



N° 898.307

Classif. Internat.: A61K/C01B

Mis en lecture le:

16 -03- 1984

LE Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 25 novembre 19 83 à 14 h. 55*

au greffe du Gouvernement provincial d'Anvers

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à la Sté dite : PIERREL S.P.A.
Via Depretis 88, Napoli (Italie)

repr. par Mr. M. Bockstael à Anvers

un brevet d'invention pour: Nouvelle composition dentifrice

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet
déposée en Italie le 26 novembre 1982, n° 24467 A/82

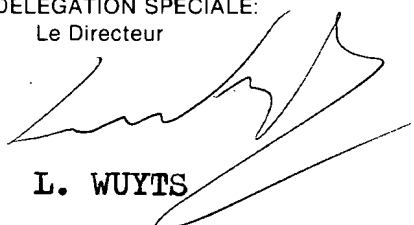
Article 2. - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 15 décembre 19 83

PAR DELEGATION SPECIALE:

Le Directeur


L. WUYTS

898307

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET BELGE

formulée par

Société dite : PIERREL s.p.a.

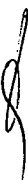
pour

"Nouvelle composition dentifrice"

comme

BREVET D'INVENTION

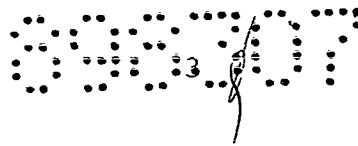
Priorité de la demande de brevet déposée en Italie le
26 novembre 1982 sous le n° 24467 A/82, au nom de la
société susdite.

1 

L'invention concerne une nouvelle composition dentifrice contenant du fluor sous forme ionique, active et complètement disponible et présentant par conséquent une efficacité accrue dans la prévention des lésions par carie.

5 La composition dentifrice selon l'invention est en outre particulièrement stable, sans perte appréciable d'activité de l'ion fluorure, même au bout d'un temps prolongé.

 L'action de l'ion fluorure pour la prévention de caries dentaires est connue depuis longtemps. Bien que le
10 mécanisme suivant lequel le fluor inhibe le déclenchement et le développement des caries ne soit pas encore complètement élucidé, des recherches expérimentales de ces dernières années, exécutées aussi bien "in vivo" que "in vitro", suggèrent un effet résultant de la conjonction de plusieurs causes
15 (Von der Fehr et coll., Caries Res. 12, Suppl. 1, 31, 1978 ; Feagin F. et coll., Archs oral Biol. 16, 535, 1971 ; Aessenden R. et coll., Archs oral. Biol. 17, 1705, 1972 ; Weatherell J.A. et coll., Caries Res. 11, Suppl. 1, 85, 1977 ; Jenkins G.N. et coll., ibidem 226 ; Silverstone L.M.
20 et coll., Caries Res. 15, 138, 1981 ; Clerkson B.H. et coll., Caries Res. 15, 158, 1981 ; Negri P., Rivista Ital. Stomatol. 1/82, 35, 1981). Les mécanismes par lesquels le fluor peut exercer son action anticarie peuvent comprendre la
25 diminution de la solubilité de l'émail par incorporation de fluorures à sa structure, l'accélération des processus de reminéralisation des débuts de lésion par carie lorsqu'il se produit une augmentation de la concentration de fluorures relativement à l'émail sain, l'interaction avec les constituants protéiniques de la couche superficielle extérieure de
30 la dent, influençant positivement l'équilibre de l'ion calcium entre salive et émail, l'inhibition de la reproduction et du développement des bactéries par inactivation de certains processus métaboliques de la glycolyse et l'inactivation, en même temps que des bactéries, des points à charge positive
35 située sur la surface extérieure de la dent. Tous ces mécanismes peuvent agir simultanément et apporter des contribu-



tions diverses au processus général de prévention de la carie par les fluorures, selon des situations spécifiques comme l'âge, la sensibilité individuelle à la carie, les conditions ambiantes de pH, et autres.

5 Du point de vue pratique, les dentifrices constituent des moyens commodes de fournir de l'ion fluorure de façon régulière à des groupes importants de population.

A cet effet, divers sels fluorés tels que le fluorure de sodium, le monofluorophosphate de sodium, le fluorure
10 stanneux, le fluorure de potassium, individuellement ou en mélange, ont été incorporés à des compositions de pâte dentifrice.

Il faut toutefois noter, indépendamment des considérations exposées ci-dessus sur le mécanisme d'action, que
15 l'efficacité des compositions dentifrices comme inhibitrices de la carie peut être mise en corrélation en premier lieu avec la présence d'une quantité suffisante et judicieuse d'ion fluorure libre, actif et disponible (Von der Fehr F.R. et coll., Caries Res. 12, Suppl. 1; 31; 1978 ; Kirkegaard F.,
20 Caries Res. 11, 24, 1977 ; Brown W.E. et coll., Caries Res. 11, Suppl. 1, 118, 1977 ; Friedmann M., Pharm. Acta Helv. 56, 9, 1981).

D'autre part, on connaît et l'on a reconnu la difficulté que présente la préparation de dentifrices contenant
25 des fluorures, qui sont seulement cédés partiellement par les dentifrices sous forme d'ions libres et disponibles. Il en résulte une efficacité anticarie notablement réduite et à peine prévisible, étant donné qu'elle est liée entre autres à des facteurs de vieillissement et de stabilité de la composition. Les causes de cette faible disponibilité des fluorures peuvent être attribuées soit au composé fluoré employé, soit aux autres constituants présents dans les dentifrices
30 (Kirkegaard E., Caries Res., 11, 24, 1977). Par exemple, lorsqu'on utilise comme abrasifs du carbonate ou du phosphate de calcium, une partie du fluor libre et soluble se transforme en fluorures de calcium insolubles, ce qui entraîne une
35

diminution de l'activité de l'ion fluor.

L'utilisation d'agents abrasifs chimiquement compatibles avec les sels fluorurés ne garantit pas en elle-même, de toute façon, l'obtention d'une grande activité de l'ion fluor en solution, celle-ci étant déterminée par plusieurs facteurs et par des interactions avec d'autres constituants de la composition. En effet, on a constaté dans certains cas que, bien que le fluor présent dans la composition soit théoriquement soluble en totalité, l'activité de l'ion fluor (et donc du fluor effectivement libre et disponible) représentait encore un très petit pourcentage, parfois inférieur à 10 % du fluor total.

Etant donné que, comme on l'a déjà observé précédemment, les dentifrices peuvent représenter la principale source exogène de fluorures pour le milieu oral, il est particulièrement désirable d'avoir une composition dentifrice qui garantisse la disponibilité totale de l'ion fluor, c'est-à-dire un pourcentage d'activité très élevé de l'ion fluor relativement au fluor total présent. On a maintenant découvert de façon surprenante qu'avec la composition dentifrice selon l'invention, il est possible d'obtenir des pourcentages très élevés, de 95 à 100 %, de préférence de 100 %, d'ion fluorure libre, complètement disponible et actif.

La composition selon l'invention est aussi douée d'une grande stabilité, ce qui assure une diminution minimale de l'activité de l'ion fluor au bout de temps prolongés.

Outre des agents tensio-actifs adéquats tels que le laurylsulfate de sodium, les alkylamidobétaïnes et autres, des mouillants (sorbitol, glycérol et autres), des liants (gommes naturelles, carboxyméthylcellulose et autres), des dulcifiants et aromatisants, des conservateurs (acide sorbique, p-hydroxybenzoates et autres), la composition selon l'invention est caractérisée par le fait qu'elle contient un composé fluoruré, de préférence le fluorure de sodium et, comme abrasif, un gel à base de silice hydratée.

Le composé fluoruré peut être contenu en un pourcen-

tage inférieur à celui d'autres compositions connues, grâce à la plus grande disponibilité du fluor qui caractérise la composition ici décrite. Plus particulièrement le fluorure de sodium peut être contenu à raison de 0,05 à 0,3 %.

5 Selon un mode d'exécution de l'invention, on utilise comme constituants fondamentaux, outre le fluorure de sodium déjà cité, le xylitol, le sorbitol, le glycérol, la silice précipitée, la silice colloïdale, les alkylamidobétaïnes, la carboxyméthylcellulose, la saccharine sodique, le
10 sorbate de potassium, un arôme naturel, des colorants et de l'eau purifiée.

 Les pourcentages de xylitol peuvent varier de 0 à 50 %, ceux de sorbitol (sous forme de solution à 70 %) de 0 à 75 %, ceux de glycérol de 0 à 30 %, ceux de silice précipi-
15 tée de 2 à 10 %, ceux de silice colloïdale de 2 à 7 %, ceux d'alkylamidobétaïne de 2 à 8 %, ceux de carboxyméthylcellu-lose de 0 à 3 %, ceux de saccharine sodique de 0,1 à 1 %, ceux de sorbate de potassium de 0,1 à 1 %.

 Les exemples non limitatifs ci-après illustrent da-
20 vantage l'invention.

EXEMPLE 1

 Par des procédés classiques, on prépare un denti-
frice ayant la composition suivante, par 100 g de pâte :

	fluorure de sodium	0,310 g
25	xylitol	3,000 g
	sorbitol, solution à 70 %	45,000 g
	glycérol 30° Baumé	7,000 g
	silice précipitée	5,000 g
	silice colloïdale	4,000 g
30	alkylamidobétaïne	3,500 g
	carboxyméthylcellulose	1,100 g
	arôme naturel	1,000 g
	saccharine sodique	0,500 g
	sorbate de potassium	0,300 g
35	colorants	0,005 g
	eau purifiée	29,285 g

EXEMPLE 2

De façon analogue à l'exemple 1, on prépare un dentifrice ayant la composition suivante, toujours par 100 g de pâte :

5	fluorure de sodium	0,200 g
	xylitol	10,000 g
	solution de sorbitol à 70 %	35,000 g
	glycérol à 30° Baumé	5,000 g
	silice précipitée	6,000 g
10	silice colloïdale	5,000 g
	alkylamidobétaine	3,500 g
	carboxyméthylcellulose	0,700 g
	arôme naturel	1,000 g
	saccharine sodique	0,500 g
15	sorbate de potassium	0,300 g
	colorants	0,005 g
	eau purifiée	32,795 g

EXEMPLE 3

Comparaison de l'activité de l'ion fluor relativement au fluor total contenu dans diverses compositions dentifrices.

On compare quelques échantillons commerciaux de dentifrices fluorés (désignés par les lettres A à H) à la composition selon l'invention, exemple 1. Les solutions normales de fluorures utilisées comme référence sont préparées avec un réactif Merck "suprapur" ; tous les autres réactifs utilisés sont de qualité analytique. On effectue chaque détermination quantitative en triple et sur des échantillons différents ; les résultats sont reproductibles dans les limites de 2 %, aussi bien pour la méthode de chromatographie gazeuse que pour la méthode potentiométrique et sont exprimés sur la base des moyennes obtenues.

- Détermination du fluor total

Dans la majorité des cas, la teneur en fluor total du dentifrice est calculée sur la base de la composition indiquée sur l'étui ; quand cette composition n'est pas indiquée

ou quand le pourcentage de fluorures solubles est très petit relativement au fluor total, on effectue la détermination quantitative par une méthode de chromatographie gazeuse en utilisant le n-pentane comme étalon interne.

- 5 On effectue l'analyse avec un chromatographe "Fractovap" Série 2350 muni d'une unité FID et d'une colonne de verre remplie de OV1 3 % sur CGS ("chromosorb B" silanisé) 177 à 250 mm, 175 cm x 4 mm de diamètre intérieur. Le milieu acide dans lequel on exécute la réaction sur le triméthylchlorosilane assure la formation quantitative du dérivé silanisé.
- 10 On pèse avec précision environ 5 g de dentifrice dans une éprouvette avec bouchon à vis. On ajoute à l'échantillon, goutte à goutte, 5 ml de HCl concentré en mélangeant bien pendant l'addition, puis on introduit dans l'éprouvette 2 ml
- 15 d'eau distillée. On ajoute au mélange 2,0 ml de triméthylchlorosilane, on ferme l'éprouvette, on agite vigoureusement et on laisse reposer 15 minutes à la température ambiante. On ajoute 5,0 à 10,0 ml d'une solution de n-pentane dans le benzène (1,6 g/l) et ensuite on agite à nouveau l'éprouvette pendant 2 minutes. Au bout d'une minute de plus, on injecte dans
- 20 la colonne environ 1 μ l de la couche supérieure du mélange. On effectue la séparation à 60° C et le débit de gaz est de 50 ml/mn pour l'azote, de 50 ml/mn pour l'hydrogène et de 500 ml/mn pour l'air.
- 25 On calcule la teneur totale de l'échantillon en fluor d'après la hauteur des pics de fluorosilane et de n-pentane, comparée à celle qu'on obtient avec des solutions étalons de fluorures à diverses concentrations et dans les mêmes conditions expérimentales.

30 - Détermination du fluor total soluble.

On détermine le fluor soluble par la même technique qui a été décrite précédemment.

- On pèse avec précision 10 g de dentifrice dans un bécher, on dilue dans 40,0 g d'eau distillée et l'on agite avec
- 35 un agitateur magnétique pendant environ 10 minutes. On centrifuge le mélange et l'on transfère à la pipette 10,0 g de so-

lution surnageante dans une éprouvette avec bouchon à vis. On ajoute à la solution 2 ml de HCl concentré, puis on analyse le mélange par la méthode décrite plus haut. Pour calculer la fraction de fluor soluble, on tient compte aussi de la partie non solubilisée du dentifrice ; à cet effet, on lave soigneusement à l'eau distillée le résidu de la première centrifugation et on le centrifuge à nouveau trois fois. On pèse à plusieurs reprises le résidu final, après chauffage à 80° C, jusqu'à poids constant.

10 - Détermination de l'activité de l'ion fluor

On effectue l'analyse à la température ambiante en utilisant un potentiomètre Orion 701 à électrode sélective pour l'ion fluor (Orion n° 9409) et à électrode de calomel comme référence (Orion n° 90.01.00).

15 On pèse avec précision environ 1 g de dentifrice dans un bécher, on disperse dans environ 10 ml d'eau distillée et l'on maintient sous agitation magnétique vigoureuse pendant quelques minutes. Ensuite, on verse le mélange, en lavant avec quelques millilitres d'eau distillée, dans un matras taré de 20 50 ml et l'on tamponne avec 25 ml de solution de TISAB ; on complète ensuite le volume avec de l'eau distillée. On maintient alors le mélange sous agitation pendant quelques minutes, on le verse dans un bécher et on l'analyse. On trace des courbes d'étalonnage appropriées avec des solutions convenables de fluorure de sodium.

25 Par des déterminations exécutées sur la phase surnageante, après centrifugation de la dispersion dentifrice, on obtient des résultats similaires et l'on ne constate pas non plus de différences appréciables lorsqu'on n'utilise pas la solution TISAB (seuls les échantillons F, G et H montrent une 30 activité ionique inférieure de 2 à 5 %).

Le temps d'agitation et l'intervalle entre la préparation du mélange et les mesures potentiométriques n'influencent pas appréciablement les déterminations.

35 Les résultats sont illustrés par le tableau I qui indique les valeurs moyennes d'activité de l'ion fluor dans

les pâtes dentifrices et la teneur en fluor soluble total relativement à la teneur en fluor total de huit produits commerciaux (A à H) et de la composition de l'exemple 1 (I).

On peut noter que pour tous les produits commerciaux (A à H), il existe une différence notable entre la teneur en fluor total et l'activité de l'ion fluor, indiquée dans la dernière colonne du tableau sous forme de pourcentage de la valeur théorique. Au contraire, avec la composition selon l'invention, on obtient une cession complète de l'ion fluor libre, atteignant 100 %.

TABLEAU I

Echantillon	Composé fluoré	Teneur en fluor total, %	Fluor soluble (% soluble) total	Activité de l'ion fluor (% F^-) total
A	MFP *	0,100	96	11
B	MFP	0,105	100	7
C	MFP	0,107	84	8
D	MFP	0,132	94	7
E	MFP	0,132	93	11
F	$NaF+SnF_2$	0,110	60	58
G	MFP+NaF	0,100	65	29
H	KF+NaF	0,088	41	34
I	NaF	0,140	100	100

* : MFP = monofluorophosphate

EXEMPLE 4

- Détermination comparative de la quantité de fluor fixée par l'émail.

Pour confirmer que la cession complète d'ion fluor libre qu'on obtient avec la composition nouvelle de l'invention comporte une rétention plus facile de fluor par l'émail des dents, on évalue "ex vivo" la capacité réelle de fixation de fluor par l'émail de la dent en utilisant quelques-unes des pâtes dentifrices fluorées les plus communes dans le commerce en comparaison de la composition de l'invention. En particulier, pour cette évaluation, on compare la composition de

l'exemple 1 (indiquée par I comme dans le tableau précédent) aux produits B, C, F et G du tableau précédent et l'on utilise la méthode suivante : sur des dents saines arrachées récemment à des sujets âgés de 14 à 55 ans, on pratique à l'aide
5 d'un microtome des sections transversales de 500 microns (8 sections de chaque dent).

Après avoir recouvert les surfaces planes d'une résine résistant aux acides (marque déposée "Adaptin", Johnson & Johnson), on met en contact une section de chaque dent avec
10 de l'eau distillée (témoin) ou avec les diverses pâtes dentifrices (0,5 g, homogénéisées avec 0,5 ml d'eau distillée).

Le temps de contact est de 3 minutes et est suivi d'un lavage à l'eau distillée (10 ml) pendant 5 minutes.

Afin de simuler mieux les conditions d'utilisation des dentifrices (3 lavages par jour pendant 30 jours),
15 on répète 90 fois l'opération susdite sur chaque préparation.

A la fin, on laisse chaque préparation pendant 24 heures dans 20 ml d'eau distillée.

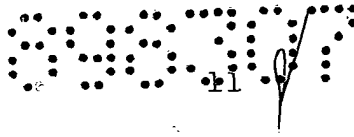
Après séchage à l'air chaud, on soumet chaque
20 échantillon à trois reprises à l'attaque de 20 ml d'acide perchlorique 0,5 M, pendant 20 secondes.

Dans les solutions d'acide perchlorique, on dose le fluor par chromatographie gazeuse avec détecteur spécifique, en utilisant une courbe d'étalonnage construite dans des con-
25 ditions analogues de pH et de force ionique.

On évalue la teneur en fluor de l'émail traité selon Voegel et Frank (J. Biol. Buccale, 1, 281, 1973).

Au tableau II sont indiquées les concentrations de fluor obtenues après attaque par l'acide perchlorique. En supposant que tout le fluor libre (non lié à l'émail) soit
30 solubilisé par le lavage de 24 heures dans l'eau distillée, il est permis de présumer que le fluor libéré par l'attaque à l'acide doit être considéré comme incorporé solidement à la structure cristalline de l'émail.

De toutes les sections de dent traitées par les
35 solutions de pâte dentifrice, il se libère des quantités de



fluor nettement supérieures à celles qui sont libérées par des dents traitées seulement par l'eau distillée.

Toutefois, on a rencontré une variabilité statistiquement significative entre le comportement des sections de
5 dent traitées par l'une ou l'autre pâte dentifrice.

La plus grande quantité de fluor est tirée des dents traitées par la composition de l'invention.

TABLEAU II

Préparation prétraitée	F ⁻ libéré en ppm par		
	I attaque à l'acide	II attaque à l'acide	III attaque à l'acide total
H ₂ O distillée (témoin)	1207	1189	974
Pâte dentifrice B	3581	2401	1187
C	3564	1927	992
F	7582	3990	1725
G	5260	2755	1915
I	10781	5485	2982
			3370
			7169
			6483
			13297
			9930
			19248

000000
12

EXEMPLE 5

Stabilité de la composition dentifrice selon l'invention.

Le tableau II indique des mesures d'activité de l'ion fluor relativement à la teneur totale en fluor de la composition de l'exemple 1 à divers temps. Au bout de 4 mois depuis la date de préparation, la diminution d'activité atteint seulement une moyenne de 2 %. Tout le fluor est donc virtuellement disponible, même longtemps après le moment où, habituellement, il se produit la plus grande perte d'activité, pendant le premier mois après la préparation.

TABLEAU III

Activité de l'ion fluor

(% $\frac{F^-}{\text{total}}$)

Temps (mois)	0	1	4
Echantillon			
I	100	100	98

REVENDICATIONS

1. Compositions dentifrices fluorées dans lesquelles le fluor est totalement disponible sous forme soluble et active, caractérisée en ce qu'elles contiennent du fluorure de sodium et un gel à base de silice hydratée.

2. Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce que le fluorure de sodium est contenu en pourcentages variables de 0,05 à 0,03 % et en ce que la silice précipitée et la silice colloïdale sont contenues en pourcentages compris, respectivement, entre 2 et 10 % et entre 2 et 7 %.

3. Compositions selon la revendication 1 ou 2, caractérisées en ce que le fluorure de sodium est contenu à raison de 0,14 %.

4. Compositions selon la revendication 3, caractérisées en ce que la silice précipitée est contenue à raison de 5 % et la silice colloïdale à raison de 4 %.

5. Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce qu'elles contiennent des excipients adéquats tels que des dulcifiants, mouillants, tensio-actifs, liants, arômes et conservateurs.

6. Composition dentifrice fluorée ayant une activité préventive de la carie et caractérisée par la composition suivante (par 100 g) :

	fluorure de sodium	0,310 g
25	xylitol	3,000 g
	sorbitol, solution à 70 %	45,000 g
	glycérol 30° Baumé	7,000 g
	silice précipitée	5,000 g
	silice colloïdale	4,000 g
30	alkylamidobétaïne	3,500 g
	carboxyméthylcellulose	1,100 g
	arôme naturel	1,000 g
	saccharine sodique	0,500 g
	sorbate de potassium	0,300 g
35	colorants	0,005 g
	eau purifiée	29,285 g

7. Nouvelle composition dentifrice, substantiellement telle que décrite précédemment.

p.pon de : Société dite : PIERREL s.p.a.
Anvers, le 25 novembre 1983.

p.pon de : Bureau des Brevets et des
Marques M.F.J.Bockstael S.A.

