques, les carbanilides halogénés et les composés phénoliques.

10 13. Composition à usage buccal selon la revendication 12, caractérisée en ce que ledit agent antibactérien est un éther de diphényle halogéné.

15 14. Composition à usage buccal selon la revendication 13, caractérisée en ce que l'éther de diphényle halogéné est le 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxy(éther de diphényle).

20 15. Composition à usage buccal selon l'une quelconque des revendications 1 et 3 à 5, caractérisée en ce qu'elle contient 0,5 à 20 % en poids d'un agent solubilisant qui est choisi parmi le propylène-glycol, le dipropylène-glycol, l'hexylène-glycol, le Méthylcellosolve, l'Ethyl-cellosolve, une huile végétale et une cire contenant au moins 12 atomes de carbone, l'acétate d'amyle, l'acétate d'éthyle, le tristéarate de glycéryle et le benzoate de benzyle.

25 16. Composition à usage buccal selon la revendication 15, caractérisée en ce que l'agent solubilisant est du propylène-glycol qui est présent en une quantité d'environ 0,5 % en poids.

30 17. Composition à usage buccal selon l'une des revendications 1 et 15, caractérisée en ce qu'elle contient un agent de polissage qui est choisi parmi le métaphosphate de sodium, le phosphate tricalcique, le phosphate dicalcique dihydraté, le
35 pnosphate dicalcique anhydre, le pyrophos-

phate de calcium, l'orthophosphate de magnésium, le phosphate trimagnésique, le carbonate de calcium, le silicate d'aluminium, l'alumine hydratée, la silice, la bentonite et leurs mélanges, et ladite composition à usage buccal est un dentifrice.

18. Composition à usage buccal selon la revendication 17, caractérisée en ce que ledit agent de polissage est le phosphate dicalcique dihydraté ou l'alumine hydratée.

19. Composition à usage buccal selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que ledit agent de stimulation antibactérienne a un poids moléculaire d'environ 100 à environ 1 000 000.

20. Composition à usage buccal selon la revendication 19, caractérisée en ce que ledit agent de stimulation antibactérienne contient au moins un groupe fonctionnel améliorant la distribution et au moins un groupe organique améliorant la rétention.

21. Composition à usage buccal selon la revendication 20, caractérisée en ce que ledit groupe améliorant la distribution est un groupe acide.

22. Composition à usage buccal selon la revendication 21, caractérisée en ce que ledit groupe améliorant la distribution est choisi parmi les acides carboxylique, phosphonique, phosphinique et sulfonique, leurs sels, et leurs mélanges.

23. Composition à usage buccal selon la revendication 22, caractérisée en ce que ledit groupe organique améliorant la rétention répond à la formule $(X)_n-R$ où X est O, N, S, SO, SO₂, P, PO ou Si, R est un groupe alkyle, alkylène, acyle, aryle, alkaryle, aralkyle ou hétérocyclique hydrophobe ou un de leurs dérivés substitués par des substituants inertes, et n est 1 ou zéro.

24. Composition à usage buccal selon l'une

quelconque des revendications 19 à 23, caractérisée en ce que ledit agent de stimulation antibactérienne est un polymère anionique contenant plusieurs desdits groupes améliorant la distribution et la rétention.

5 25. Composition à usage buccal selon la revendication 24, caractérisée en ce que ledit polymère anionique comprend une chaîne contenant des motifs récurrents ayant chacun au moins un atome de carbone.

10 26. Composition à usage buccal selon la revendication 25, caractérisée en ce que chaque motif contient au moins un groupe améliorant la distribution lié au même atome, à des atomes vicinaux ou à d'autres atomes de la chaîne.

15 27. Composition à usage buccal selon la revendication 22, caractérisée en ce que le groupe améliorant la distribution est un groupe carboxylique ou un sel de celui-ci.

20 28. Composition à usage buccal selon la revendication 27, caractérisée en ce que l'agent de stimulation antibactérienne est un copolymère d'acide ou anhydride maléique et d'un autre monomère polymérisable éthyléniquement insaturé inerte.

25 29. Composition à usage buccal selon la revendication 28, caractérisée en ce que ledit autre monomère du copolymère est l'éther de méthyle et de vinyle en un rapport molaire de 4:1 à 1:4 avec l'acide ou l'anhydride maléique.

30 30. Composition à usage buccal selon la revendication 29, caractérisée en ce que ledit copolymère a un poids moléculaire d'environ 30 000 à 1 000 000 et est présent en une quantité d'environ 0,1 à 2 % en poids.

35 31. Composition selon la revendication 30, caractérisée en ce que le copolymère a un poids moléculaire moyen d'environ 70 000.

32. Composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que le groupe améliorant la distribution est un groupe phosphonique ou un sel de celui-ci.

5 33. Composition selon la revendication 32, caractérisée en ce que l'agent de stimulation antibactérienne est un poly(acide bêta-styrène-phosphonique) ou poly(acide alpha-styrène-phosphonique) ou un copolymère de l'un ou l'autre de ces acides avec un autre monomère éthyléniquement insaturé.

10 34. Procédé pour lutter contre la plaque dentaire, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer aux surfaces de la cavité buccale une quantité efficace pour combattre la plaque dentaire d'une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes.

15 35. Composition à usage buccal, caractérisée en ce qu'elle comprend un véhicule acceptable en usage buccal, une quantité efficace contre la plaque dentaire d'un agent antibactérien non cationique sensiblement insoluble dans l'eau et un agent de stimulation antibactérienne qui a un poids moléculaire moyen d'environ 20 1000 à environ 1 000 000 et contient au moins un groupe fonctionnel améliorant la distribution et au moins un groupe organique améliorant la rétention, ledit agent contenant ces groupes étant exempt ou sensiblement 25 exempt de polycarboxylate polymère linéaire anionique synthétique de métal alcalin ou d'ammonium hydrosoluble ayant un poids moléculaire d'environ 1000 à environ 1 000 000.

30 36. Composition à usage buccal selon la revendication 35, caractérisée en ce que l'agent antibactérien est présent en une quantité d'environ 0,25 % à moins de 0,5 % en poids.

35 37. Composition à usage buccal selon la revendication 35, caractérisée en ce que ledit agent antibactérien est présent en une quantité d'environ 0,25 %

à environ 0,35 % en poids.

38. Composition à usage buccal selon la revendication 36, caractérisée en ce qu'elle contient un agent de polissage siliceux.

5 39. Composition à usage buccal selon la revendication 37, caractérisée en ce qu'elle contient un agent de polissage siliceux.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BE 8901397
BO 2524

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
Y	EP-A-0 220 890 (BEECHAM) PAGE 2, LIGNE 7-63; PAGE 3, LIGNE 5-16 * revendications 1-5; exemple 2 * ----	1-40	A61K7/16 A61K7/22
Y	GB-A-2 200 551 (COLGATE-PALMOLIVE) * page 3, ligne 11 - page 20, ligne 28; revendications 1-33; exemples 1-5 * -----	1-40	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			A61K
LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 23 AVRIL 1992	Examineur WILLEKENS
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BE 8901397
BO 2524

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

23/04/92

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0220890	06-05-87	AU-B- 596123	26-04-90
		AU-A- 6421986	30-04-87
		DE-A- 3681400	17-10-91
		JP-A- 62126116	08-06-87
		US-A- 5032385	16-07-91

GB-A-2200551	10-08-88	AU-B- 615173	26-09-91
		AU-A- 1017588	04-08-88
		AU-A- 7423591	11-07-91
		AU-A- 7423691	11-07-91
		AU-A- 7423891	11-07-91
		BE-A- 1001110	18-07-89
		DE-A- 3802168	11-08-88
		FR-A- 2610195	05-08-88
		FR-A- 2640134	15-06-90
		FR-A- 2647013	23-11-90
		FR-A- 2647010	23-11-90
		FR-A- 2647011	23-11-90
		GB-A, B 2230187	17-10-90
		GB-A, B 2230188	17-10-90
		GB-A, B 2230189	17-10-90
		JP-A- 63258404	25-10-88
		NL-A- 8800206	16-08-88
		SE-A- 8800299	31-07-88
		US-A- 4894220	16-01-90
		US-A- 5043154	27-08-91
US-A- 5037635	06-08-91		
US-A- 5037637	06-08-91		
US-A- 5080887	14-01-92		
