(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

PCT

(43) Date de la publication internationale
15 novembre 2007 (15.11.2007)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/128926 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 6/00 (2006.01) *A61L 26/00* (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01) *A61P 7/04* (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01) *A61K 9/70* (2006.01)
A61K 9/68 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/050938

(22) Date de dépôt international : 16 mars 2007 (16.03.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0651678 10 mai 2006 (10.05.2006) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **PRODUITS DENTAIRES PIERRE ROLLAND** [FR/FR]; Avenue Gustave Eiffel, ZI du Phare, F-33700 Merignac (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **FOURNIE, Marguerite** [FR/FR]; 4 rue des Marronniers, F-33510 Andernos Les Bains (FR). **LESAGE, Patrick** [FR/FR]; 9 rue Constantine, F-35400 Saint Malo (FR).

(74) Mandataires : **GIRAUD, Françoise** etc.; C/o Cabinet Beau De Lomenie, 158 Rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :
— *avec rapport de recherche internationale*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) **Title:** PASTE FOR USE AS A BANDAGE ON MUCOUS MEMBRANES OF THE ORAL CAVITY OR ON THE SKIN

(54) **Titre :** PATE UTILISABLE COMME PANSEMENT SUR LES MUQUEUSES BUCCALES OU SUR LA PEAU

(57) **Abstract:** This invention concerns a biocompatible paste containing an aqueous excipient, which can be used to form a bandage by application of said paste on mucous membranes of the oral cavity or on the skin, characterised in that it contains the following essential ingredients: natural kaolin containing at least 80%, and preferably at least 95%, by mass of kaolinite; a humectant chosen from the group containing propylene glycol, glycerol, polyethylene glycol, sorbitol and any mixture thereof; and a hydrogel forming agent, forming a hydrogel with a portion of the water contained in said excipients, chosen from the group containing anhydrous colloidal silica, cellulose, carboxymethyl cellulose, guar gum, xanthan gum and any mixture thereof. It also concerns the use of this paste as a bandage, notably as a hemostatic bandage, particularly for stopping bleeding of mucous membranes of the oral cavity.

(57) **Abrégé :** La présente invention concerne une pâte biocompatible contenant un excipient aqueux, utilisable pour former un pansement par application de ladite pâte sur les muqueuses buccales ou sur la peau, caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de constituants essentiels : - du kaolin naturel contenant au moins 80%, de préférence au moins 95%, en masse de kaolinite ; - un agent humectant choisi dans le groupe constitué du propylène glycol, du glycérol, du polyéthylène glycol, du sorbitol et de leurs mélanges et - un agent de formation d'hydrogel, formant un hydrogel avec une partie de l'eau contenue dans ledit excipient, choisi dans le groupe constitué de la silice colloïdale anhydre, de la cellulose, de la carboxyméthyl cellulose, de la gomme guar, de la gomme xanthane et de leurs mélanges. Elle concerne également l'utilisation de cette pâte en tant que pansement, notamment en tant que pansement hémostatique, en particulier pour stopper les saignements des muqueuses buccales.

WO 2007/128926 A1

Pâte utilisable comme pansement sur les muqueuses buccales ou sur la peau

L'invention concerne une pâte biocompatible contenant un excipient aqueux utilisable comme pansement, en particulier comme pansement hémostatique sur les muqueuses buccales ou la peau.

On connaît, pour arrêter les saignements d'une plaie, les pansements autocollants constitués de gaze et de sparadrap.

On connaît également des pansements liquides qui sont appliqués sur la plaie et qui se solidifient rapidement en séchant pour former un film protecteur.

Ces dispositifs sont destinés à rester en place, jusqu'à la cicatrisation et doivent ensuite être enlevés, ce qui peut poser un problème d'ordre esthétique et leur enlèvement se fait soit par décollement de la partie adhésive soit par frottement du pansement devenu solide, ce qui peut être douloureux.

De plus, ces dispositifs pour arrêter les saignements ne sont pas adaptés au domaine dentaire, car n'adhérant pas ou ne solidifiant pas dans le milieu humide qu'est la bouche : l'adhésif du pansement adhésif ne colle pas sur les muqueuses et le gel liquide ne se solidifie pas dans ce milieu humide que constitue la bouche.

Ainsi, lors de soins dentaires, en particulier de détartrage, de soins des caries, de prises d'empreintes, qui peuvent provoquer des saignements qui empêchent le praticien de visualiser le site des soins, le sang doit non seulement être évacué mais également son écoulement stoppé pour permettre la poursuite des soins, et, également, pour permettre au patient de repartir sans saignement.

Dans ce domaine, jusqu'à présent, on utilisait des tampons constitués d'un matériau absorbant, généralement du coton hydrophile, pour absorber le sang. Ce type de tampon absorbant doit être comprimé sur la plaie pour stopper par compression le saignement, et pour être maintenu en place, ce qui peut être douloureux pour le patient.

On connaît déjà des matériaux sous forme de pâte destinés à être utilisés comme matériaux d'insertion pour élargir le sillon gingival tout en évitant les saignements au cours de traitement dentaire. De tels matériaux sont plus particulièrement décrits dans le brevet EP 0 477 244 qui décrit

des matériaux d'insertion utilisables pour élargir le sillon gingival, sensiblement sans saignement ou suintement, en particulier lors d'une prise d'empreinte pour la réalisation d'une prothèse de dent.

Pour de tels matériaux, on recherche une viscosité plastique ainsi qu'un seuil d'écoulement bien définis et l'on peut, en particulier, choisir comme l'un des constituants de ces matériaux, une argile kaolinique qui sera contenue dans ces matériaux à une teneur comprise en 65 et 70% en poids.

Toutefois, pour ce type de matériaux, il n'est nullement recherché une application en tant que pansement qui requiert notamment des propriétés bien particulières d'adhésion.

D'autres matériaux destinés également à obtenir une rétraction gingivale sont également décrits dans la demande internationale WO 2005/007095 qui décrit elle aussi des matériaux destinés à éviter la rétraction gingivale et propose, entre autres, des matériaux contenant à cet effet, une argile telle que du kaolin et des constituants additionnels connus pour leur effet hémostatique ou coagulant.

Toutefois, là encore, comme dans le document précédent, il n'est nullement recherché un effet d'adhésion sur les gencives et la formation d'un véritable pansement protecteur.

Il est par ailleurs décrit dans la demande internationale WO 96/25915, une solution visqueuse destinée à contrôler les saignements des gencives pendant une intervention sur les dents. Une telle composition contient à titre de constituants essentiels un agent hémostatique ainsi qu'un agent destiné à diminuer l'acidité de cet agent, cet agent pouvant être une charge inorganique ou un polyol à haut poids moléculaire.

Le brevet américain US 6652840B1 décrit des compositions destinées à contrôler le saignement des gencives et à améliorer leur cicatrisation.

Ces compositions comprennent de façon préférée, du chlorure d'aluminium, du sulfate ferrique, de la cellulose régénérée oxydée, du sulfate d'aluminium et d'ammonium, de la gélatine et un solvant. Toutefois, là encore, cette composition, même si elle présente, du fait de

ses constituants, des propriétés hémostatiques et cicatrisantes, ne permet pas la formation sur la gencive, d'un pansement protecteur.

Les inventeurs de la présente invention ont maintenant découvert de nouvelles compositions pâteuses associant du kaolin à différentes autres substances bien déterminées permettant, après leur application sur les muqueuses de la bouche, d'obtenir un véritable pansement permettant de stopper les saignements au cours d'interventions dentaires.

Ils ont également découvert que ces mêmes compositions pouvaient être utilisées pour application sur la peau permettant ainsi la formation d'un véritable pansement à partir d'une pâte.

Ainsi, l'invention vise à résoudre les inconvénients des dispositifs de l'art antérieur et permet de stopper les saignements en proposant une pâte qui, appliquée sur la plaie, stoppe le saignement par simple effet barrière, se maintient en place, sans avoir à appliquer de pression ou d'adhésif sur la plaie, même en milieu humide et sur des parois non horizontales, et qui s'élimine de façon indolore pour le patient.

Plus précisément, selon un premier aspect, l'invention concerne une pâte biocompatible contenant un excipient aqueux, utilisable pour former un pansement par application de ladite pâte sur les muqueuses buccales ou sur la peau, contenant à titre de constituants essentiels :

- du kaolin naturel contenant au moins 80%, de préférence au moins 95%, en masse de kaolinite ;
- un agent humectant choisi dans le groupe constitué du propylène glycol, du glycérol, du polyéthylène glycol, du sorbitol et de leurs mélanges et ;
- un agent de formation d'hydrogel, formant un hydrogel avec une partie de l'eau contenue dans ledit excipient, choisi dans le groupe constitué de la silice colloïdale anhydre, de la cellulose, de la carboxyméthyl cellulose, de la gomme guar, de la gomme xanthane et de leurs mélanges.

Selon un deuxième aspect, l'invention concerne l'utilisation de la pâte ci-dessus en tant que pansement ou pour la préparation d'un pansement, ledit pansement étant destiné à être appliqué sur les muqueuses buccales ou sur la peau.

Selon un troisième aspect, l'invention concerne une méthode de traitement destinée à stopper les saignements des muqueuses buccales ou de la peau, consistant à appliquer sur la partie du corps concernée la pâte faisant l'objet du premier aspect de l'invention.

L'invention sera mieux comprise et d'autres caractéristiques et avantages de celle-ci apparaîtront mieux à la lecture de la description explicative qui suit et qui est faite en référence aux figures dans lesquelles :

- la figure 1 montre le comportement rhéofluidifiant de la pâte obtenue selon l'invention à l'exemple 1,
- la figure 2 montre le comportement rhéofluidifiant de la pâte obtenue selon l'invention à l'exemple 1, après un traitement par centrifugation,
- la figure 3 montre l'évolution de la viscosité de la pâte obtenue selon l'invention à l'exemple 1 en fonction du temps et à une sollicitation de 5 s^{-1},
- la figure 4 montre le comportement thixotrope de la pâte obtenue selon l'invention à l'exemple 1, et
- la figure 5 montre la courbe de mesure de la force d'adhésion (encore dénommée tack) de la pâte obtenue selon l'invention à l'exemple 1.

Dans les différents aspects de l'invention, la pâte de l'invention est une pâte biocompatible et l'eau utilisée pour sa préparation est de façon avantageuse de l'eau préalablement purifiée, comme classiquement utilisée dans les produits destinés à être mis en contact avec une plaie.

Cette pâte contient, en tant que composés essentiels, du kaolin naturel, un agent humectant choisi dans le groupe constitué par le propylèneglycol, le glycérol, un polyéthylèneglycol, le sorbitol et les mélanges de ceux-ci, et un agent de formation d'hydrogel choisi dans le groupe constitué par une silice colloïdale anhydre, une cellulose, de la carboxyméthylcellulose, de la gomme guar, de la gomme xanthane et leurs mélanges.

Ces trois constituants essentiels permettent, en présence d'eau introduite en quantité suffisante pour saturer sensiblement le kaolin et former un hydrogel grâce à la présence de l'agent de formation d'hydrogel, d'obtenir une composition sous forme de pâte dont les propriétés rhéologiques ainsi que les propriétés d'adhésion (tack) sont

adaptées pour obtenir l'effet de pansement sur les muqueuses buccales ou sur la peau lors de l'application de cette pâte.

L'homme du métier comprendra, bien entendu, que les proportions des constituants essentiels ainsi que celles de l'eau contenue dans la composition, peuvent varier en fonction de la nature des deux constituants que sont l'agent de formation de l'hydrogel et l'agent d'hydratation.

Le kaolin contient au moins 80% et avantageusement au moins 95 % en masse de kaolinite et agit dans la pâte de l'invention comme un absorbant de fluides. Il a les propriétés générales des argiles connues en médecine et en cosmétique. Mais surtout, il apporte à la pâte de l'invention, en combinaison avec l'agent de formation d'hydrogel et l'agent humectant, la texture et le comportement rhéologique voulu pour la pâte de l'invention.

L'eau, de préférence purifiée, est introduite en quantité suffisante pour obtenir une pâte de la viscosité, de la texture, et de l'aspect voulu.

L'agent humectant permet, d'une part, d'obtenir l'aspect visuel du produit et d'éviter le desséchement de la pâte lors de son stockage.

Cet agent permet surtout, en coopération avec les deux autres constituants essentiels de l'invention que sont l'agent de formation de l'hydrogel et le kaolin, d'obtenir la texture de la pâte et le comportement rhéologique voulu de la pâte. L'agent de formation d'hydrogel amène, en outre, des propriétés d'adhésion de la pâte sur la peau ou sur les muqueuses buccales.

L'agent de formation d'hydrogel est de préférence une silice colloïdale anhydre, de préférence une silice colloïdale anhydre présentant une surface spécifique de l'ordre de 200 m^2/gr. Un exemple d'une telle silice colloïdale anhydre est le produit commercialisé sous la marque Aérosil® 200, par la société Degussa.

Selon une variante particulièrement avantageuse, l'agent humectant est le propylène glycol.

Comme exposé précédemment, les proportions des constituants essentiels varient en fonction de leur nature.

Toutefois, selon une variante particulièrement avantageuse de l'invention, la pâte comprend, dans le cas où l'agent de formation

d'hydrogel est la silice colloïdale anhydre, les proportions pondérales suivantes de constituants essentiels et d'eau :

- kaolin : entre 35 et 55%,
- propylène glycol : entre 2 et 4%,
- silice colloïdale anhydre : entre 3 et 7%,
- eau : entre 35 et 46%.

La pâte de l'invention, telle qu'elle est définie précédemment, possède déjà, du fait de la présence du kaolin, d'intéressantes propriétés hémostatiques.

Toutefois, il sera souvent avantageux d'ajouter dans cette pâte, un agent astringent qui contribue à l'arrêt plus rapide des saignements par son action de rétraction des tissus et/ou un agent vasoconstricteur qui contribue également à l'arrêt plus rapide des saignements par son action vasoconstrictrice sur les vaisseaux sanguins.

Cet agent astringent sera avantageusement choisi dans le groupe constitué des chlorures et sulfates de fer ou d'aluminium, du sulfate double d'aluminium et de potassium, et des mélanges de ceux-ci.

D'une façon préférée, l'agent astringent sera le chlorure d'aluminium et sera présent dans la composition à une concentration avantageusement comprise entre 5 et 25% en masse par rapport à la masse totale de la pâte, de préférence à raison d'environ 15% en masse.

Enfin, on pourra également introduire dans la pâte de l'invention, un agent vasoconstricteur, par exemple l'adrénaline.

Comme exposé précédemment, l'intérêt des compositions de l'invention est leur aptitude à former un pansement lors de leur application sur la peau ou les muqueuses de la bouche. Ceci implique, pour la pâte, des propriétés bien particulières de rhéologie et d'adhésion qui sont avantageusement les suivantes :

- elle a un comportement rhéofluidifiant à 23°C,
- elle a une viscosité au repos mesurée à 23°C comprise entre 3.000 et 4.500 Pa.s, de préférence comprise entre 3.500 et 4.000 Pa.s,
- elle a un comportement thixotrope, et

- elle a une force de d'adhésion mesurée à 23°C et humidité ambiante comprise entre 0,3 et 0,7 N, de préférence comprise entre 0,5 et 0,6 N.

Ce comportement rhéofluidifiant se caractérise par une contrainte seuil mesurée à 23°C comprise entre 110 et 140 Pa et une viscosité, mesurée à un taux de cisaillement de 5 s^{-1} et à une température de 23°C, comprise entre 60 et 90 Pa.s.

Ainsi, la pâte de l'invention a, de préférence, un comportement rhéofluidifiant à 23°C. Ceci signifie que la pâte selon l'invention diminue de viscosité lorsqu'on lui applique une contrainte. Ainsi, au repos, la pâte de l'invention est une pâte dont la viscosité mesurée à 23°C est comprise entre 3 000 et 4 500 Pa.s. Cette viscosité lui permet de rester en place, même sur des supports non horizontaux, sans écoulement.

Mais, lorsqu'on lui applique une contrainte faible, telle qu'une contrainte correspondant à une action de mélange avec une spatule, sa viscosité diminue et ainsi, la pâte peut être appliquée et lisse sur la peau ou les muqueuses buccales sans aucun effort.

Ce comportement lui permet également d'être appliquée avec une seringue au site d'application, à la simple force manuelle, sans exercer de pression excessive.

Ceci constitue un avantage pour les compositions de l'invention qui seront avantageusement conditionnées pour leur usage, notamment par les dentistes, dans des seringues, en particulier des seringues à embouts jetables.

La pâte de l'invention a un comportement thixotrope, c'est-à-dire que, même après une agitation manuelle ou une pression pour la sortir de la seringue, elle retrouve une fois l'agitation ou l'application de la pression stoppée, sa viscosité d'origine.

De plus, la pâte de l'invention adhère à la peau, et également aux muqueuses buccales qui sont un milieu humide et à 37°C, sans application de pression pour la maintenir en place.

Cette propriété d'adhésion se traduit par une force d'adhésion (tack) mesurée à 23°C et humidité ambiante comprise entre 0,3 et 0,7 N.

Lorsque mesurée à 37°C et à une humidité relative de 90 %, pour simuler les conditions d'humidité et de température de la bouche, les propriétés d'adhésion de la pâte de l'invention restent excellentes.

De préférence, la force d'adhésion (tack) de la pâte de l'invention est comprise entre 0,5 et 0,6 N.

Quant au comportement rhéofluidifiant de la pâte, il se caractérise par une contrainte seuil mesurée à 23°C comprise entre 110 et 140 Pa et une viscosité, mesurée à un taux de cisaillement de 5 s^{-1} et une température de 23°C, comprise entre 60 et 90 Pa.s.

Ainsi, en raison de son comportement rhéologique qui lui permet avantageusement de s'écouler facilement en exerçant une faible contrainte, la pâte de l'invention peut être conditionnée dans une seringue, ce qui permet une application précise et localisée et de maintenir l'asepsie du produit.

Bien entendu, la pâte de l'invention est une pâte compatible biologiquement.

La pâte de l'invention peut être utilisée pour stopper les saignements de la peau ainsi que pour stopper les saignements des muqueuses buccales. Elle est donc ainsi particulièrement adaptée pour une utilisation par des dentistes lors de leurs opérations. En effet, la pâte de l'invention pourra être appliquée avec une seringue ou avec une spatule, sans exercer de pression.

Une fois en place, elle adhère aux muqueuses buccales et elle stoppe les saignements sans avoir à la maintenir par pression, du fait de ses propriétés d'adhésion.

Enfin, la pâte de l'invention contient avantageusement un colorant. La présence du colorant est particulièrement intéressante dans les applications dentaires puisque le colorant permettra au dentiste de mieux localiser la plaie au cours de l'intervention.

C'est pourquoi on choisira, de préférence, dans les applications dentaires, un colorant bleu.

La pâte de l'invention comprendra également avantageusement un arôme.

Le colorant, comme l'arôme, seront avantageusement choisis parmi les colorants et arômes de grade alimentaire.

Bien entendu, l'homme du métier comprendra aisément que les quantités et concentrations des colorants et/ou des arômes et, d'une façon générale, des produits utilisés dans les pâtes de l'invention, devront être déterminées de façon à ne pas modifier les propriétés rhéologiques et d'adhésion de la composition.

Une pâte particulièrement préférée selon l'invention comprend, en pourcentage en masse par rapport à la masse totale de la pâte, entre 0,03 et 0,1 % de colorant bleu de grade alimentaire et/ou entre 0,5 de 2 % d'arôme de grade alimentaire.

De préférence, lorsqu'il est présent, le colorant doit être de grade alimentaire et présent dans la pâte de l'invention à un pourcentage en masse, par rapport à la masse totale de la pâte de 0,05 %.

L'utilisation d'un colorant bleu est particulièrement avantageuse, en particulier pour une utilisation sur les muqueuses.

Lorsque présent dans la pâte selon l'invention, l'arôme de grade alimentaire est de préférence présent en une concentration, en masse par rapport à la masse totale de la pâte, de 1 %.

Comme exposé précédemment, la pâte de l'invention contient de préférence un colorant bleu, ce qui permet au dentiste de localiser précisément le site d'application de la pâte. Une fois le saignement stoppé, la pâte de l'invention s'élimine par un simple rinçage à l'eau. Aucun frottement n'est à appliquer. Là encore, la coloration bleue permettra au dentiste d'apprécier visuellement, l'élimination totale de la pâte.

Il pourra alors continuer ses soins comme requis.

Comme indiqué précédemment, les pâtes de l'invention, du fait de leur composition et de leur aptitude à adhérer sur la peau ou sur les muqueuses de la bouche, peuvent être avantageusement utilisées en tant que pansement et tout particulièrement en tant que pansement hémostatique.

Afin de mieux faire comprendre l'invention, on va maintenant en décrire, à titre d'exemples purement illustratifs et non limitatifs, plusieurs modes de réalisation.

Exemple 1

Une pâte selon le mode de réalisation préféré de l'invention est obtenue par le procédé suivant. Ce procédé est mis en œuvre à température ambiante.

On pèse 38 g d'eau.

On prélève 10 g de cette eau et on y dissout 0,05 g de colorant bleu de grade alimentaire.

On obtient une première solution.

On procède ensuite à la dissolution de 15 g de chlorure d'aluminium dans le restant d'eau.

Lorsque la dissolution du chlorure d'aluminium est complète, on ajoute 3 g de propylèneglycol et 1 g d'arôme fraise de grade alimentaire.

On homogénéise cette solution.

On obtient une seconde solution.

Puis on introduit la première solution contenant le colorant bleu de grade alimentaire dans la seconde solution et on homogénéise.

Le pH de la solution obtenue est de 2.

On ajoute à cette solution 4,05 g d'Aérosil® 200 et on procède à un mélange pour obtenir un gel.

A ce gel, on ajoute progressivement 38,9 g de kaolin commercial contenant au moins 95 % en masse de kaolinite.

Lorsque la totalité du kaolin est incorporée, on poursuit le mélange pour homogénéiser le produit.

Dans cet exemple, qui est le mode de réalisation particulièrement préféré de l'invention, le chlorure d'aluminium utilisé comme agent astringent.

Comportement rhéologique

Le comportement rhéologique de la pâte obtenue dans cet exemple a été mesuré en utilisant un test d'écoulement dans lequel on sollicite l'échantillon de pâte à une vitesse de déformation (taux de cisaillement) donnée et on mesure la contrainte correspondance et ceci, pour des valeurs croissantes de vitesses de déformation.

La procédure utilisée est la suivante :

. Appareillage : rhéomètre AR 1000 de TA Instrument
. Logiciel d'exploitation des données : Rheology Advantage Data Analysis V5.1.42
. Type de test : écoulement avec mesures à l'équilibre, avec pour chaque point :
- validation par trois échantillonnages concordants (tolérance 5 %)
- période d'échantillonnage : 10 s
- durée maximale de mesure par point : 1 minute.
. Nombre de points : 50, avec répartition linéaire.
. Gamme de taux de cisaillement : 0,05 – 5 s^{-1}.
. Température : 23°C contrôlée par Plan Pelletier (précision : 0,1°C).
. Géométrie de mesure : plan aluminium anodisé 25 mm.
. Entrefer : 1 200 µm.
- Dépôt du produit à la cuillère.
- Descente manuelle jusqu'à 1 500 µm.
- Descente automatique jusqu'à 1 250 µm.
- Nettoyage du surplus d'échantillons,
- Descente automatique jusqu'à 1 200 µm.

Les résultats obtenus sont présentés en figure 1 qui montre l'évolution de la viscosité de la pâte en fonction de la contrainte de cisaillement. On voit clairement sur cette courbe le comportement rhéofluidifiant du produit, c'est-à-dire que sa viscosité diminue avec l'augmentation de la vitesse de cisaillement.

Cette baisse de la viscosité est très marquée jusqu'à 2 s^{-1}, ensuite on observe une sorte de palier, la viscosité diminuant à un rythme beaucoup moins soutenu.

On note également la présence d'une asymptote verticale pour les taux de cisaillement proches de zéro. Ceci signifie que pour un taux de cisaillement nul, la viscosité est infinie. En d'autres termes, la pâte présente une très grande résistance à l'écoulement lorsqu'elle est au repos. Cette propriété permet à la pâte de "se tenir", de ne pas s'écouler lorsqu'elle est soumise à des contraintes de cisaillement inférieures à une valeur appelée contrainte seuil.

On peut modéliser le comportement du produit par l'équation de Hershel-Bulkley :

$\mu = \sigma_s/\gamma^0 + \beta(\gamma^0)^{n-1}$

avec σ_s (contrainte seuil), β et n constantes.

Les contraintes seuils sur 5 essais ont été obtenues en procédant à un calcul d'extrapolation plus centrée sur les faibles taux de cisaillement. Quand à la viscosité à 5 s^{-1}, elle a été mesurée grâce au logiciel d'exploitation.

Les valeurs de contrainte seuil et les valeurs de viscosité mesurée à 5 s^{-1} obtenues sont regroupées au tableau I suivant :

Tableau I

	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 4	Essai 5	Moyenne	Ecart type
Contrainte Seuil (Pa)	134	113	113	122	124	121	9
Viscosité à 5 s^{-1} (Pa.s)	87	48	62	72	60	66	15

Pour démontrer la stabilité de ce comportement rhéologique et pour évaluer l'effet de la sédimentation de la pâte, on a centrifugé une partie de la pâte obtenue à l'exemple 1 et recueilli la partie basse de l'échantillon centrifugé. On soumet cette partie basse au même test d'écoulement que précédemment décrit.

On obtient, pour deux essais, les courbes représentées en figure 2.

On observe sur la figure 2, que le comportement de la pâte de l'invention, après centrifugation, est également un comportement rhéofluidifiant.

Si l'on compare les courbes obtenues aux figures 1 et 2, on note que la pâte semble un peu plus épaisse jusqu'à 4 s^{-1}, après centrifugation.

Après cette valeur de contrainte, les valeurs de viscosité mesurée sont équivalentes et la différence n'est plus marquée.

Le tableau II suivant regroupe les valeurs de contrainte seuil et les viscosités correspondantes obtenues dans la pâte de l'invention après centrifugation.

Tableau II

	Essai 1	Essai 2	Moyenne
Contrainte Seuil (Pa)	164	159	161
Viscosité à 5 s^{-1} (Pa.s)	99	80	89

On voit que la sédimentation a une légère influence sur la pâte, qui se trouve un peu épaissie.

Ceci se traduit par une contrainte seuil un peu plus élevée, de l'ordre de 160 Pa au lieu de 120, mais pas de variation nette de la viscosité palier qui reste du même ordre de grandeur.

Comportement thixotrope

Le comportement thixotrope de la pâte obtenue dans cet exemple a également été mis en évidence.

Ce comportement thixotrope a été évalué sur l'échantillon obtenu à l'exemple 1, non centrifugé.

Le caractère thioxotrope de la pâte de l'invention, c'est-à-dire sa capacité à retrouver sa viscosité initiale (viscosité au repos) après sollicitation a été mise en évidence en utilisant le test suivant mis en œuvre à 23°C :

- cisaillement à un taux de cisaillement très faible (0,05 s^{-1}) pendant 5 minutes après échantillonnage toutes les 10 secondes.
- cisaillement à 5 s^{-1} pendant 30 secondes avec échantillonnage toutes les 2 secondes.
- reproduction de l'étape 1.
- géométrie de mesure : plan aluminium 25 mm.

- entrefer 1 200 mm.

Ce test permet de visualiser le retour de la viscosité après cisaillement en comparant la viscosité obtenue à l'équilibre à la première étape et celle mesurée pendant la troisième étape.

Les résultats obtenus sont représentés aux figures 3 et 4 qui représentent l'évolution de la viscosité dans le temps avant et après sollicitation.

La figure 3 représente l'évolution de la viscosité à la deuxième étape du test, c'est-à-dire à un cisaillement "fort" de 5 s^{-1}. On voit sur la figure 3 que la fissuration est très nette et que l'on atteint rapidement une viscosité palier.

La figure 4 montre les mesures effectuées aux étapes 1 et 3 dites de faible cisaillement (0.05 s^{-1}) et simulant le repos. La première étape permet d'évaluer la viscosité au repos qui est alors comprise entre 3 500 et 4 000 Pa.s.

On voit, grâce à la troisième étape, que le fluide après sollicitation tend à retrouver sa viscosité initiale, une réversibilité caractéristique de la thixotropie.

Deux types d'essai mettant en évidence les propriétés d'adhésion de la pâte obtenue à l'exemple de l'invention ont été réalisés.

Tout d'abord, un essai a été réalisé à 23°C et humidité ambiante.

Ces essais ont pour base la norme FINAT n° 9 avec les dérogations suivantes :

- humidité ambiante
- adhésif échantillon enduit sur le support fixe (plaque aluminium)
- surface de contact : 25 mm x 25 mm.
- capteur 5 N + 0,025 N.
- le papier utilisé possède un grammage de 80 g/m^2.

Ces essais correspondent à des essais de tack à la boucle.

L'essai de "tack" à la boucle consiste à mettre en contact une languette de papier sur un échantillon et à mesurer la force nécessaire au décollement du papier ou force de tack. La surface contact est de 625 mm^2 (soit 25 mm x 25 mm).

Ce test ne met pas en jeu de contact par pression, c'est-à-dire que la boucle est simplement posée sur la surface à étudier, contrairement aux

essais de tack au pointeau où une pression de maintien est appliquée lors du contact.

Bien que la dénomination de ce test fasse appel au concept de tack, il s'agit en fait d'une mesure de pégosité, terme employé par exemple pour décrire l'aspect collant de la confiture ou du chocolat mou.

Les forces d'adhésion (tack) (en N) mesurées sont regroupées au tableau III suivant :

Tableau III

	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 4	Essai 5	Moyenne	Ecart type
Pâte de l'exemple 1	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,5	0,1

La courbe représentative du comportement de la pâte obtenue à l'exemple 1 est montrée en figure 5.

Dans le cas de la pâte de l'invention, le test de "tack à la boucle" ne permet pas de mesurer la force d'adhésion : la force d'adhésion mesurée est de l'ordre du bruit de mesure. On peut donc dire que dans le cas d'une simple mise en contact, sans pression, la pâte de l'invention présente des propriétés adhésives. Le faciès de rupture observé avec la pâte de l'invention confirme cette conclusion. En effet, après décollement de la boucle, un dépôt de la pâte de l'invention reste sur cette dernière. On notera que la valeur mesurée de la force de tack ne peut être associée à ce surpoids inévitable de la boucle, car la courbe revient à zéro (bruit de mesure après le pic de décollement).

Par ailleurs, une corrélation est à souligner entre la cohésion de la pâte de l'invention et son adhésion sur une surface.

La force de "tack" est définie comme la force nécessaire pour séparer une matière possédant une adhésion instantanée, c'est-à-dire par contact, d'une surface que l'on cherche à faire adhérer. Or, la rupture est cohésive, ce qui signifie que l'adhésion de la pâte de l'invention est supérieure à la cohésion. Dans ces conditions, on parle alors de pégosité.

Cependant cette faible cohésion n'est nullement préjudiciable à l'application visée puisque la pâte de l'invention est utilisée en fines couches sur la peau ou sur la gencive.

La contrainte de seuil est alors suffisamment importante pour empêcher le volume du produit de s'écouler sous l'effet de la gravité ou de l'écoulement sanguin.

Des essais de "tack à la boucle" en atmosphère contrôlée simulant les conditions trouvées dans la bouche ont été également effectués.

Ces essais ont également pour base la norme FINATE N° 9 avec les évaluations suivantes :

- température : 37°C
- humidité : 90 %
- adhésif (échantillon) enduit sur le porte-échantillon à verre borosilicaté de l'ensemble
- surface de contact : 25 mm x 40 mm
- capteur 5N $\pm$ 0,025 N.

Le papier utilisé possède un grammage de 80 g/m^2.

Les forces de tack mesurées sur la pâte de l'échantillon sont regroupées au tableau IV suivant :

Tableau IV

	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 4	Essai 5	Moyenne	Ecart type
Pâte de l'exemple 1	0,3	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1

Les valeurs obtenues dans ces conditions diffèrent de celles obtenues à 23°C et humidité ambiante.

En effet, l'humidité importante de l'environnement entraîne une absorption d'eau par la pâte de l'invention qui se trouve alors gorgée d'eau. Cependant, on continue d'observer le même type de rupture, ce qui signifie que dans ces conditions, la pâte de l'invention permet encore d'obtenir l'adhésion sur la gencive sans pression d'application.

De plus, si l'on considère qu'au moment de l'enduction sur la plaie, l'humidité ambiante de la bouche n'a finalement que peu d'influence sur le comportement de la pâte puisqu'elle n'a pas, durant cette courte phase, le temps de s'acclimater à l'hygrométrie buccale.

Mesure des angles de contact

Les propriétés d'adhésion de la pâte de l'invention ont également été mises en évidence par des mesures d'angle de contact.

Dans ces mesures, le but est de mesurer les angles de contact faits par des gouttes de liquide de référence de volume contrôlé, ici deux microlitres, déposées à la surface d'un substrat donné, ici la pâte de l'exemple 1. Les angles sont mesurés à droite et à gauche de la goutte pour une meilleure précision et deux secondes après le dépôt de la goutte.

Les liquides de référence utilisés sont de l'eau et du sérum physiologique, ce qui permet d'avoir des résultats proches de ceux obtenus dans le cas de la salive et du sang baignant la gencive.

La pâte de l'exemple 1 a été enduite sur une lame de microscope jusqu'à l'obtention d'une planéité satisfaisante. Environ 1 g de cette pâte a été utilisée, pour obtenir un film d'environ 1 mm d'épaisseur et 10 cm^2 de surface, ce qui correspond à un grammage d'environ 1 kg de pâte par m^2 de lame.

On mesure l'angle de contact sur au moins 5 échantillons des liquides de référence avec la pâte de l'exemple 1.

La mesure de l'angle de contact permet de visualiser l'étalement des liquides de référence sur la pâte obtenue à l'exemple 1, c'est-à-dire l'affinité de ces liquides pour la pâte de l'exemple 1. Ces mesures permettent d'avoir une idée de l'affinité de la pâte de l'exemple 1 pour les liquides au contact de la gencive, tel que la salive et le sang.

Dans le cas d'une très faible interaction entre l'échantillon et le substrat (pâte de l'exemple 1), l'angle de contact mesuré sera élevé, car l'échantillon cherche à minimiser sa surface de contact avec le substrat (pâte de l'exemple 1).

Dans le cas contraire, l'échantillon s'étalera très bien sur le substrat (pâte de l'exemple 1) et l'angle sera très faible.

Les valeurs des angles mesurés en utilisant comme substrat la pâte de l'invention obtenue à l'exemple 1 et des gouttes d'eau et/ou des gouttes de solution saline sont présentées au tableau V qui suit.

Tableau V

	Goutte 1	Goutte 2	Goutte 3	Goutte 4	Goutte 5	Moyenne	Ecart type
Eau	19-19	17.2-21,8	20,3-20,1	20,9-19,7	19,9-21,4	20	1
Solution saline	16,5-14,9	17,9-16,4	14,4-16,2	14,7-14,4	13,4-15,8	15	1

On voit donc que les gouttes ont un angle de contact assez faible, ce qui montre que la pâte obtenue à l'exemple 1 mouillera bien la surface de la gencive lorsqu'elle entrera en contact avec cette dernière.

Essais de tolérance et d'efficacité anti-saignement

Des essais de tolérance et de biocompatibilité ont été menés en appliquant la pâte de l'invention obtenue à l'exemple 1 sur des bajoues lésées de hamsters.

Ces essais ont montré la parfaite tolérance et biocompatibilité de la pâte de l'invention.

Ces essais ont également montré que la pâte de l'invention obtenue à l'exemple 1 permet de stopper les saignements par une application de 2 minutes, environ.

Comme la pâte de l'invention ne sèche pas, même après plusieurs heures d'application, elle est éliminée, au bout de ces 2 minutes, sans avoir à appliquer de frottement, par un simple lavage à l'eau.

Exemple 2

Un procédé de fabrication d'une pâte selon l'invention ne contenant pas de chlorure d'aluminium est donné ci-après.

Ce procédé est mis en œuvre à température ambiante.

On pèse 45,55g d'eau.

On prélève 10 g de cette eau, dans laquelle on dissout 0,05 g de colorant bleu de grade alimentaire.

On obtient une première solution.

Dans la partie restante d'eau, on dissout 3 g de propylèneglycol et 1 g d'arôme de fraise alimentaire et on homogénéise. Puis on ajoute à cette solution, la première solution contenant le colorant. On homogénéise. Cet ajout d'acide permet d'avoir un pH comparable à celui de la composition de l'exemple 1.

On ajoute 0,4 g d'acide tartrique en cristaux, on mélange et on homogénéise.

Le pH de la solution obtenue est de 2.

On ajoute alors 4,05g d'aérosil 200 et on mélange pour obtenir un gel.

A ce gel on ajoute progressivement 46g de kaolin. Lorsque la totalité du kaolin est incorporée, on poursuit le mélange pour homogénéiser le produit.

Les résultats en termes de comportement rhéologique, de viscosité, de thixotropie, d'angles de contact et de tolérance sont similaires aux résultats obtenus avec la pâte selon l'exemple 1.

Ainsi, on voit que la pâte de l'invention présente une pégosité qui lors de son utilisation comme pansement mécanique sur une plaie de la peau ou de la gencive permet une adhésion sans pression, ce qui est un atout pour garantir le caractère indolore de l'opération et la propreté de la plaie après traitement, puisqu'aucune pression notable n'aura été exercée sur celle-ci.

De plus, la pâte de l'invention s'élimine très facilement, de façon indolore.

Bien entendu, l'invention n'est nullement limitée aux modes de réalisation préférés qui ont été données uniquement à titre illustratif et non limitatif.

REVENDICATIONS

1. Pâte biocompatible contenant un excipient aqueux, utilisable pour former un pansement par application de ladite pâte sur les muqueuses buccales ou sur la peau, caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de constituants essentiels :

- du kaolin naturel contenant au moins 80%, de préférence au moins 95%, en masse de kaolinite ;
- un agent humectant choisi dans le groupe constitué du propylène glycol, du glycérol, du polyéthylène glycol, du sorbitol et de leurs mélanges et
- un agent de formation d'hydrogel, formant un hydrogel avec une partie de l'eau contenue dans ledit excipient, choisi dans le groupe constitué de la silice colloïdale anhydre, de la cellulose, de la carboxyméthyl cellulose, de la gomme guar, de la gomme xanthane et de leurs mélanges.

2. Pâte selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit agent de formation d'hydrogel est la silice colloïdale anhydre.

3. Pâte selon la revendication 2, caractérisée en ce que ladite silice colloïdale anhydre présente une surface spécifique de l'ordre de 200 m^2/g.

4. Pâte selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que ledit agent humectant est le propylène glycol.

5. Pâte selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle comprend, en pourcentage en masse par rapport à la masse totale de la pâte :

- kaolin : entre 35 et 55%,
- propylène glycol : entre 2 et 4%,
- silice colloïdale anhydre : entre 3 et 7%,
- eau : entre 35 et 46%

6. Pâte selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle contient en outre, un agent astringent choisi dans le groupe constitué des chlorures et sulfates de fer ou d'aluminium, du sulfate double d'aluminium et de potassium, et des mélanges de ceux-ci.

7. Pâte selon la revendication 6, caractérisée en ce que ledit agent astringent est le chlorure d'aluminium et représente entre 5 et 25%, de

préférence environ 15%, en masse par rapport à la masse totale de la pâte.

8. Pâte selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un agent vasoconstricteur, par exemple l'adrénaline.

9. Pâte selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle contient un colorant, de préférence un colorant bleu pour les applications sur les muqueuses buccales.

10. Pâte selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un arôme, de préférence un arôme de grade alimentaire.

11. Pâte selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que :

- elle a un comportement rhéofluidifiant à 23°C,
- elle a une viscosité au repos mesurée à 23°C comprise entre 3.000 et 4.500 Pa.s, de préférence comprise entre 3.500 et 4.000 Pa.s,
- elle a un comportement thixotrope, et
- elle a une force de d'adhésion mesurée à 23°C et humidité ambiante comprise entre 0,3 et 0,7 N, de préférence comprise entre 0,5 et 0,6 N.

12. Pâte selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que son comportement rhéofluidifiant se caractérise par une contrainte seuil mesurée à 23°C comprise entre 110 et 140 Pa et une viscosité, mesurée à un taux de cisaillement de 5 s^{-1} et à une température de 23°C, comprise entre 60 et 90 Pa.s.

13. Utilisation de la pâte définie dans l'une des revendications 1 à 12 en tant que pansement ou pour la préparation d'un pansement, ledit pansement étant destiné à être appliqué sur les muqueuses buccales ou sur la peau.

14. Utilisation selon la revendication 13 caractérisée en ce que ledit pansement est un pansement hémostatique.

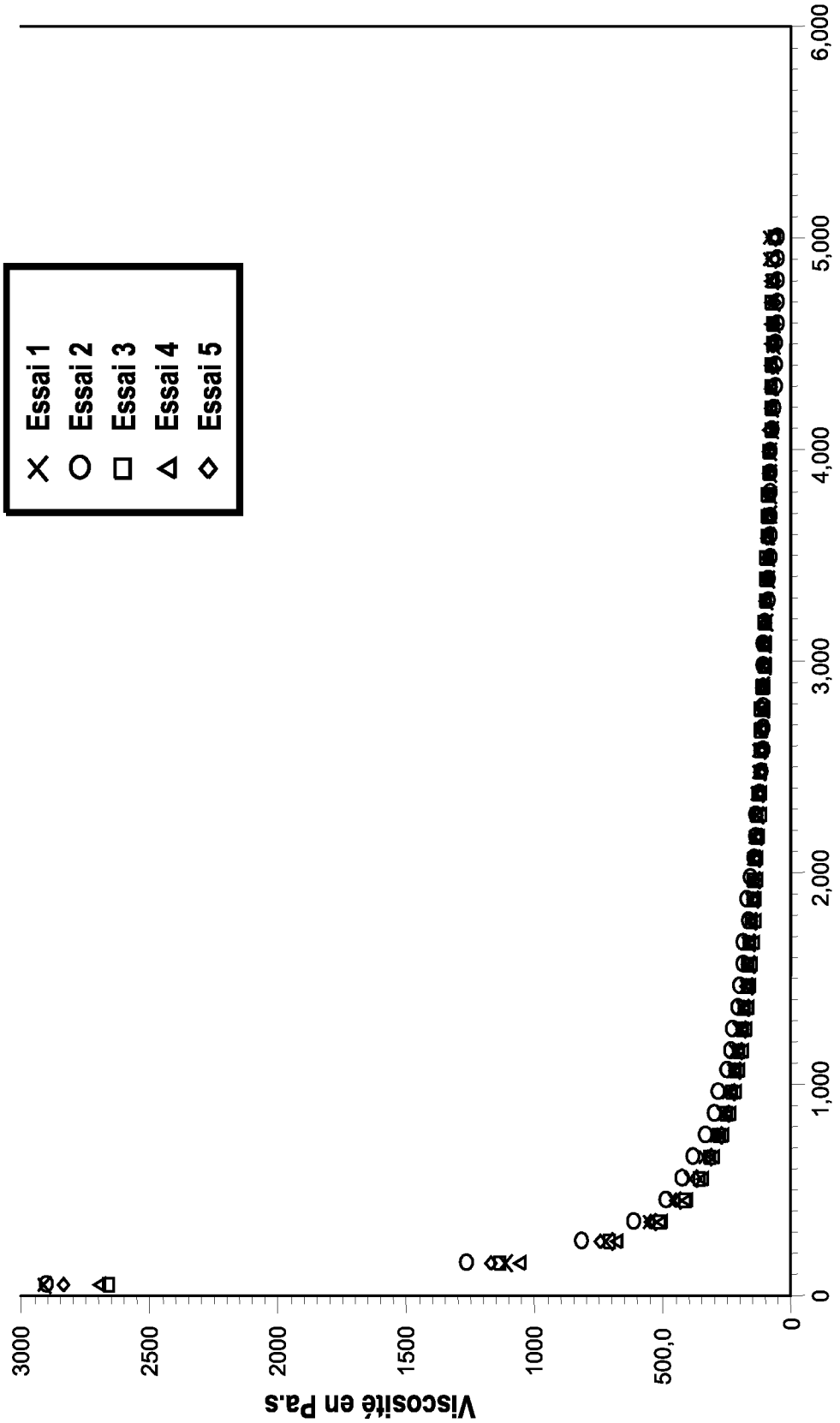

Essai 1
Essai 2
Essai 3
Essai 4
Essai 5
Viscosité en Pa.s
3000
2500
2000
1500
1000
500,0
0
0
1,000
2,000
3,000
4,000
5,000
6,000
Taux de cisaillement en s-1

FIG.1

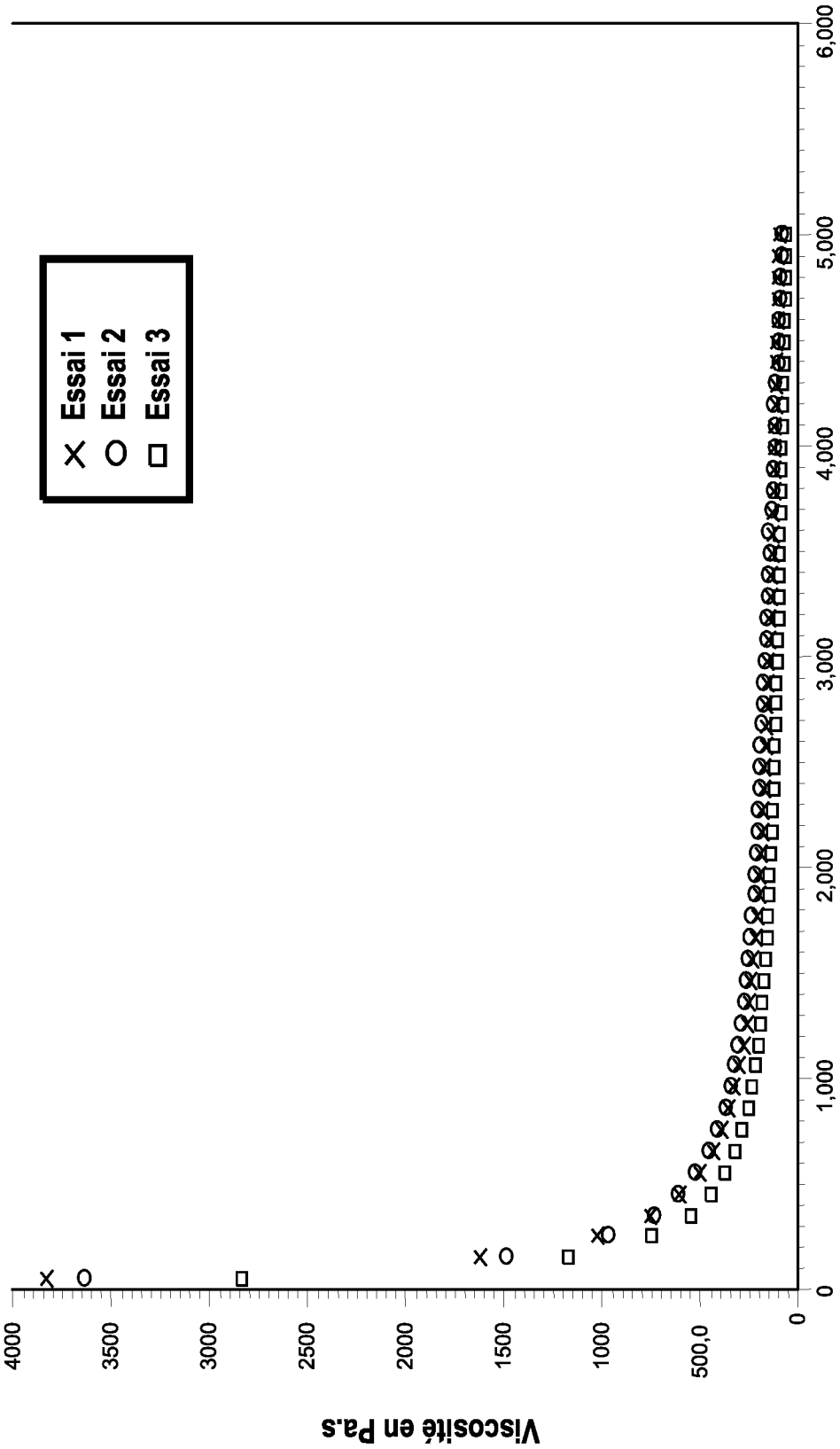

Essai 1
Essai 2
Essai 3
Viscosité en Pa.s
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500,0
0
0
1,000
2,000
3,000
4,000
5,000
6,000
Taux de cisaillement en s-1

FIG.2

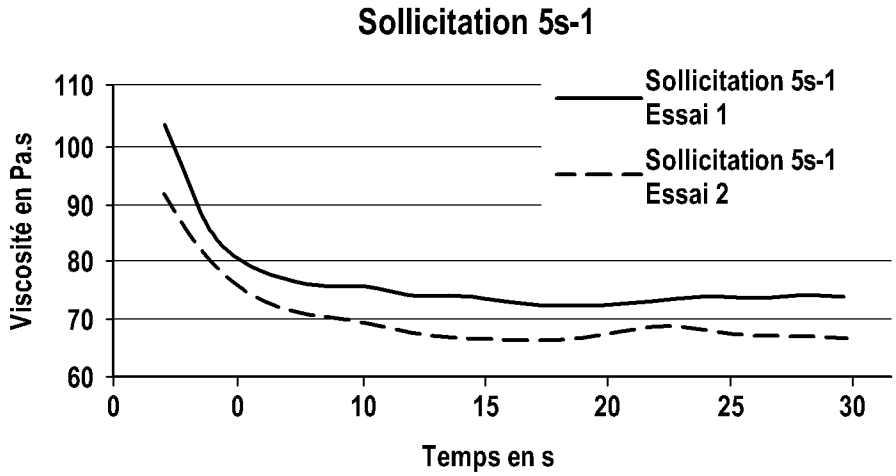


FIG.3

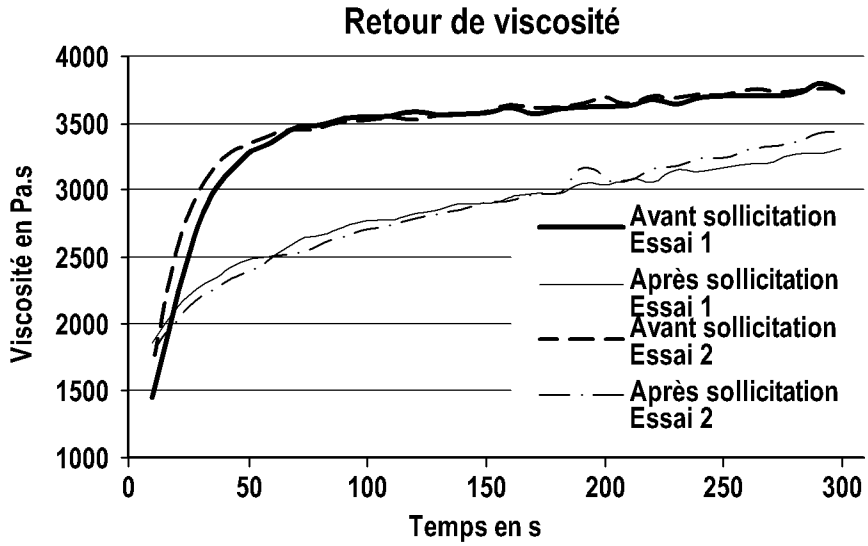


FIG.4

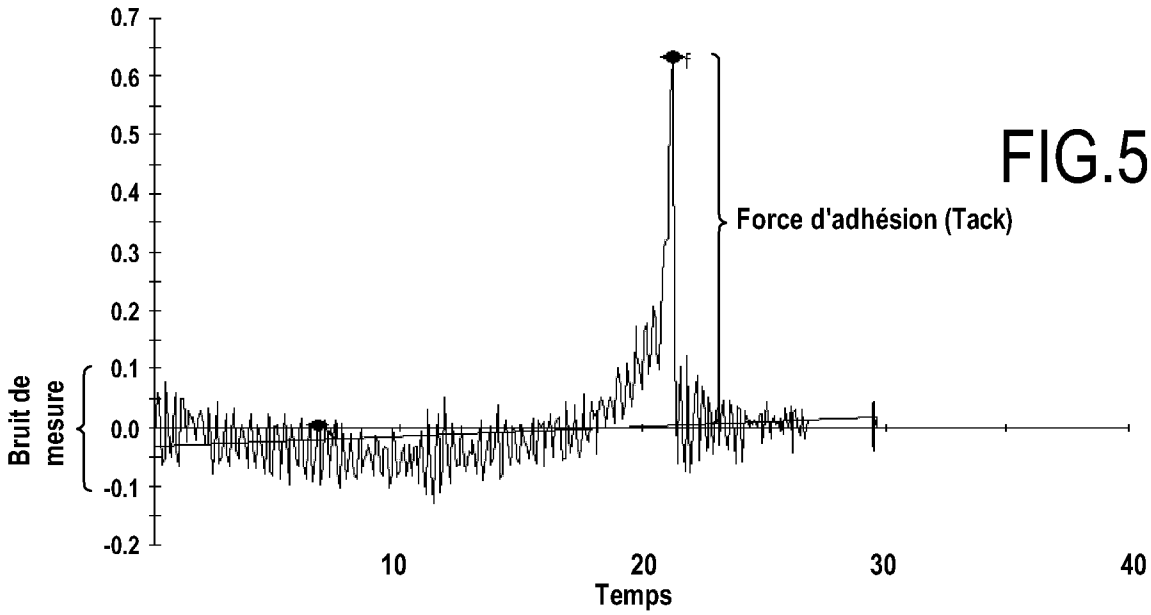


FIG.5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/050938

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K6/00 A61K33/00 A61K33/06 A61K9/68 A61L26/00
A61P7/04 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 174 515 B1 (SUHONEN CHRISTOPHER H [US]) 16 January 2001 (2001-01-16) column 1, lines 4-9,55-59 column 2, lines 4-17,42-59 column 3, lines 11-32 column 4, lines 17-40; example 1	1-5,9-12
Y	WO 2005/007095 A2 (WHITE SANDER [US]) 27 January 2005 (2005-01-27) the whole document	1-14
Y	US 6 652 840 B1 (PREVENDAR TERENCE [US]) 25 November 2003 (2003-11-25) column 2, lines 25-49 column 3, lines 8-11,29 - column 4, line 20	1-14

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 August 2007	29/08/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	HOUYVET, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/050938

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 96/25915 A (ULTRADENT PRODUCTS INC [US]) 29 August 1996 (1996-08-29) page 1, lines 5-8 page 3, lines 4-29 page 4, lines 18-20 page 6, line 4 - page 8, line 28 page 10, line 7 - page 11, line 2	1-14
X	SERGE ARMAND: "L'accè aux Limites CERVI" LES CAHIERS DE L'ADF, [Online] no. 7, 2000, pages 18-23, XP002412640 Retrieved from the Internet: URL:http://www.adfcongres.com/pdf/cah7article3.pdf> [retrieved on 2006-12-20] page 21	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2007/050938

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6174515 B1	16-01-2001	AU 7521901 A	17-12-2001
		WO 0193821 A2	13-12-2001
WO 2005007095 A2	27-01-2005	NONE	
US 6652840 B1	25-11-2003	US 6797260 B1	28-09-2004
WO 9625915 A	29-08-1996	AT 296611 T	15-06-2005
		AU 694839 B2	30-07-1998
		AU 4707396 A	11-09-1996
		BR 9607253 A	30-12-1997
		CA 2213408 A1	29-08-1996
		DE 69634803 D1	07-07-2005
		DE 69634803 T2	01-06-2006
		EP 0873110 A1	28-10-1998
		JP 11500726 T	19-01-1999
		US 5635162 A	03-06-1997

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2007/050938

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. A61K6/00 A61K33/00 A61K33/06 A61K9/68 A61L26/00
A61P7/04 A61K9/70

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela estréalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 6 174 515 B1 (SUHONEN CHRISTOPHER H [US]) 16 janvier 2001 (2001-01-16) colonne 1, ligne 4-9,55-59 colonne 2, ligne 4-17,42-59 colonne 3, ligne 11-32 colonne 4, ligne 17-40; exemple 1	1-5,9-12
Y	WO 2005/007095 A2 (WHITE SANDER [US]) 27 janvier 2005 (2005-01-27) le document en entier	1-14
Y	US 6 652 840 B1 (PREVENDAR TERENCE [US]) 25 novembre 2003 (2003-11-25) colonne 2, ligne 25-49 colonne 3, ligne 8-11,29 - colonne 4, ligne 20	1-14

-/--

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
1 août 2007	29/08/2007

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	HOUYVET, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2007/050938

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 96/25915 A (ULTRADENT PRODUCTS INC [US]) 29 août 1996 (1996-08-29) page 1, ligne 5-8 page 3, ligne 4-29 page 4, ligne 18-20 page 6, ligne 4 - page 8, ligne 28 page 10, ligne 7 - page 11, ligne 2	1-14
X	SERGE ARMAND: "L'accè aux Limites CERVI" LES CAHIERS DE L'ADF, [Online] no. 7, 2000, pages 18-23, XP002412640 Extrait de l'Internet: URL:http://www.adfcongres.com/pdf/cah7article3.pdf> [extrait le 2006-12-20] page 21	1-14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2007/050938

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 6174515 B1	16-01-2001	AU 7521901 A	17-12-2001
		WO 0193821 A2	13-12-2001
WO 2005007095 A2	27-01-2005	AUCUN	
US 6652840 B1	25-11-2003	US 6797260 B1	28-09-2004
WO 9625915 A	29-08-1996	AT 296611 T	15-06-2005
		AU 694839 B2	30-07-1998
		AU 4707396 A	11-09-1996
		BR 9607253 A	30-12-1997
		CA 2213408 A1	29-08-1996
		DE 69634803 D1	07-07-2005
		DE 69634803 T2	01-06-2006
		EP 0873110 A1	28-10-1998
		JP 11500726 T	19-01-1999
		US 5635162 A	03-06-1997