

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

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

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>3</sup>:</b>  <b>A61K 7/16</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale: WO 81/00513</b>  <b>(43) Date de publication internationale: 5 mars 1981 (05.03.81)</b>
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR80/00131 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 13 août 1980 (13.08.80) <b>(31) Numéro de la demande prioritaire:</b> 79/20929 <b>(32) Date de priorité:</b> 20 août 1979 (20.08.79) <b>(33) Pays de priorité:</b> FR  <b>(71) Déposant; et</b> <b>(72) Inventeur:</b> THOREL, Jean-Noël [FR/FR]; 24bis, rue des Plantes, F-75014 Paris (FR).  <b>(74) Mandataire:</b> BROCHON, Michel; 96, rue des Moines, F-75017 Paris (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AT (brevet européen), AU, BR, CF (brevet OAPI), CG (brevet OAPI), CH (brevet européen), CM (brevet OAPI), DE (brevet européen), DK, FR (brevet européen), GA (brevet OAPI), GB (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), NO, SE (brevet européen), SN (brevet OAPI), SU, TD (brevet OAPI), TG (brevet OAPI), US.  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale</i>
<b>(54) Title: NEW COMPOSITIONS FOR DETECTING DENTAL PLAQUE</b>  <b>(54) Titre: NOUVELLES COMPOSITIONS POUR LA REVELATION ET L'INHIBITION DE LA PLAQUE DENTAIRE</b>  <b>(57) Abstract</b>  New compositions for detecting and inhibiting dental plaque associating non-acid colourings and quaternary ammoniums or double ternary ammoniums. Application to dental hygiene and particularly to toothpastes.  <b>(57) Abrégé</b>  Nouvelles compositions pour la révélation et l'inhibition de la plaque dentaire associant colorants non acides et ammoniums quaternaires ou doubles ammoniums ternaires. Application à des produits d'hygiène dentaire et notamment à des dentifrices.		

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

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

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

5 NOUVELLES COMPOSITIONS POUR LA REVELATION ET L'INHIBITION  
DE LA PLAQUE DENTAIRE

La présente invention a pour objet de nouvelles compositions pour le traitement et l'hygiène dentaire ayant, entre autres  
10 buts, celui de révéler et de traiter la plaque dentaire.  
Il convient de rappeler qu'on désigne par plaque dentaire un film se déposant à la surface des dents et qui s'interpose entre celles-ci et le milieu buccal. Elle est essentiellement constituée par une couche de protéines naturelles et salivai-  
15 res plus ou moins dénaturées, de mucine salivaire et de micro organismes divers vivants ou morts. Sur le plan physico-chimique, la plaque dentaire présente des propriétés liées à sa haute teneur en protéines. Ce film largement protéinique constitue donc un barrage entre les dents et le volume buccal  
20 dans lequel la salive libre est légèrement acide ou sensiblement neutre (pH de 5,6 à 7,6 le plus généralement). Elle a tendance à être plutôt acide au repos qu'en période active. Or, en l'absence de plaque dentaire, les dents qui, comme les os, sont sujettes à déminéralisation, entrent en échange ionique avec la salive, solution colloïdale aqueuse de sels minéraux en présence de mucine et douée de propriétés enzymatiques. La plaque dentaire empêche donc en tout ou partie ces



échanges et constitue une source d'anomalies pouvant s'aggraver avec le temps. Elle joue surtout un rôle cariogène désormais bien connu, (cf. par exemple : Dechaume et Brunel "Réflexions sur la prophylaxie de la carie dentaire", Revue de Stomatologie, juillet et août 1956).

Or, il n'est pas aisé pour un non spécialiste de mesurer l'étendue de la plaque dentaire et donc, des dangers encourus. La présente invention a donc pour but, lorsque l'utilisateur le désire, et notamment lorsqu'il se lave les dents, de lui permettre de voir apparaître grâce à une coloration nette, ladite plaque dentaire, coloration ensuite éliminée aisément par le lavage et/ou brossage classique effectué généralement à l'aide de dentifrice.

Dans l'art antérieur, on a utilisé de nombreux colorants permettant de révéler la plaque dentaire. Le requérant des présentes a lui-même déjà proposé diverses techniques mais aucune n'apportait une réelle solution au double problème de la détection et du traitement.

Or, s'il était logique et à la portée de l'homme de l'art d'additionner dans une même composition, composants détecteurs et composants actifs de traitement, le requérant a trouvé qu'une exaltation et une potentialisation remarquables des effets des constituants résultait de la synergie entre certaines familles de corps répondant à une définition précise.

En dehors de l'élimination de la plaque, on conçoit donc qu'il est possible, soit d'utiliser les compositions révélatrices de la plaque dentaire, conformes à l'invention, seules, ce qui nécessite une élimination ultérieure, soit de recourir à une composition unique incluant celle conforme à l'invention révélant la plaque dentaire par coloration et les constituants de tout dentifrice classique. Cette dernière solution étant la plus simple, on insistera sur elle dans les exemples qui suivent, sans que cela limite la portée de l'invention. Il y a donc addition ou dans certains cas combinaisons des effets révélateurs et dentifrices, dans le cas de ces compositions uniques.

Les compositions conformes à la présente invention



contiennent donc au moins un corps ci-après appelé révélateur qui apporte à la plaque dentaire une coloration qui n'apparaît pas ou apparaît différemment sur les autres surfaces de la cavité buccale. Cette coloration de la plaque dentaire peut être obtenue à l'aide de tout produit qui, en concentration suffisante, fixe par voie physique, chimique et/ou biologique, une couche, un film ou des particules, le temps nécessaire à l'observation, et pouvant être ensuite aisément éliminés. Il importe donc que la coloration soit apparente lors de cette observation, de sorte qu'elle peut n'apparaître qu'au moment de la mise en contact entre révélateur et plaque dentaire, par interaction physique, chimique et/ou biologique entre le ou les révélateurs et un ou plusieurs constituants de la plaque dentaire. On remarquera à ce sujet, que certaines matières colorantes sont déjà en usage dans les produits dentifrices traditionnels, mais à des concentrations insuffisantes pour apporter à la plaque dentaire une apparence contrastant nettement avec les surfaces avoisinantes, le rôle de ces colorants de l'art antérieur étant essentiellement d'ordre, sinon esthétique, du moins commercial au sens où l'entend le droit des marques, c'est à dire comme signe distinctif sans effet technique.

Par ailleurs, comme on l'a déjà remarqué, l'art antérieur a proposé de nombreuses compositions révélatrices de la plaque dentaire incluant des colorants dans des solutions des pâtes souvent dentifrices, des comprimés solubles, des gommages à mâcher. Mais jusqu'à présent aucune n'a véritablement permis un traitement direct. Or, il importe de présenter des compositions présentant les propriétés suivantes :

- toxicité nulle à la concentration utile
- bon contraste de coloris avec les muqueuses, les prothèses, l'émail, les réparations et les fissures, la coloration se fixant alors sélectivement sur la plaque et ses constituants
- coloration rapide
- hydrosolubilité des colorants pour élimination rapide après usage.
- goût agréable



- bonne conservation
- propriétés bactéricides et inhibitrices de la plaque.

- indication du pH
- 5 - réduction de la tension superficielle

Le requérant des présentes a constaté que l'association de colorants ou réactifs colorés neutres ou basiques, non toxiques, aux concentrations choisies pour l'homme de l'art, associés à des inhibiteurs de plaque dentaire qui se  
10 ront définis ci-dessous, donne d'excellents résultats. On peut bien entendu, ajouter à ces compositions des constituants désormais classiques comme l'erythrosine ou la teinture d'iode qui sont des colorants et peuvent jouer un rôle inhibiteur de plaque, mais on a constaté par exemple, que l'éry  
15 throsine exerce une activité antidextranase, ce qui est gênant du fait du rôle prophylactique de la dextranase qui détruit les dextrans cariogénétiques de la plaque dentaire. L'iode de son côté, semble pouvoir jouer un rôle inhibiteur mais faible vis à vis des compositions selon la présente  
20 invention.

Le requérant a trouvé que les certains ammoniums utilisés en association avec les colorants ou réactifs colorés neutres ou basiques, donnaient d'excellents résultats, supérieurs à ce que pouvait laisser prévoir la simple addi-  
25 tion des propriétés des divers constituants.

On rappellera que le domaine technique de la présente invention étant dans la plupart des pays, soumis à une législation sévère, cette dernière élimine les composants toxiques ou dangereux.

30 Pour mieux faire comprendre les caractéristiques techniques et les avantages de la présente invention, on va en décrire des exemples de réalisation, étant entendu que ceux ci ne sont pas limitatifs quant à leur mode de mise en oeuvre et aux applications qu'on peut en faire.

#### Exemple 1

35 On prépare un dentifrice sur la base de la composition pondérale suivante donnée en pourcentage, avec mention de la propriété considérée généralement comme la plus carac-



téristique dans le cadre de la présente invention :

	. Dihydroxyallantoïate de sodium	0,02 cicatrisant
	. Rouge neutre	5 révélateur
	. Fluorure d'ammonium	0,15 anticarie
5	. Chlorure de cétypyridinium	0,50 inhibiteur
	. Acide borique	0,20 antiseptique
	. chloroforme (éventuellement)	2 anesthésique
	. Rinocléate de sodium	2 coadjuvant d'activité
10	. Nipagine (parahydroxybenzoate de méthyle)	0,08 conservateur
	. Nipasol (parahydroxybenzoate de propyle)	0,07 conservateur
	. Glycérine (ou propylène -glycol)	1 lubrifiant
	. Hydroxyde d'aluminium	3 agent abrasif
15	. Saccharinate de sodium	0,03 édulcorant
	. Mélange de silice	22 excipient
	. Xylitol (ou sorbitol)	20 excipient
	. Essence de spearmint	0,80 parfun
	. Menthol	0,05 parfun
20	. Oxyde de titane	0,50 agent blanchissant
	. Alcool laurique sulfane	2 coadjuvant
	. Eau q.s. pour	100

On remarquera que la quantité de rouge neutre indiquée ci-dessus n'est pas limitative puisque des résultats satisfaisants peuvent être obtenus avec des teneurs comprises entre 0,1 et 10 %.

Cette composition peut être préparée de la façon suivante, et ceci pour une tonne de produit fini :

On dissout dans 20 litres d'eau purifiée, le fluorure d'ammonium et le chlorure de cétypyridinium, ce qui donne la solution ci-après appelée solution A.

Dans une autre cuve, on dissout 100 litres d'eau purifiée et sous agitation électrique, le rinocléate de sodium, le saccharinate de sodium et le dihydroxyallantoïate de sodium, ce qui donne la solution dite B.

Dans un disperseur on introduit la quantité suffisante d'eau purifiée avec le mélange de silice, le xylitol, l'oxy-



de de titane et l'hydroxyde d'aluminium. On laisse homogénéiser le mélange. On ajoute ensuite la solution B en filtrant et par pompage, puis l'acide borique, l'alcool laurique sulfané et l'éventuel chloroforme. Après quelques minutes, on  
5 ajoute la solution A ainsi que les essences de parfum dans lesquelles on a préalablement dissous les conservateurs. On laisse tourner l'appareillage jusqu'à bonne homogénéité, puis on incorpore le rouge neutre et l'on tourne jusqu'à parfaite homogénéité soit pendant une trentaine de minutes. On désaè-  
10 re ensuite sous vide pendant un quart d'heure.

La pate ainsi obtenue est broyée et stockée en cuve 48 heures.

Cette composition conforme à l'invention, comme celles données ci-dessous, est utilisable comme un dentifrice, la  
15 plaque dentaire étant, dans une première phase, directement colorée, ici grace essentiellement au rouge neutre, le dentifrice agissant dans une seconde phase, en faisant disparaître la coloration avec tout ou partie de la plaque dentaire.

Mais de plus, le rouge neutre indique le pH (rouge à  
20 pH 6,8, jaune à 8,0) et permet la révélation et le dépistage des microorganismes de la plaque. Par ailleurs, le chlorure de cétylpyridinium associé au rouge neutre agit en inhibiteur énergétique de la plaque et solubilise les mucines.

#### 25 Exemples 2 et 3

On reprend l'exemple 1 en remplaçant le chlorure de cétylpyridinium par la chlorhexidine et le rouge neutre  
(Basic Red 5 du Colour Index) par le bleu de toluidine O  
(Basic blue 17 du Colour Index) ou le violet de méthyle  
30 (Basic Violet du colour Index).

On obtient des résultats aussi satisfaisants qu'à l'exemple 1 et dans le cas du violet de méthyle (exemple 3) une action renforcée sur les microorganismes de la plaque.

Dans les trois exemples, on obtient des compositions  
35 révélatrices, inhibitrices, dentifrices et, avec certains colorants, indicatrices du pH.





Un usage classique de ces diverses compositions conformes à l'invention en quantité et en fréquence équivalentes à celles des dentifrices classiques, n'a pas révélé chez les cinquante sujets soumis à l'expérimentation, de phénomènes appréciables sur les divers plans de la toxicité orale, de l'inocuité et de la tolérance.

Mais dans tous les cas on a constaté, sinon une totale disparition, du moins une nette régression de la plaque dentaire, au moins sous ses formes les moins anciennes.

10 Mais dans plus de la moitié des cas, le résultat s'est révélé totalement satisfaisant.

Dans tout ce qui précède, on a parlé de réaction physique chimique et/ou biologique entre révélateurs et au moins l'un des constituants de la plaque dentaire. Il est évident

15 que les mots réaction et réagir doivent être pris ici dans un sens plus large que le sens chimique classique, dès lors que les révélateurs peuvent être ce que l'on appelle classiquement en chimie des réactifs colorés, mais plus généralement des corps qui, déjà colorés eux-mêmes ou non colorés,

20 ou autrement colorés vont, au contact de la plaque avec au moins l'un des constituants de la plaque, ou grâce à sa présence provoquer une coloration au moins en surface de cette plaque. Il y a donc généralement une interaction entre au moins l'un des révélateurs et au moins l'un des constituants

25 de la plaque dentaire.

Aux exemples ci-dessus on a donné des compositions dentifrices, mais on peut très bien séparer les rôles et ne garder que la partie révélatrice et inhibitrice que l'on applique aux dents pour ne faire intervenir un dentifrice qu'à postériori, et éliminer la coloration tout en ayant

30 permis à l'action inhibitrice de s'exercer.

Par ailleurs, il est évident pour l'homme de l'art que, sans sortir du cadre de la présente invention, on peut associer plusieurs constituants des diverses catégories. On notera également que les dérivés fluorés notamment des ammoniums quaternaires, sont particulièrement actifs.

35



En ce qui concerne les ammoniums, les meilleurs résultats sont obtenus avec les ammoniums quaternaires (chlorure de cétypyridinium par exemple) ou les molécules présentant au moins deux ammoniums ternaires (chlorhéxidine ou gluconate de chlorhéxidine par exemple).



REVENDECATIONS

- 1) Compositions pour usage dentaire comprenant au moins un révélateur de la plaque dentaire, caractérisées par le fait qu'au moins l'un des révélateurs est non acide et que  
5 les compositions comprennent au moins un inhibiteur de plaque dentaire.
- 2) Compositions selon la revendication 1, caractérisées par le fait qu'au moins un inhibiteur est un ammonium quaternaire ou un double ammonium ternaire.
- 10 3) Compositions selon l'une des revendications précédentes, caractérisées par le fait que l'un des inhibiteurs est le chlorure de cétypyridinium.
- 4) Compositions selon l'une des revendications précédentes caractérisées par le fait que l'un des inhibiteur est  
15 la chlorhexidine.
- 5) Compositions selon l'une des revendications précédentes caractérisées par le fait que l'un des révélateurs est le rouge neutre.
- 6) Compositions selon l'une des revendications précédentes caractérisées par le fait que l'un des révélateurs est  
20 le bleu de toluidine O.
- 7) Compositions selon l'une des revendications précédentes caractérisées par le fait que l'un des révélateurs est le violet de méthyle.
- 25 8) Compositions selon l'une des revendications précédentes, caractérisées par le fait qu'au moins l'un des constituants révélateurs interagit avec au moins l'un des constituants de la plaque dentaire.
- 9) Compositions selon l'une des revendications précédentes caractérisées par le fait qu'au moins l'un des consti-  
30 tuants révélateurs interagit avec au moins une mucine.
- 10) Compositions selon l'une des revendications précédentes caractérisées par le fait qu'au moins l'un des constituants révélateurs interagit avec au moins l'un des microorganismes de la plaque dentaire.
- 35 11) Compositions selon l'une des revendications précédentes caractérisées par le fait qu'au moins l'un des constituants est indicateur de pH.



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 80/00131

<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>3</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
Int.Cl. <sup>3</sup> A 61 K 7/16		
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
Documentation minimale consultée <sup>4</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
Int.Cl. <sup>3</sup>	A 61 K 7/16	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>5</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS</b> <sup>14</sup>		
Catégorie <sup>6</sup>	Identification des documents cités, <sup>16</sup> avec indication, si nécessaire, des passages pertinents <sup>17</sup>	N° des revendications visées <sup>18</sup>
X	DE, A, 2415093, publié le 17 octobre 1974, voir revendications 1,6-8, S.L. Selwyn -- US, A, 4080441, publié le 21 mars 1978, voir revendications 1,5,9, A. Gaffar et al. -- US, A, 3723613, publié le 27 mars 1973, voir colonne 1, lignes 54-59, P.L. Block et al. -----	1,8   1-4   1,5,11
<p><sup>14</sup> Catégories spéciales de documents cités:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>« A » document définissant l'état général de la technique</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document cité pour raison spéciale autre que celles qui sont mentionnées dans les autres catégories</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international mais à la date de priorité revendiquée ou après celle-ci</p> <p>« T » document ultérieur publié à la date de dépôt international ou à la date de priorité, ou après, et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <sup>1</sup>	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <sup>2</sup>	
12 novembre 1980	21 novembre 1980	
Administration chargée de la recherche internationale <sup>1</sup>	Signature du fonctionnaire autorisé <sup>20</sup>	
Office Européen des Brevets	G.L.M. Kruidenberg	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR80/00131

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>3</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl. <sup>3</sup> A 61 K 7/16		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>4</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. <sup>3</sup>	A61 K 7/16	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>5</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>14</sup>		
Category *	Citation of Document, <sup>16</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup>	Relevant to Claim No. <sup>18</sup>
X	DE, A, 2415093, published on 17 October 1974, see claims 1,6-8, . S.L. Selwyn  ----- US, A, 4080441, published on 21 March 1978, see claims 1,5,9, A.Gaffar et al. ----- US, A, 3723613, published on 27 March 1973, see column 1, lines 54-59, P.L. Block  -----	1,8   1-4  1,5,11
<p>* Special categories of cited documents: <sup>16</sup>          "A" document defining the general state of the art          "E" earlier document but published on or after the international filing date          "L" document cited for special reason other than those referred to in the other categories          "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but on or after the priority date claimed          "T" later document published on or after the international filing date or priority date and not in conflict with the application, but cited to understand the principle or theory underlying the invention          "X" document of particular relevance</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search <sup>2</sup>	Date of Mailing of this International Search Report <sup>2</sup>	
12 November 1980 (12.11.80)	21 November 1980 (21.11.80)	
International Searching Authority <sup>1</sup>	Signature of Authorized Officer <sup>20</sup>	
European Patent Office		