



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 10 378 T2** 2004.06.24

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 082 089 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 10 378.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/10372**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 922 947.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/062470**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.05.1999**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **09.12.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.03.2001**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **13.08.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.06.2004**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61K 7/16**  
**A61K 7/22**

(30) Unionspriorität:

**89872                      04.06.1998              US**

(73) Patentinhaber:

**3M Innovative Properties Co., Saint Paul, Minn.,  
US**

(74) Vertreter:

**Vossius & Partner, 81675 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**DE, FR, GB, IT**

(72) Erfinder:

**ROZZI, M., Sharon, Saint Paul, US; ASMUS, A.,  
Robert, Saint Paul, US; MORRISON, R., Brian,  
Saint Paul, US**

(54) Bezeichnung: **VORRICHTUNGEN MIT CHLORHEXIDINGLUCONAT ENTHALTENDEN BESCHICHTUNGEN, ZUSAMMENSETZUNGEN UND VERFAHREN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf stabile Beschichtungen zur Abgabe von Chlorhexidingluconat.

## Hintergrund

[0002] Chlorhexidindigluconat (im Allgemeinen als "Chlorhexidingluconat" bekannt) ist eine antimikrobielle Substanz, die für verschiedene Anwendungen, insbesondere im Mundraum, nützlich ist. Speziell wurde klinisch nachgewiesen, dass Chlorhexidingluconat in Zahnspülungen gingivale Entzündung und Blutung reduziert. Die Nachteile, Chlorhexidingluconat in einer Spülung zuzuführen, sind unangenehmer Geschmack und Verfärbung. Es ist bekannt, dass sich Chlorhexidingluconat unter Bildung von p-Chloranilin, welches hochtoxisch ist, zersetzt.

[0003] Hill (U.S. 5,098,711; WO 95/30404; U. S. 5,165,913; U.S. 4,911,927) beschreibt Zusammensetzungen von Zahnseidenbeschichtungen mit Chlorhexidingluconat. Die Zusammensetzungen von Hill enthalten ein oberflächenaktives Mittel und einen Beschichtungsstoff, der in dem oberflächenaktiven Mittel unlöslich ist. Gegebenenfalls können die Zusammensetzungen ein Feuchthaltemittel wie Glycerol oder Polyethylenglycol enthalten. In den Beispielen von Hill wird Chlorhexidingluconat in situ durch das Erhitzen von Gluconsäure und Chlorhexidin in Form der freien Base bei hoher Temperatur gebildet.

[0004] Simionato et al. (AU 9,464,534) beschreibt den Zusatz von Chemotherapeutika zu einer Zusammensetzung einer Zahnseidenbeschichtung, die ein emulgierbares Wachs enthält.

[0005] Bowen (U.S. 5,603,921) beschreibt Zusammensetzungen von Zahnseidenbeschichtungen, die Chlorhexidingluconat und im Verhältnis 2/1 Polyethylenglycol (PEG) 3350/PEG 1000 enthalten, welche bei Raumtemperatur Feststoffe sind. Database WPI Derwent Publ. Ltd., AN92-255644/199231 beschreibt ein Mittel mit verlängerter Freisetzung zur Behandlung von oralen und periodontalen Erkrankungen, in dem eine für die Behandlung von oralen Erkrankungen wirksame Substanz in einer laminierten Grundlage enthalten ist, die durch Laminieren einer Schicht, die ein wasserlösliches Hochpolymer und ein Metallsalz enthält, und einer Schicht, die nichtionische und anionische wasserlösliche Hochpolymere enthält, hergestellt wird.

## Zusammenfassung der Erfindung

[0006] Vorrichtungen, Beschichtungszusammensetzungen und Verfahren zur Herstellung von Beschichtungszusammensetzungen werden zur Verfügung gestellt, wobei stabiles Chlorhexidingluconat aus einem im Wesentlichen wasserfreien System in den Mundraum abgegeben werden kann. Die Beschichtung umfasst Chlorhexidingluconat und ein löslichmachendes Glycol. Die Beschichtung umfasst zusätzlich eine modulierbessernde Komponente zur Erzielung zufriedenstellender Gebrauchseigenschaften. Die Beschichtung enthält nicht mehr als 200 ppm p-Chloranilin nach vier Wochen bei 45°C.

## Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0007] Wie vorstehend angemerkt ist es wünschenswert, dass Chlorhexidingluconat ("CHG") in den Mundraum abgegeben wird. Bis heute sind die Systeme jedoch nicht ausreichend, um CHG in einem anderen Aufbau als einer wässrigen Spülung so bereitzustellen, dass dieser ebenfalls Stabilität gewährleistet. CHG baut sich in nicht-wässriger Umgebung zu toxischen Nebenprodukten, einschließlich p-Chloranilin ("PCA"), das als Karzinogen im Verdacht steht, ab. Es ist deshalb überraschend festzustellen, dass eine nicht-wässrige Zusammensetzung (d. h. mit weniger als etwa 2 Gew.-% Wasser) zur stabilen Abgabe von CHG in den Mundraum formuliert werden kann.

[0008] Nicht-wässrige Beschichtungen der vorliegenden Erfindung bieten bedeutende Vorteile bei der Abgabe von CHG. Weil die Beschichtung kein Wasser enthält, ist sie bei einer längerfristigen Aufbewahrung besser lagerbeständig, da kein Wasserverlust auftritt und keine Anforderung an eine spezielle Verpackung zur Zurückhaltung von Wasser in der Beschichtung gestellt wird.

[0009] Beschichtete, CHG abgebende Vorrichtungen der vorliegenden Erfindung sind im Vergleich zu wässrigen Spülungen besonders zur interproximalen und subgingivalen Abgabe von Chlorhexidingluconat, wo es zur Behandlung von Zahnfleischentzündung benötigt wird, nützlich. Die lokale Abgabe von Chlorhexidingluconat aus einer Vorrichtung wie in der vorliegenden Erfindung minimiert das mit dem unangenehmen Geschmack von Chlorhexidingluconat verbundene Unbehagen und reduziert die Zahnverfärbung durch verringerten Kontakt des Chlorhexidingluconats mit den Zahnoberflächen.

[0010] Die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung ist jede Vorrichtung, die für die physikalische Abgabe von

CHG in den Mundraum geeignet ist, am meisten bevorzugt eine Vorrichtung, die zur Abgabe an interproximale und subgingivale Flächen des Mundraumes geeignet ist. Solche Vorrichtungen schließen Zahnseide, Zahnstocher und Zahnseidenband ein. Zusätzlich kann die Vorrichtung ein Zahnfüllmaterial, wie z. B. glasfaserverstärkter Kunststoff, sein. Andere Ausführungsformen beinhalten periodontale Membranen.

[0011] Mit den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung beschichtete Zahnseide ist äußerst vorteilhaft, weil sie leicht zwischen die Zähne gleitet und doch einfach mit den Händen des Benutzers festgehalten werden kann.

[0012] Die Beschichtung der vorliegenden Erfindung schließt Chlorhexidingluconat ein. CHG kann im Handel von vielen Herstellern, jedoch typischerweise nur in einer wässrigen Form bezogen werden. Der richtige Umgang mit wässrigem CHG ist wichtig, insbesondere beim Aussetzen an hohe Temperaturen, um die Stabilität zu erhalten, wenn die nicht-wässrigen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung formuliert werden, wie es nachstehend detaillierter beschrieben wird.

[0013] Vorzugsweise umfasst die Beschichtung der vorliegenden Erfindung zwischen etwa 0,1 und 15 Gew.-% CHG. Mehr bevorzugt umfasst die Beschichtung 0,5–10 Gew.-%, und am meisten bevorzugt umfasst die Beschichtung 1–5 Gew.-% CHG.

[0014] Zum Zweck der vorliegenden Erfindung ist ein "löslichmachendes Glycol" ein Glycol, das eine klare Lösung liefert, wenn es mit CHG in dem Glycol/CHG-Verhältnis gemischt wird, wie es in der endgültigen Beschichtungszusammensetzung verwendet wird. Die Einschätzung der Lösungsklarheit wird an einem Gemisch vorgenommen, das nur CHG, Glycol und Restwasser enthält, nachdem das Wasser bis zu einer Menge von weniger als etwa 10% entfernt wurde und die Lösung Raumtemperatur (etwa 21°C) hat. Es ist selbstverständlich, dass das mechanische Vermischen unter Hitze bis zu 100°C angewendet wird, um das CHG mit dem Glycol zu mischen, die Einschätzung wird jedoch erst vorgenommen, nachdem sich die Lösung abgekühlt hat und 60 min stehengelassen wurde.

[0015] Beispiele für Glycole, die Chlorhexidingluconat lösen und stabilisieren können, sind Glycerol, Sorbitol, Polyethylenglycol (vorzugsweise mit einem Molekulargewicht zwischen etwa 200 und 600), Polyglycerole (z. B. Triglycerol, Hexaglycerol und Decaglycerol) und Propylenglycol. Diese Glycole können getrennt oder in Kombination verwendet werden. Es wird zu erkennen sein, dass, während einzelne Glycole nicht die gewünschte klare Flüssigkeit liefern, Gemische der Glycole geeignet sein können, gemeinsam als löslichmachendes Glycol verwendet zu werden.

[0016] Löslichmachendes Glycol ist in der Beschichtung vorzugsweise in solch einer Menge vorhanden, dass das Gewichtsverhältnis von löslichmachendem Glycol zu Chlorhexidingluconat 0,2–200 beträgt. Mehr bevorzugt beträgt das Gewichtsverhältnis von löslichmachendem Glycol zu Chlorhexidingluconat von 0,5–7, und am meisten bevorzugt beträgt das Verhältnis 1 bis 5.

[0017] Die modulverbessernde Komponente ist jeder Stoff, der die gewünschten endgültigen Moduleigenschaften für die Beschichtung liefert, so dass diese die richtige Klebrigkeit und die Materialabgabeeigenschaften einer Beschichtung aufweist. So ist der Koeffizient der dynamischen Reibung (ASTM D3247) vorzugsweise kleiner als 2,0 und mehr bevorzugt kleiner als 1,0. Das Elastizitätsmodul  $G'$  sollte größer als 1000 Pa (10 000 dyn/cm<sup>2</sup>) und bevorzugt größer als 10 000 Pa (100 000 dyn/cm<sup>2</sup>) bei einer Frequenz von 1 rad/sec und Raumtemperatur sein. Das Verhältnis des Viskositätsmoduls  $G''$  zu  $G'$  (oder  $\tan \delta$ ) sollte kleiner als 0,8 und bevorzugt kleiner als 0,5 bei einer Frequenz von 1 rad/sec und Raumtemperatur sein.

[0018] Beispiele für modulverbessernde Komponenten schließen oberflächenaktive Stoffe, die sowohl (a) (eine) hydrophile Gruppe(n), die Chlorhexidingluconat und ein Glycol dispergieren kann/können, als auch (b) (einen) Alkylrest(e) enthalten, ein. Vorzugsweise bildet der Alkylrest 3 bis 75 Gew.-% der modulverbessernden Komponente und mehr bevorzugt 5 bis 60 Gew.-%. Beispiele für solche bevorzugten oberflächenaktiven Stoffe schließen Polyglycerolalkylester und -ether, ethoxylierte Polyolalkylester und Polyoxyethylenalkylether oder -ester ein. Diese oberflächenaktiven Stoffe können dazu dienen, einzelne Fasern einer Zahnseide miteinander zu verbinden oder können das Zubereitungsverfahren unterstützen, indem sie bestimmte Bestandteile bei der Zubereitung der Gesamtbeschichtung kompatibel machen. Oberflächen-aktive Stoffe können besonders nutzbringend zur Kompatibilität des Wachses mit der übrigen Beschichtungszusammensetzung beitragen.

[0019] Alternative modulverbessernde Komponenten schließen Wachse, Poly-(N-vinyl-pyrrolidon), kristalline Fettalkohole, Paraffine, Polyethylenoxide mit einem Molekulargewicht über 900, Hydroxypropylcellulose und Cellulosederivate ein. Vorzugsweise sind diese Stoffe in Glycerol löslich oder mit Glycerol emulgierbar.

[0020] Wachs wird besonders bei der Ausführungsform der Zahnseide bevorzugt, wenn es wünschenswert ist, das Verbinden der Zahnseidenfasern zu unterstützen und die Gebrauchseigenschaften der Zahnseide zu verbessern. Beispiele für Wachse sind mikrokristallines Wachs und Bienenwachs. In einer anderen Ausführungsform können Zahnseidenbeschichtungen so zubereitet sein, dass die Fasern nicht miteinander verbunden werden.

[0021] Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können zusätzlich geeignete Zusatzstoffe wie Farbstoffe, Stabilisatoren, Konservierungsstoffe, Aromastoffe, Süßstoffe, weitere Arzneimittel (wie z. B. Fluorid und Desensibilisatoren), Reinigungsmittel und dergleichen umfassen.

[0022] Salze, Säuren und Basen, die nicht in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung vorhanden sein sollen, werden so in der Menge begrenzt, dass sie nicht mit mehr als 50 % des CHG in der Vorrichtung in Wechselwirkung treten können. Mit anderen Worten, die Beschichtung weist weniger als 0,50 molare Äquivalente schädlicher Mengen von Salzen, Säuren und Basen auf, die mit Chlorhexidingluconat reagieren würden, bezogen auf die Menge an Chlorhexidingluconat in der Zusammensetzung. Vorzugsweise sind nicht mehr als 0,10 molare Äquivalente schädlicher Mengen von Salzen, Säuren und Basen, bezogen auf die Menge an CHG in der Zubereitung, enthalten. Mehr bevorzugt sind nicht mehr als 0,01 molare Äquivalente und am meisten bevorzugt sind nicht mehr als 0,001 molare Äquivalente von Salzen, Säuren und Basen, bezogen auf die Menge an CHG in der Zubereitung, enthalten.

[0023] Beispiele für Salze, Säuren und Basen, die in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung nicht vorhanden sein sollen, beinhalten wasserlösliche oder emulgierbare Arten der folgenden: Carbonsäuren und Polycarbonsäuren und ihre Salze (mit Ausnahme von Gluconsäure und ihrer Salze), Sulfate, Sulfonate, Phosphate, Phosphonate, Acetate, Sulfosuccinate, einschließlich anionischer oberflächenaktiver Mittel, die diese als hydrophile Reste nutzen. Halogenide, Nitrate, Hydroxide, Carbonate, Oxalate, Thiocyanate, Sulfide, Chromate, Arsenate, Cyanide, Chlorate und Iodatsalze sind außerdem eine potentielle Sorge. Als allgemeines Prinzip ist es wünschenswert, starke Säuren und starke Basen und anionische oberflächenaktive Stoffe zu vermeiden, da jede dieser Arten dazu neigt, nachteilig mit Chlorhexidingluconat zu reagieren.

[0024] Es ist auch wünschenswert, dass der pH-Wert der Zusammensetzung zwischen 5 und 8 gehalten wird, um ein stabileres System zur Verfügung zu stellen. Aufgrund der wasserfreien Natur des Materials dieser Erfindung ist eine übliche Methode zur Untersuchung des wichtigen pH-Wertes der Zusammensetzungen das Auflösen oder Suspendieren des Materials zu 5 bis 10 Gew.-% in pH-neutralem Wasser und das Messen des resultierenden pH-Wertes.

[0025] Die stabile Beschichtungszusammensetzung der vorliegenden Erfindung wird hergestellt, indem zuerst wässriges Chlorhexidingluconat mit einem Glycol und gegebenenfalls mit der modulverbessernden Komponente vermischt wird, wobei ein Gemisch hergestellt wird, das weitgehend frei von schädlichen Mengen an Salzen, Säuren und Basen ist, die mit Chlorhexidingluconat reagieren würden. Das Wasser wird anschließend bei einer Temperatur unter 100°C entfernt, mehr bevorzugt bei unter 80°C und am meisten bevorzugt bei unter 60°C. Vorzugsweise wird der Arbeitsgang der Wasserentfernung unter Vakuum durchgeführt. Die Zusammensetzung ist dann für die endgültige Zubereitung (wenn noch nicht alle Stoffe in der endgültigen Zubereitung zugesetzt worden sind) und Beschichtung der Vorrichtung bereit. In einer anderen Ausführungsform kann das Wasser nach dem Beschichten der Vorrichtung mit einer wasserhaltigen Zubereitung entfernt werden. Während die Zusammensetzung Temperaturen über 100°C über kurze Zeiträume ausgesetzt werden kann, kann das verlängerte Aussetzen einer hohen Temperatur der Stabilität der Beschichtungszusammensetzung ernsthaft schaden. Es wurde deshalb überraschend festgestellt, dass die Temperaturkontrolle beim Wasserentfernungsprozess äußerst wichtig für die Herstellung stabiler Beschichtungen der vorliegenden Erfindung ist.

[0026] Bei einem alternativen Herstellungsverfahren kann das wässrige Chlorhexidingluconat gefriergetrocknet werden, wodurch im Wesentlichen das gesamte Wasser aus Chlorhexidingluconat schnell entfernt wird. Das so gefriergetrocknete Chlorhexidingluconat kann dann mit Glycol gemischt werden. Die modulverbessernde Komponente und/oder andere gewünschte Zusatzstoffe der endgültigen Zubereitung können zur selben Zeit wie das Glycol oder in einem nachfolgenden Arbeitsgang eingerührt werden. Die Zusammensetzung ist dann bereit für die endgültige Zubereitung (wenn erforderlich) und die Beschichtung der Vorrichtung.

[0027] Es ist besonders wünschenswert, dass der Schritt der Wasserentfernung unter Vakuum durchgeführt wird. Diese Bedingung erlaubt die Anwendung niedrigerer Temperaturen als sonst benötigt würden, kürzere Zeiten bei erhöhten Temperaturen und kann weiter die Entfernung von unerwünschten flüchtigen Abbauprodukten oder Verunreinigungen erleichtern.

[0028] Die Zusammensetzungen können auf die bestimmungsgemäße Vorrichtung unter Verwendung eines geeigneten Beschichtungsverfahrens wie z. B. Tauch-, Schmelz-, Extrusions- oder Sprühverfahren eingebracht werden. Um dieses Beschichtungsverfahren zu erleichtern, wird die Zusammensetzung bevorzugt so zubereitet, dass der Schmelzpunkt der gesamten Zusammensetzung bei etwa 40–60°C und mehr bevorzugt bei etwa 40–50°C liegt.

[0029] Die folgenden Beispiele werden zur Verfügung gestellt, um die vorliegende Erfindung zu erläutern. Wenn nicht anders angegeben sind alle Teile und prozentualen Anteile auf das Gewicht bezogen, und Molekulargewichte sind mittlere Werte.

#### Beispiele

##### Beispiel 1

[0030] Eine Stammlösung von 2/1-Glycerol/Chlorhexidingluconat (CHG) wurde durch Lösen von 2 Teilen Glycerin (Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin) in 5 Teilen von 20 Gew.-% CHG in Wasser (Medi-

chem S. A., Barcelona, Spanien) hergestellt. Das Wasser aus dieser Lösung wurde unter Vakuum und bei 60°C unter Verwendung eines Rotavapor R110 (Büchi, Deutschland) entfernt.

[0031] Eine Stammlösung von 2/1-Polyethylenglycol ("PEG-400", Molekulargewicht 400)/Chlorhexidingluconat (CHG) wurde durch Lösen von 2 Teilen PEG-400 (Aldrich Chemical Company) in 5 Teilen von 20 Gew.-% CHG in Wasser hergestellt. Das Wasser aus dieser Lösung wurde unter Vakuum und bei 60°C unter Verwendung eines Rotavapor R110 entfernt.

[0032] Zusammensetzungen von Zahnseidenbeschichtungen wurden wie in Tabelle 1 angegeben hergestellt. Alle Proben des Beispiels 1 wurden durch Schmelzen von 94 Teilen des oberflächenaktiven Stoffes bei ungefähr 50°C und anschließendes Zusetzen und Dispergieren von 6 Teilen der 2/1-Stammlösung entweder von Glycerol/CHG oder von PEG-400/CHG zubereitet. Unbeschichtete Zahnseide (Hi-Tech, Ranir-DCP Corporation, Grand Rapids, Michigan) wurde in den geschmolzenen CHG-Dispersionen tauchbeschichtet. Die überschüssige Beschichtung wurde mit einem Zungenspatel (tongue depressor) noch im flüssigen Zustand entfernt.

[0033] Die Rate der Freisetzung von CHG aus den beschichteten Zahnseideproben wurde mit Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) gemessen. Die Proben wurden durch Einbringen eines 5,08 cm (2 inch) langen Zahnseidenstückes mit bekanntem Beschichtungs-gewicht in entionisiertes Wasser in einem 2-Drachmen-Fläschchen hergestellt. Die Fläschchen wurden 10 min mit einem Farbschüttelapparat (Red Devil, Inc., Union, New Jersey) geschüttelt. Das Seidenstück wurde dann aus jedem Fläschchen entfernt und die Konzentration von CHG im Wasser wie in dem unten zusammengefassten Untersuchungsverfahren bestimmt. Der prozentuale Anteil von CHG in der Zahnseide, der in das Wasser abgegeben wurde, wurde aus dem Anfangsbeschichtungsgewicht und der CHG-Konzentration im Wasser berechnet.

#### HPLC-Untersuchungsverfahren zur Bestimmung der CHG-Konzentration

##### Ausstattung:

1. Hewlett Packard 1090 HPLC
2. Detektor: Diode-Array-Detektor bei 205 nm
3. Säule: Prodigy 5 ODS, 100 Å Porengröße, 5 mm Teilchengröße, C18-Säule auf Silicagelbasis, 4,6 × 150 mm (Phenomenex, Inc., Torrance, Kalifornien)
4. HPLC-Acetonitril (J. T. Baker Inc., Phillipsburg, New Jersey)
5. Entionisiertes Wasser
6. Triethylamin (99%, Aldrich Chemical Company)
7. 85%ige Phosphorsäure (J. T. Baker Inc.)
8. Pufferfilter: Empore-Filter (3M Company, St. Paul, Minnesota)
9. Automatische Pipette und Pipettenspitzen: 0,1–1 ml
10. HPLC-Fläschchen mit Kappen (Fisher Scientific, Pittsburgh, Pennsylvania)

##### Verfahren:

1. Die folgenden CHG-Standards wurden in entionisiertem Wasser hergestellt: 0,005%; 0,003%; 0,001%; 0,0007% und 0,0005% (w/v).
2. Die HPLC-Fläschchen wurden mit den hergestellten Proben und den CHG-Standards gefüllt. Die Fläschchen wurden in das HPLC-Gerät gebracht.
3. Die mobile Phase wurde unter Anwendung der folgenden Methode hergestellt:
  - a) Entionisiertes Wasser (1000 ml) wurde in ein Becherglas gegeben.
  - b) Es wurde mit dem Rühren begonnen und ein pH-Meter für die kontinuierliche Messung im Becherglas installiert.
  - c) Triethylamin (10 ml) wurde in das Becherglas gegeben.
  - d) Phosphorsäure wurde tropfenweise bis zum pH-Wert 2,5 zugesetzt.
  - e) Die mobile Phase wurde durch ein 3M-Empore-Filter filtriert.
4. HPLC-Untersuchungsparameter:
  - a) Flussrate: 1,0 ml/min
  - b) Mobile Phase: 75% 1% Triethylamin/Triethylphosphat bei pH-Wert 2,5 und 25% Acetonitril
  - c) Temperatur: Raumtemperatur (21°C)
  - d) Injektionsvolumen: 24 µl
  - e) Geschwindigkeit (draw speed): 83 µl/min
  - f) Injektionen/Fläschchen: 2–3
  - g) Diode-Array-Detektor: Probe bei 205 nm mit einer Bandbreite von 4 nm, Referenz bei 500 nm mit einer Bandbreite von 50 nm

5. Proben und Standards wurden durch die HPLC laufen gelassen.
6. Eine Eichkurve der CHG-Konzentration gegen die Peakfläche wurde aus den Ergebnissen der Standardlösungen abgeleitet.
7. Die Konzentration von CHG im Wasser für jede Probe wurde aus der Eichkurve ermittelt.

[0034] Die Rate der Freisetzung von CHG aus den beschichteten Zahnseidenproben ist in Tabelle 1 aufgeführt. Die Resultate zeigen, dass die Zahnseidenzusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eine hervorragende Freisetzung von CHG in einem wässrigen Milieu erbringen.

Tabelle 1: Zusammensetzungen von Zahnseidenbeschichtungen und CHG-Freisetzungsrate in Wasser

Beispiel	Oberflächenaktiver Stoff	Glycol	Beschichtungsgewicht (mg)	Wasser für Freisetzungstest (ml)	von Zahnseide freigesetztes CHG (%)
1A	PEG-150 Distearat ("CDS-6000P", Nikkol Chemical Company Japan)	Glycerol	13,9	10	60,0
1B	CDS-600	PEG-400	15,6	10	43,3
1C	Polyglyceryl-10 Tristearat ("Decaglyn 3-S", Nikkol)	Glycerol	15,1	10	17,9
1D	Decaglyn 3-S	PEG-400	11,8	10	28,5
1E	PEG-40 Stearat ("Emerest 2715", Henkel Corporation, Hoboken, New Jersey)	Glycerol	12,7	10	31,9
1F	Emerest 2715	PEG-400	5,6	5	69,2
1G	"Unithox 380" (ein ethoxylierter Alkohol; 80 % PEG, 20 % C24; Baker Petrolite Corporation, LaGrange, Illinois)	Glycerol	8,6	5	12,8
1H	Unithox 380	PEG-400	7,1	5	16,3

#### Beispiel 2

[0035] Die Zahnseidenbeschichtungen wurden laut den in Tabelle 2 aufgeführten Zusammensetzungen unter Anwendung des folgenden Verfahrens hergestellt. Jeder oberflächenaktive Stoff wurde bei ungefähr 50°C geschmolzen, und dann wurde die benötigte Menge entweder von der 2/1-Glycerol/CHG-Stammlösung aus Beispiel 1 oder der 2/1-PEG-400/CHG-Stammlösung aus Beispiel 1 zugesetzt und durch Rühren dispergiert. Unbeschichtete Hi-Tech-Zahnseide wurde in den geschmolzenen Beschichtungsdispersionen tauchbeschichtet. Die überschüssige Beschichtung wurde mit einem Zungenspatel noch im flüssigen Zustand entfernt.

[0036] Die Rate der Freisetzung von CHG aus den beschichteten Zahnseidenproben wurde mit folgender Methode gemessen. 2,54 cm (1 inch) lange Zahnseidenstücke mit bekanntem Beschichtungsgewicht wurden in einzelne ½-Drachmen-Fläschchen mit 1 ml entionisiertem Wasser gelegt. Die Fläschchen wurden 10 min mit einem Farbschüttelapparat geschüttelt. Das Seidenstück wurde dann aus jedem Fläschchen entfernt und die

Konzentration von CHG im Wasser wie in dem HPLC-Untersuchungsverfahren des Beispiels 1 bestimmt. Der prozentuale Anteil von CHG in der Zahnseide, der in das Wasser abgegeben wurde, wurde aus dem Anfangsbeschichtungsgewicht und der CHG-Konzentration im Wasser berechnet. Die in Tabelle 2 zusammengefassten Ergebnisse entsprechen dem Mittelwert aus drei Wiederholungsmessungen. Die Resultate in Tabelle 2 zeigen, dass die Zahnseidenzusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eine hervorragende Freisetzung von CHG in einem wässrigen Milieu erbringen.

Tabelle 2: Zusammensetzungen der Beispiele 2A–2F und CHG-Freisetzungsrate in Wasser

Beispiel	Oberflächenaktiver Stoff	Glycol	Glycol (Gew.-%)	CHG in der Beschichtung (Gew.-%)	von Zahnseide freigesetztes CHG (%)
2A	Polyglyceryl-2 Stearat ("DGMS", Nikkol)	PEG-400	4,04	2,02	65,57
2B	DGMS	Glycerol	4,16	2,08	70,03
2C	Polyglyceryl-10 Distearat ("Decaglyn 2-S", Nikkol)	PEG-400	3,94	1,97	52,43
2D	Decaglyn 2-S	Glycerol	4,22	2,11	33,32
2E	Polyglyceryl-4 Stearat ("Tetraglyn 1-S", Nikkol)	PEG-400	3,98	1,99	40,10
2F	Tetraglyn 1-S	Glycerol	4,40	2,20	32,53

### Beispiel 3

[0037] Stammlösungen von Glycerol/CHG wurden unter Anwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens in den folgenden Verhältnissen hergestellt: 1,5/1 und 0,5/1.

[0038] Zahnseidenbeschichtungen mit dem oberflächenaktiven Stoff Unithox 380 wurden in den in Tabelle 3 aufgeführten Zusammensetzungen hergestellt. Die an Unithox 380 benötigte Menge wurde bei ungefähr 50°C geschmolzen und dann die benötigte Menge von einer der zwei obengenannten Glycerin/CHG-Stammlösungen zugesetzt und durch Rühren dispergiert. Die Zahnseidenbeschichtungen wurden über vier Wochen bei 45°C gealtert, und anschließend wurde die Konzentration an p-Chloranilin (PCA), einem Nebenprodukt des CHG-Abbaus, unter Anwendung des nachstehend beschriebenen HPLC-Verfahrens bestimmt. Wasser wurde als Probenlösungsmittel in dem Untersuchungsverfahren verwendet, um die Auflösung herbeizuführen. Die Ergebnisse der PCA-Konzentration sind in Tabelle 3 aufgelistet. Die Resultate zeigen, dass die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eine gute Stabilität (PCA < 200 ppm) aufweisen.

Tabelle 3: Zusammensetzungen der Beispiele 3A–3B und Konzentration an PCA nach 4 Wochen bei 45°C

Beispiel	Anfangszusammensetzung der Beschichtung				PCA nach 4 Wochen bei 45 °C (ppm)
	Glycerol/CHG	Glycerol (Gew.-%)	CHG (Gew.-%)	Unithox 380 (Gew.-%)	
3A	1,5	3,06	2,04	94,90	43
3B	0,5	1,03	2,05	96,93	15

# HPLC-Untersuchungsverfahren zur Bestimmung sowohl der PCA- als auch der CHG-Konzentration in der Zahnseidenbeschichtung

## Ausstattung:

1. Hewlett Packard 1090 HPLC
2. Detektor: Diode-Array-Detektor bei 205 nm
3. Säule: Supelcosil ABZ+Plus Alkylamidketten-Säule auf Silicagelbasis, 5 µm, 4,6 × 150 mm (Supelco, Inc., Bellefonte, Pennsylvania)
4. Säulenvorfilter: 2-cm-Supelguard-Patrone und freistehender Ständer, entwickelt für 5-µm-Supelcosil-Säule (Supelco, Inc.)
5. p-Chloranilin (Aldrich Chemical Company)
6. HPLC-Acetonitril
7. Entionisiertes Wasser
8. Triethylamin
9. 85%ige Phosphorsäure
10. Pufferfilter: 3M-Empore-Filter
11. Automatische Pipette und Pipettenspitzen: 0,1–1 ml
12. HPLC-Fläschchen mit Kappen
13. Ultraschallbad mit Temperaturregelung: Branson 2210 (Branson Ultrasonics Corp., Danbury, Connecticut)
14. Eisessig (Aldrich Chemical Company)
15. Probenfilter: Anotop-Plus-Spritzenfilter, 25 mm Durchmesser, 0,2 µm Porengröße und eingebaute Vorfilter (Whatman International Ltd., Maidstone, England)
16. Chlorhexidin, freie Base (Aldrich Chemical Company)

## Verfahren:

1. Die folgenden Standards von Chlorhexidin, freie Base, (CHFB) wurden in entionisiertem Wasser unter Verwendung von Essigsäure zur Unterstützung der Auflösung hergestellt: 0,01%; 0,007%; 0,005%; 0,003%; 0,001%; 0,0007% und 0,0005% (w/v).
2. Die folgenden p-Chloranilin-Standards wurden in HPLC-Acetonitril hergestellt: 0,01%; 0,008%; 0,004%; 0,001%; 0,0001%; 0,00007% (w/v).
3. Die Proben für die Bestimmung der PCA- und CHG-Konzentration wurden wie folgt hergestellt:
  - a) Die Beschichtungsproben wurden bei 50°C in einem Ultraschallbad geschmolzen und zur Gewährleistung der Homogenität gerührt.
  - b) Die Beschichtungsproben wurden bei Raumtemperatur wieder festwerden gelassen, und dann wurden 0,5 g in einen 10-ml-Maßkolben gegeben.
  - c) Ein für jede Probe wirksames Lösungsmittel wurde in den Maßkolben bis zur 10-ml-Eichmarke aufgefüllt.
  - d) Der Maßkolben wurde im Ultraschallbad über 10 min beschallt, um die Auflösung der Zahnseidenbeschichtung im Lösungsmittel herbeizuführen.
  - e) Die beschallten Lösungen wurden mit einem Anotop-25-Plus-Spritzenfilter filtriert.
4. Die HPLC-Fläschchen wurden mit den hergestellten Proben und Standards gefüllt. Die Fläschchen wurden in das HPLC-Gerät gebracht.
5. Die mobile Phase wurde unter Anwendung der folgenden Methode hergestellt:
  - a) Entionisiertes Wasser (1000 ml) wurde in ein Becherglas gegeben.
  - b) Es wurde mit dem Rühren begonnen und ein pH-Meter für die kontinuierliche Messung im Becherglas installiert.
  - c) Triethylamin (10 ml) wurde in das Becherglas gegeben.
  - d) Phosphorsäure wurde tropfenweise bis zum pH-Wert 3,0 zugesetzt.
  - e) Die mobile Phase wurde durch ein 3M-Empore-Filter filtriert.
6. HPLC-Untersuchungsparameter:
  - a) Flussrate: 1,0 ml/min
  - b) Mobile Phase: 67% 1% Triethylamin/Triethylphosphat bei pH-Wert 3,0 und 33% Acetonitril
  - c) Temperatur: Raumtemperatur (21°C)
  - d) Injektionsvolumen: 24 µl
  - e) Geschwindigkeit (draw speed): 83 µl/min
  - f) Injektionen/Fläschchen: 2
  - g) Diode-Array-Detektor: Probe bei 205 nm mit einer Bandbreite von 4 nm, Referenz bei 500 nm mit einer Bandbreite von 50 nm



7. Proben und Standards wurden durch die HPLC laufen gelassen.
8. Eine Eichkurve der CHFB-Konzentration gegen die Peakfläche wurde aus den Ergebnissen der CHFB-Standardlösungen abgeleitet.
9. Die CHFB-Konzentration in jeder Probelösung wurde aus der Eichkurve ermittelt. Die CHFB-Lösungskonzentration wurde in die CHG-Lösungskonzentration umgerechnet.
10. Die CHG-Konzentration in der Zahnseidenbeschichtung wurde aus der CHG-Lösungskonzentration ermittelt.
11. Eine Eichkurve der PCA-Konzentration gegen die Peakfläche wurde aus den Ergebnissen der PCA-Standardlösungen abgeleitet.
12. Die PCA-Konzentration in jeder Probelösung wurde aus der Eichkurve ermittelt.
13. Die PCA-Konzentration in der Zahnseidenbeschichtung wurde aus der PCA-Lösungskonzentration ermittelt.

## Beispiel 4

[0039] Zahnseidenbeschichtungen wurden in den in Tabelle 4 aufgeführten Zusammensetzungen hergestellt. Ungefähr 94 Teile des oberflächenaktiven Stoffes wurden bei etwa 50°C geschmolzen. Ungefähr 6 Teile entweder von der 2/1-Glycerol/CHG-Stammlösung aus Beispiel 1 oder von der 2/1-PEG-400/CHG-Stammlösung aus Beispiel 1 wurden zugesetzt und durch Rühren dispergiert. Die Proben der Zahnseidenbeschichtungen wurden über 12 Wochen bei 37°C und 45°C gealtert, wonach die Konzentration an PCA unter Anwendung des HPLC-Verfahrens des Beispiels 3 bestimmt wurde. Die Ergebnisse der PCA-Konzentration sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Zusammensetzungen der Beispiele 4A–4O und Konzentration an PCA nach dem Altern über 12 Wochen bei 37°C und 45°C

Beispiel	Oberflächen-aktiver Stoff	Glycol	Anfangsbeschichtungs-zusammensetzung		PCA-Konzentration im Anstrich (ppm)	
			Glycol (Gew.-%)	CHG (Gew.-%)	Nach 12 Wochen bei 37 °C	Nach 12 Wochen bei 45 °C
4A	DGMS	Glycerol	4,04	2,02	16	93
4B	DGMS	PEG-400	4,20	2,10	38	180
4C	Decaglyn 3-S	Glycerol	4,00	2,00	110	170
4D	Decaglyn 3-S	PEG-400	4,06	2,03	251	729
4E	Tetraglyn 1-S	Glycerol	4,04	2,02	38	94
4F	Tetraglyn 1-S	PEG-400	3,98	1,99	104	120
4G	Decaglyn 2-S	Glycerol	4,00	2,00	13	553
4H	Decaglyn 2-S	PEG-400	3,98	1,99	94	395
4I	Decaglyn 1-S	Glycerol	4,00	2,00	1993	1262
4J	Unithox 380	Glycerol	4,00	2,00	1783	982
4K	Unithox 380	PEG-400	4,06	2,03	54	83
4L	Emerest 2715	Glycerol	4,00	2,00	317	31
4M	Emerest 2715	PEG-400	4,22	2,11	40	26
4N	CDS-6000P	Glycerol	4,06	2,03	1099	1164
4O	CDS-6000P	PEG-400	4,00	2,00	1056	1605

## Beispiel 5 und Vergleichsbeispiel 1

[0040] Der Vergleich von Beispiel 5 und Vergleichsbeispiel 1 zeigt, dass die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung hinsichtlich des CHG-Abbaus stabiler sind als die Zusammensetzungen von Bowen (U.S. 5,603,921). Die Zusammensetzungen von Bowen enthalten CHG und 2/1 PEG-3350/PEG-1000. Das Vergleichsbeispiel 1 von Bowen wurde durch Schmelzen von 31,7 Teilen PEG-1000 (Dow Chemical Company, Midland, Michigan) und Zusatz von 25 Teilen wässrigen CHG (20 Gew.-%) ausgeführt. Das Wasser aus dieser Lösung wurde unter Vakuum bei 60°C unter Verwendung eines Rotavapor R110 entfernt. Zu dieser wasserfreien Lösung wurden 63,4 Teile des geschmolzenen PEG-3400 (Aldrich Chemical Company) hinzugefügt. Die so erhaltende Zusammensetzung des Vergleichsbeispiels 1 enthielt 5 Gew.-% CHG, 63,4 Gew.-% PEG-3350 und 31,7 Gew.-% PEG-1000 und war bei Raumtemperatur ein Feststoff.

[0041] Die Zahnseidenbeschichtung des Beispiels 5 wurde unter Anwendung des folgenden Verfahrens zubereitet. Eine Stammlösung von 1/1-PEG-400/CHG wurde durch Lösen von 1 Teil PEG-400 in 5 Teilen 20%igen CHG in Wasser hergestellt. Das Wasser aus dieser Lösung wurde unter Vakuum bei 60°C unter Verwendung eines Rotavapor R110 entfernt. 10 Teile dieser Stammlösung wurden in 90 Teilen geschmolzenem Unithox 380 bei ungefähr 50°C dispergiert. Die so erhaltene Zusammensetzung des Beispiels 5 enthielt 5 Gew.-% CHG, 5 Gew.-% PEG-400 und 90 Gew.-% Unithox 380.

[0042] Die Proben der Zahnseidenbeschichtungen des Beispiels 5 und des Vergleichsbeispiels 1 wurden bei 45°C über 4 Wochen gealtert, und danach wurden die Beschichtungen auf die PCA-Konzentration nach dem Untersuchungsverfahren des Beispiels 3 analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 aufgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass die PCA-Konzentration des Beispiels 5 niedriger als die des Vergleichsbeispiels 1 ist. Diese Resultate zeigen, dass die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung hinsichtlich der Stabilisierung von CHG besser als die von Bowen sind.

Tabelle 5: Stabilitätsuntersuchungen des Beispiels 5 und des Vergleichsbeispiels 1: PCA nach dem Altern über 4 Wochen bei 45°C

	Konzentration an PCA (ppm) nach 4 Wochen bei 45 °C
Vergleichsbeispiel 1	283
Beispiel 5	30

## Vergleichsbeispiel 2

[0043] Der Vergleich der Zahnseidenbeschichtungen des Vergleichsbeispiels 2 und des Beispiels 6 zeigt, dass die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eine bessere Freisetzung von CHG und eine größere Stabilität gegenüber dem CHG-Abbau als die Zusammensetzungen von Hill (U.S. 5,098,711) gewähren.

[0044] Die Chlorhexidingluconat enthaltenden Beispiele von Hill sind in Beispiel 61 und Tabelle XI von U.S. 5,098,711 beschrieben. Diese drei Zusammensetzungen wurden, soweit es in unseren Kräften stand, reproduziert, unsere Bemühungen wurden jedoch durch unsere Unfähigkeit, das Aroma "IFF 101" zu finden, behindert. IFF ist das Akronym für "International Flavors and Fragrances, Inc. of Dayton, New Jersey", aber diese Firma hat zur Zeit kein Produkt namens IFF 101. Die Autoren reproduzierten die drei Beispiele von Hill sowohl mit einem Ersatzaroma (PFC 9894 Pfefferminzaroma, Foote & Jenks, Inc., Camdem, New Jersey) (Vergleichsbeispiele 2A–2C) als auch ohne Aroma (Vergleichsbeispiele 2D–2F). Die Zusammensetzungen der Vergleichsbeispiele 2A–2F sind nachstehend in Tabelle 6 beschrieben. Tabelle 6 ist ähnlich wie Tabelle XI von U.S. 5,098,711 von Hill gegliedert, um den Vergleich zu erleichtern. Die Vergleichsbeispiele 2A–2F wurden nach dem von Hill im Beispiel 61 beschriebenen Verfahren hergestellt, dieses Verfahren wird nachstehend beschrieben.

Tabelle 6: Zusammensetzungen der Zahnseidenbeschichtungen des Vergleichsbeispiels 2 (aus Hill, U.S. 5,098,711, Beispiel 61, Tabelle XI)

	Vergleichs- beispiel	Pluronic F-127	Silicon	Saccharin	Aroma	Carrageenan	Siliciumdioxid	Sorbitol	Chlorhexidin		Gesamt
									als freie Base CHFB	als CHG	
Teile	2A	65	15	2	5	7	6	0	0,4	0,710	100,71
	2B	55	15	1	7	0	7	15	0,2	0,355	100,36
	2C	57,5	12,5	2	10	2	5	11	0,4	0,710	100,71
	2D	65	15	2	0	7	6	0	0,4	0,710	95,71
	2E	55	15	1	0	0	7	15	0,2	0,355	93,36
	2F	57,5	12,5	2	0	2	5	11	0,4	0,710	90,71
Gew.- %	2A	64,541	14,894	1,986	4,965	6,951	5,958	0,000	0,397	0,705	100,00
	2B	54,805	14,947	0,996	6,975	0,000	6,975	14,947	0,199	0,354	100,00
	2C	57,094	12,412	1,986	9,929	1,986	4,965	10,922	0,397	0,705	100,00
	2D	67,913	15,672	2,090	0,000	7,314	6,269	0,000	0,418	0,742	100,00
	2E	58,915	16,068	1,071	0,000	0,000	7,498	16,068	0,214	0,381	100,00
	2F	63,388	13,780	2,205	0,000	2,205	5,512	12,126	0,441	0,783	100,00

Gew. (g)	2A	32,271	7,447	0,993	2,482	3,475	2,979	0,000	0,199	0,353	50,00
	2B	27,403	7,473	0,498	3,488	0,000	3,488	7,473	0,100	0,177	50,00
	2C	28,547	6,206	0,993	4,965	0,993	2,482	5,461	0,199	0,353	50,00
	2D	33,957	7,836	1,045	0,000	3,657	3,134	0,000	0,209	0,371	50,00
	2E	29,457	8,034	0,536	0,000	0,000	3,749	8,034	0,107	0,190	50,00
	2F	31,694	6,890	1,102	0,000	1,102	2,756	6,063	0,220	0,392	50,00

[0045] In den Beispielen von Hill wird Chlorhexidingluconat in situ durch Herstellung von Gluconsäure und Umsetzung dieser mit Chlorhexidin, freie Base, gebildet. D-Gluconsäure-d-lacton (Aldrich Chemical Company) (1,09 g) wurde mit einem Wasserüberschuss (0,65 g) angefeuchtet und bei 75°C 15 min in einem geschlossenen Gefäß erhitzt, um dieses zu Gluconsäure umzuwandeln. Zu dieser Gluconsäure wurde der oberflächenaktive Stoff Pluronic F-127 (BASF Corp., Parsippany, New Jersey) (120 g) zugesetzt, wobei ein Gemisch mit 1% Gluconsäure gebildet wurde, wenn das gesamte Lacton umgewandelt wurde. Dieses Gemisch wurde auf 150°C erhitzt, um Pluronic F-127 zu schmelzen und das Vermischen zu bewirken.

[0046] Tabelle 7 beschreibt die Mengen an Chlorhexidin, freie Base, Gluconsäure und Pluronic F-127, die für jedes Vergleichsbeispiel 2A–2F kombiniert wurden. Pluronic F-127 wurde bei 150°C geschmolzen und dann mit Chlorhexidin, freie Base, (Aldrich) vermischt. Zu dieser Lösung von Chlorhexidin, freie Base, wurde das Gluconsäure/Pluronic F-127-Gemisch so zugesetzt, dass das Molverhältnis von Gluconsäure zu Chlorhexidin, freie Base, 2,25 zu 1 betrug (genauso wie bei Hill). Dieses Gemisch wurde bei 150°C gerührt, um die Reaktion zu Chlorhexidingluconat herbeizuführen. Hill gibt nicht an, wie lange diese Reaktion durchzuführen ist. Für Vergleichsbeispiel 2A wurde diese Umsetzung über 30 min ausgeführt, wonach sich die Farbe des Gemisches von weiß nach hellbraun veränderte, was eine teilweise Zersetzung von CHG anzeigen würde. Für die Vergleichsbeispiele 2B–2F wurde die Reaktion von Chlorhexidin, freie Base, und Gluconsäure über 10 min durchgeführt, was nur zu einer leichten Farbänderung führte.

[0047] Nach der oben genannten Reaktionszeit wurde jedes Gemisch auf 120°C abgekühlt, was als niedrigstmögliche Temperatur bestimmt wurde, um eine glatte Schmelze zu erzielen. Die übrigen Komponenten der Zahnseidenbeschichtungen wurden in den in Tabelle 6 angegebenen Mengen hinzugefügt. Das Silicon ("Dow Corning Silicone 1500", Dow Corning Corp., Midland, Michigan) wurde zugesetzt, bis sich ein dicker Brei gebildet hatte, wonach Sorbitol und Saccharin (beide von Aldrich Chemical Company) zugegeben wurden. Als nächstes wurden Carrageenan (Aldrich Chemical Company) und Siliciumdioxid ("Sil-So-Sil 45", U.S. Silica, Ottawa, Illinois) zudosiert und vermengt. Schließlich wurde das Aroma zugesetzt und vermischt, um die Verflüch-

tigung des Öls zu reduzieren. Unbeschichtete Hi-Tech-Zahnseide wurde in den geschmolzenen Seidenbeschichtungen tauchbeschichtet. Die überschüssige Beschichtung wurde durch Durchlaufenlassen der Seide durch eine Schlitzdüse von 152,4 µm (0,006 inch), während die Beschichtung noch flüssig war, entfernt.

Tabelle 7: Mengen an Chlorhexidin, freie Base, Gluconsäure und Pluronic F-127, die für die Vergleichsbeispiele 2A–2F kombiniert wurden

Vergleichsbeispiel	Gewicht (g)					
	Gewünschtes CHG	Benötigtes CHFB	Benötigte Gluconsäure	Zugesetztes Gluconsäure/F-127-Gemisch	Zur Auflösung von CHFB verwendetes Pluronic F-127	Pluronic F-127 gesamt
2A	0,353	0,199	0,173	17,500	14,944	32,271
2B	0,177	0,100	0,087	8,781	18,709	27,403
2C	0,353	0,199	0,173	17,500	11,220	28,547
2D	0,371	0,209	0,182	18,414	15,725	33,957
2E	0,190	0,107	0,093	9,439	20,111	29,457
2F	0,392	0,220	0,192	19,429	12,457	31,694

Beispiel 6

[0048] Zusammensetzungen von Zahnseidenbeschichtungen mit denselben Konzentrationen an CHG wie bei denen in Vergleichsbeispiel 2 wurden wie in Tabelle 8 angegeben hergestellt. Die Zusammensetzungen wurden durch Schmelzen des oberflächenaktiven Stoffes bei ungefähr 50°C und anschließendes Zusetzen und Dispergieren der benötigten Menge der 2/1-Glycerol/ CHG-Stammlösung des Beispiels 1 hergestellt. Unbeschichtete Hi-Tech-Zahnseide wurde in den geschmolzenen Seidenbeschichtungen tauchbeschichtet. Die überschüssige Beschichtung wurde durch Durchlaufenlassen der Seide durch eine Schlitzdüse von 152,4 µm (0,006 inch), während die Beschichtung noch flüssig war, entfernt.

Tabelle 8: Zusammensetzungen der Beispiele 6A–6J

Beispiel	Oberflächenaktives Mittel	Gewichts-%			Gewicht (g)		
		Oberflächenaktiver Stoff	Glycerol	CHG	Oberflächenaktiver Stoff	Glycerol	CHG
6A	Unithox 380	97,885	1,410	0,705	19,577	0,282	0,141
6B	Unithox 380	98,938	0,708	0,354	19,788	0,142	0,071
6C	Unithox 380	97,774	1,484	0,742	19,555	0,297	0,148
6D	Unithox 380	98,857	0,762	0,381	19,771	0,152	0,076
6E	Unithox 380	97,651	1,566	0,783	19,530	0,313	0,157
6F	Decaglyn 3-S	97,885	1,410	0,705	19,577	0,282	0,141
6G	Decaglyn 3-S	98,938	0,708	0,354	19,788	0,142	0,071
6H	Decaglyn 3-S	97,774	1,484	0,742	19,555	0,297	0,148
6I	Decaglyn 3-S	98,857	0,762	0,381	19,771	0,152	0,076
6J	Decaglyn 3-S	97,651	1,566	0,783	19,530	0,313	0,157

[0049] Die Rate der Freisetzung von CHG aus den beschichteten Zahnseidenproben des Beispiels 6 und des Vergleichsbeispiels 2 wurde unter Anwendung des folgenden Verfahrens gemessen. Die Proben wurden durch Einbringen von 7,62 bis 25,40 cm (3 bis 10 inch) Zahnseide mit bekanntem Beschichtungsgewicht und 1 ml

entionisiertes Wasser in ein ½-Drachmen-Fläschchen hergestellt. Die für jede Zusammensetzung verwendete Länge der Zahnseide wurde so gewählt, dass, die Konzentration in der Lösung dem konzentriertesten CHFB-Standard (0,01 (w/v)%) entsprechen würde, wenn das gesamte Anfangschlorhexidin (berechnet als CHFB), das der Beschichtung zugesetzt wurde, freigesetzt würde. Die Fläschchen wurden 10 min mit einem Farbschüttelapparat geschüttelt. Die Seide wurde dann aus jedem Fläschchen entfernt, die zurückbleibende Probe wurde mit einem Anotop-25-Plus-Spritzenfilter filtriert und die Konzentration von CHG im Wasser nach dem in Beispiel 3 angegebenen HPLC-Untersuchungsverfahren bestimmt. Der prozentuale Anteil von CHG in der Zahnseide, der in das Wasser abgegeben wurde, wurde aus dem Anfangsbeschichtungsgewicht und der CHG-Konzentration im Wasser berechnet. Jede Zusammensetzung wurde dreifach untersucht. Die in Tabelle 9 zusammengefassten Ergebnisse entsprechen dem Mittelwert aus drei Messungen. Die Zusammensetzungen in Tabelle 9 sind für einen leichteren Vergleich nach der CHG-Konzentration in der Zahnseidenbeschichtung geordnet. Die Resultate zeigen, dass die Zahnseiden-zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eine bessere Freisetzung von CHG in einem wässrigen Milieu als die von Hill erbringen.

Tabelle 9: CHG-Freisetzungsrate in Wasser für Beispiel 6 und Vergleichsbeispiel 2

Beispiel	CHG in der Zahnseidenbeschichtung (Gew.-%)	Aus Zahnseide freigesetztes CHG (%)
Vergleichs- beispiel 2A	0,705	< 5,9
Vergleichs- beispiel 2C	0,705	< 5,3
Beispiel 6A	0,705	66,3
Beispiel 6F	0,705	7,1
Vergleichs- beispiel 2B	0,354	< 4,8
Beispiel 6B	0,354	39,2
Beispiel 6G	0,354	6,7
Vergleichs- beispiel 2D	0,742	< 4,7
Beispiel 6C	0,742	90,4
Beispiel 6H	0,742	6,1
Vergleichs- beispiel 2E	0,381	< 4,9
Beispiel 6D	0,381	23,6
Beispiel 6I	0,381	6,6
Vergleichs- beispiel 2F	0,783	< 4,7
Beispiel 6E	0,783	88,3
Beispiel 6J	0,783	9,0

[0050] Die Proben der Zahnseidenbeschichtungen des Beispiels 6 und des Vergleichsbeispiels 2 wurden bei 45°C über 4 Wochen gealtert, und dann wurden die Beschichtungen auf die PCA-Konzentration nach dem Verfahren des Beispiels 3 analysiert. Die Resultate sind in Tabelle 10 aufgeführt. Die Zusammensetzungen sind nach der CHG-Anfangskonzentration in der Zahnseidenbeschichtung geordnet, um den Vergleich zu erleichtern. Für jede CHG-Anfangskonzentration war die PCA-Konzentration in den Zahnseidenbeschichtungen des Vergleichsbeispiels 2 bedeutend höher als in den Zahnseidenbeschichtungen des Beispiels 6. Diese Ergeb-

nisse zeigen, dass die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung bei der Stabilisierung von CHG besser sind als die von Hill.

Tabelle 10: Stabilitätsuntersuchungen des Beispiels 6 und des Vergleichsbeispiels 2: PCA-Konzentration nach 4 Wochen bei 45°C

Beispiel	Anfangs-CHG in der Zahnseidenbeschichtung (Gew.-%)	Konzentration an PCA in der Beschichtung nach 4 Wochen bei 45 °C (ppm)
Vergleichsbeispiel 2A	0,705	22399
Vergleichsbeispiel 2C	0,705	16986
Beispiel 6A	0,705	41
Beispiel 6F	0,705	74
Vergleichsbeispiel 2B	0,354	7928
Beispiel 6B	0,354	22
Beispiel 6G	0,354	21
Vergleichsbeispiel 2D	0,742	19636
Beispiel 6C	0,742	37
Beispiel 6H	0,742	21
Vergleichsbeispiel 2E	0,381	10165
Beispiel 6D	0,381	23
Beispiel 6I	0,381	22
Vergleichsbeispiel 2F	0,783	15947
Beispiel 6E	0,783	73
Beispiel 6J	0,783	22

#### Beispiel 7

[0051] Die Zahnseidenbeschichtungen wurden nach den in Tabelle 11 aufgeführten Zusammensetzungen hergestellt. Geeignete Mengen (je nach den in Tabelle 11 beschriebenen Zusammensetzungen) des oberflächenaktiven Stoffes Decaglyn 2-S wurden bei ungefähr 50°C geschmolzen. 1/1-Stammlösungen von Glycerol/CHG und PEG-400/CHG wurden unter Anwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren hergestellt. Zusätzliches Glycerol oder PEG-400 wurde zu jeder Zusammensetzung hinzugefügt, um die geeigneten Verhältnisse von Glycol zu CHG, die in Tabelle 11 beschrieben sind, zu erhalten.

[0052] Die Glycol/CHG-Lösungen wurden zu den geschmolzenen oberflächenaktiven Stoffen gegeben und durch Rühren dispergiert. Die Proben der Zahnseidenbeschichtungen wurden über 4 Wochen bei 45°C gealtert, wonach die Konzentration an PCA unter Verwendung des HPLC-Verfahrens des Beispiels 3 bestimmt wurde. Die Ergebnisse der PCA-Konzentration sind in Tabelle 11 aufgeführt. Die Resultate zeigen, dass die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eine gute Stabilität aufweisen (PCA < 200 ppm).

Tabelle 11: Zusammensetzungen der Beispiele 7A–7N und Konzentration an PCA nach dem Altern über 4 Wochen bei 45°C

Beispiel	Glycol	Oberflächen-aktiver Stoff (Gew.-%)	Glycol (Gew.-%)	CHG (Gew.-%)	Konzentration an PCA (ppm) 45 °C, 4 Wochen
7A	Glycerol	94	5	1	14,6
7B	Glycerol	89	10	1	11,2
7C	Glycerol	90	5	5	116,8
7D	Glycerol	85	10	5	127,4
7E	PEG-400	94	5	1	4,2
7F	PEG-400	89	10	1	7,0
7G	PEG-400	90	5	5	86,1
7H	PEG-400	85	10	5	73,3
7I	Glycerol	89,5	7,5	3	34,9
7J	PEG-400	89,5	7,5	3	22,0
7K	Glycerol	89,5	7,5	3	55,7
7L	PEG-400	89,5	7,5	3	25,8
7M	Glycerol	89,5	7,5	3	31,8
7N	PEG-400	89,5	7,5	3	18,3

## Beispiel 8

[0053] Die Beispiele 8A–8C wurden durch Schmelzen von 89,5 Teilen des oberflächenaktiven Stoffes (laut Tabelle 12) bei ungefähr 50°C und anschließendes Dispergieren von 4,5 Teilen Glycerol und 6 Teilen einer 1/1-Stammlösung von Glycerol/CHG (hergestellt nach dem in Beispiel 1 angeführten Verfahren) hergestellt. Der oberflächenaktive Stoff "MYS-40" ist PEG-40 Stearat von Nikkol.

[0054] Das Elastizitätsmodul ( $G'$ ) und das Viskositätsmodul ( $G''$ ) der Beispiele 7I und 8A–8C wurden unter Verwendung eines Rheometers mit einstellbarer Scherrate (RDA-2 von Rheometrics Scientific Inc., Piscataway, New Jersey) ermittelt. Die Messungen wurden bei Raumtemperatur (25°C) mit einer parallelen Plattengeometrie (25 mm Durchmesser, Spalt von 2 mm) mit einer Scherrate von 0,01% und einer Frequenz von 1 rad/sec durchgeführt. Die Ergebnisse, einschließlich des Verhältnisses von  $G''$  zu  $G'$ , welches  $\tan \delta$  entspricht, sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Rheologische Untersuchungen der Beispiele 7I und 8A–8C bei Raumtemperatur und einer Frequenz von 1 rad/sec

Beispiel	Oberflächenaktiver Stoff	$G'$ (dyn/cm <sup>2</sup> )	$G''$ (dyn/cm <sup>2</sup> )	$\tan \delta$
7I	Decaglyn 2-S	$1,30 \cdot 10^7$	$5,22 \cdot 10^6$	0,402
8A	Emerest 2715	$6,10 \cdot 10^6$	$1,57 \cdot 10^6$	0,257
8B	Unithox 380	$3,00 \cdot 10^5$	$3,47 \cdot 10^4$	0,116
8C	MYS-40	$1,13 \cdot 10^7$	$1,52 \cdot 10^6$	0,135

[0055] Zahnseidenbeschichtungen wurden nach den in Tabelle 13 aufgeführten Zusammensetzungen hergestellt. Für Beispiel 9A wurden ungefähr 89,5 Teile des oberflächenaktiven Stoffes Emerest 2715 bei ungefähr

50°C geschmolzen. Für die Beispiele 9B–9G wurden ungefähr 84,5 Teile des oberflächenaktiven Stoffes Eme-rest 2715 bei ungefähr 50°C geschmolzen.

[0056] Eine 2,5/1-Stammlösung von Glycerol/CHG wurde unter Anwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens hergestellt. Ungefähr 10,5 Teile dieser Stammlösung wurden jedem der geschmolzenen oberflächenaktiven Stoffe hinzugefügt und durch Rühren dispergiert.

[0057] Aromastoffe (5 Teile) wurden den Beispielen 9B–9G zugesetzt. Die jeweilig verwendeten Aromastoffe waren SN026928 peppermint (International Flavors & Fragrances Inc., Dayton, New Jersey), SN026929 peppermint (International Flavors & Fragrances Inc.), SN026930 wintergreen (International Flavors & Fragrances Inc.), SN026943 peppermint (International Flavors & Fragrances Inc.), SN026944 peppermint (International Flavors & Fragrances Inc.) und PFC 9831 peppermint (Foote & Jenks, Camden, New Jersey).

[0058] Die Proben der Zahnseidenbeschichtungen wurden über 4 Wochen bei 37°C gealtert, wonach die Konzentration an PCA unter Verwendung des in Beispiel 3 beschriebenen HPLC-Verfahrens bestimmt wurde. Die Ergebnisse der PCA-Konzentration sind in Tabelle 13 aufgeführt. Die Resultate zeigen, dass die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eine gute Stabilität aufweisen.

Tabelle 13: Zusammensetzungen der Beispiele 9A–9G und Konzentration an PCA nach dem Altern über 4 Wochen bei 37°C

Beispiel	Aromastoff	Oberflächen-aktiver Stoff (Gew.-%)	Glycerol (Gew.-%)	CHG (Gew.-%)	Aromastoff (Gew.-%)	Konzentration an PCA (ppm) 37 °C, 4 Wochen
9A	keiner	89,57	7,45	2,98	0,00	2,0
9B	SN026928	84,52	7,46	2,98	5,04	1,9
9C	SN026929	84,32	7,55	3,02	5,10	1,6
9D	SN026930	84,50	7,51	3,00	4,99	1,8
9E	SN026943	84,35	7,61	3,04	5,00	1,5
9F	SN026944	84,43	7,55	3,02	4,99	1,7
9G	PFC 9831	84,45	7,56	3,02	4,97	1,5

### Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Abgabe von Chlorhexidingluconat in den Mundraum, wobei die Vorrichtung eine Beschichtung umfasst, die

a) Chlorhexidingluconat;

b) ein löslichmachendes Glycol, welches ein Glycol ist, das eine klare Lösung liefert, wenn es mit Chlorhexidingluconat in dem Glycol/Chlorhexidingluconat-Verhältnis gemischt wird, wie es in der endgültigen Beschichtungszusammensetzung zu verwenden ist, und

c) eine modulierbessernde Komponente

umfasst, wobei die Beschichtung nicht mehr als 2 Gew.-% Wasser umfasst und weniger als 0,5 molare Äquivalente schädlicher Mengen von Salzen, Säuren und Basen aufweist, die mit Chlorhexidingluconat reagieren würden, bezogen auf die Menge an Chlorhexidingluconat in der Beschichtung, und die Beschichtung nicht mehr als 200 ppm p-Chloranilin (PCA) nach 4 Wochen bei 45°C enthält.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei das löslichmachende Glycol Glycerol ist.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei das löslichmachende Glycol ausgewählt ist aus Glycerol, Sorbitol, Polyethylenglycol, Polyglycerolen, Propylenglycol und Gemischen davon.

4. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei Chlorhexidingluconat in der Beschichtung mit mindestens 0,1 Gew.-% vorliegt und löslichmachendes Glycol in der Beschichtung in solch einer Menge vorhanden ist, dass das Gewichtsverhältnis löslichmachendes Glycol/ Chlorhexidingluconat 0,2–200 beträgt.

5. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die modulierbessernde Komponente ein oberflächenaktiver Stoff ist, der sowohl (a) (eine) hydrophile Gruppe(n), die Chlorhexidingluconat und ein Glycol dispergieren kann kön-



nen, als auch (b) (einen) Alkylrest(e) enthält.

6. Vorrichtung nach Anspruch 5, wobei der oberflächenaktive Stoff ausgewählt ist aus Polyglycerolalkylestern und -ethern, ethoxylierten Polyolalkylestern und Polyoxyethylenalkylethern oder -estern.

7. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die modulverbessernde Komponente ausgewählt ist aus Wachsen, Poly-(N-vinylpyrrolidon), kristallinen Fettalkoholen, Paraffinen, Polyethylenoxiden mit einem Molekulargewicht über 900, Hydroxypropylcellulose und Cellulosederivaten.

8. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Beschichtung einen Koeffizienten der dynamischen Reibung von kleiner als 2,0 hat.

9. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Beschichtung ein Elastizitätsmodul  $G'$  von größer als 1000 Pa (10 000 dyn/cm<sup>2</sup>) bei einer Frequenz von 1 rad/sec und Raumtemperatur aufweist und das Verhältnis des Viskositätsmoduls  $G''$  zu  $G'$  kleiner als 0,8 bei einer Frequenz von 1 rad/sec und Raumtemperatur ist.

10. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Vorrichtung ausgewählt ist aus Zahnseide, Zahnstocher, Zahnseidenband und Zahnfüllmaterial.

11. Beschichtung, umfassend

- a) Chlorhexidingluconat,
  - b) ein löslichmachendes Glycol, welches ein Glycol ist, das eine klare Lösung liefert, wenn es mit Chlorhexidingluconat in dem Glycol/Chlorhexidingluconat-Verhältnis gemischt wird, wie es in der endgültigen Beschichtungszusammensetzung zu verwenden ist, und
  - c) eine modulverbessernde Komponente,
- wobei die Beschichtung nicht mehr als 2 Gew.-% Wasser umfasst und weniger als 0,5 molare Äquivalente an schädlichen Mengen von Salzen, Säuren und Basen aufweist, die mit Chlorhexidingluconat reagieren würden, bezogen auf die Menge an Chlorhexidingluconat in der Beschichtung, und die Beschichtung nicht mehr als 200 ppm PCA nach 4 Wochen bei 45°C enthält.

12. Verfahren zur Herstellung einer stabilen Beschichtungszusammensetzung, umfassend

- a) das Mischen von wässrigem Chlorhexidingluconat mit einem löslichmachenden Glycol, welches ein Glycol ist, das eine klare Lösung liefert, wenn es mit Chlorhexidingluconat in dem Glycol/Chlorhexidingluconat-Verhältnis gemischt wird, wie es in der endgültigen Beschichtungszusammensetzung zu verwenden ist, zur Herstellung eines Gemisches, das weniger als 0,5 molare Äquivalente an schädlichen Mengen von Salzen, Säuren und Basen aufweist, die mit Chlorhexidingluconat reagieren würden, bezogen auf die Menge an Chlorhexidingluconat im Gemisch, b) das Entfernen des Wassers bei einer Temperatur unter 100°C.

13. Verfahren zur Herstellung einer stabilen Beschichtungszusammensetzung, umfassend

- a) das Gefriertrocknen einer Zusammensetzung mit wässrigem Chlorhexidingluconat, wodurch im Wesentlichen das gesamte Wasser aus Chlorhexidingluconat entfernt wird,
- b) das Mischen von gefriergetrocknetem Chlorhexidingluconat mit einem löslichmachenden Glycol, welches ein Glycol ist, das eine klare Lösung liefert, wenn es mit Chlorhexidingluconat in dem Glycol/Chlorhexidingluconat-Verhältnis gemischt wird, wie es in der endgültigen Beschichtungszusammensetzung zu verwenden ist, unter Bildung eines Gemisches, das weniger als 0,5 molare Äquivalente an schädlichen Mengen von Salzen, Säuren und Basen aufweist, die mit Chlorhexidingluconat reagieren würden, bezogen auf die Menge an Chlorhexidingluconat im Gemisch.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen