



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2004 049 740 B4** 2009.08.27

(12)

## Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2004 049 740.0**  
(22) Anmeldetag: **13.10.2004**  
(43) Offenlegungstag: **20.04.2006**  
(45) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: **27.08.2009**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C09J 7/00 (2006.01)**  
**A61K 8/02 (2006.01)**  
**A61Q 11/00 (2006.01)**  
**A61K 9/00 (2006.01)**  
**A61L 15/44 (2006.01)**  
**A61K 6/00 (2006.01)**

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 1 Patentkostengesetz).

(73) Patentinhaber:  
**LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 56626  
Andernach, DE**

(72) Erfinder:  
**Botzem, Petra, 56626 Andernach, DE; Laux,  
Wolfgang, 65582 Diez, DE**

(74) Vertreter:  
**Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,  
50389 Wesseling**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:  
**DE 34 07 279 A1**  
**US 2004/00 77 498 A1**  
**WO 03/0 00 216 A1**

(54) Bezeichnung: **Selbstklebende Zahnfolie und Verfahren zur Herstellung der Zahnfolie**

(57) Hauptanspruch: Einschichtige, folienförmige, haftklebende Zubereitung zur Anwendung im Mundraum, insbesondere auf den Zähnen, enthaltend zumindest ein Polymethylvinylether-Maleinsäureanhydrid-Copolymer und Polyvinylacetat und/oder zumindest ein Copolymer des Vinylacetats mit Vinylalkoholestern von Fettsäuren, sowie zumindest einen kosmetischen und/oder pharmazeutischen schwer wasserlöslichen oder wasserempfindlichen Wirkstoff.

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft folienförmige, an den Zähnen, dem Zahnfleisch oder der Mundschleimhaut haftklebende Zubereitungen, die für eine kosmetische oder medizinische Behandlung der Zähne, insbesondere der Zahnhäule, und des Zahnfleisches geeignet sind. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung derartiger folienförmiger Zubereitungen.

**[0002]** Produkte zur Mundreinigung und Wirkstoffzufuhr sind in Form von Pasten, Cremes oder Mundspüllösungen seit langem bekannt und auf dem Markt. Diese Produkte schließen reinigende, vor Karies schützende, desensibilisierende sowie bleichende Zahnpasten und Cremes ein. Des Weiteren sind Cremes, Gele und Salben bekannt, die im Mundbereich zur Behandlung örtlicher Erkrankungen und Störungen verwendet werden, wie zum Beispiel entzündungshemmende, schmerzstillende und/oder kräftigende Mittel.

**[0003]** Seit einigen Jahren sind auch folien-, flächen- oder streifenförmige orale Anwendungsformen im Handel erhältlich, mit denen kosmetische oder therapeutische Ziele verfolgt werden. Zu diesen Anwendungsformen zählen beispielsweise die Listerine Pocket-Paks® der Firma Pfizer oder die „Zahn-Weiß-Streifen“ der Firma Procter & Gamble. Derartige Anwendungsformen basieren in der Regel auf aus wasserlöslichen Polymeren zusammengesetzten Folien, die bei Anwendung relativ schnell zerfallen und insofern für eine länger andauernde Behandlung ungeeignet sind.

**[0004]** Darüber hinaus sind aus mehreren Schichten bestehende Produkte bekannt, wie beispielsweise die in US 6,582,708 offenbarten, von denen jedoch nur eine Schicht flexibel ist und die mit einer Gesamtdicke von bis zu 3 mm im Mund als lästig und unangenehm empfunden werden.

**[0005]** In WO 03/000216 A1 werden Zahnweißstreifen mit einem Mehrschichtaufbau aus mindestens drei oder mehr Schichten beschrieben, die eine Klebschicht, ein wirkstofffreisetzendes Wirkstoffreservoir und eine Rückschicht umfassen. Das Wirkstoffreservoir enthält ein Peroxid, ein Peroxidstabilisierungsmittel und ein hydrophiles Glaspolymer (glass polymer), während die Klebschicht zumindest ein hydrophiles Glaspolymer zur "Verklebung" des Zahnweißstreifens mit der Zahnoberfläche umfaßt.

**[0006]** Bei den bei der Herstellung der bekannten folienförmigen Anwendungsformen verwendeten Rezepturen und Verfahren wird überwiegend von Wasser oder wasserhaltigen alkoholischen Polymerlösungen ausgegangen. Nachteilig dabei ist, dass eine vollständig gelöste Formulierung von lipophilen,

schwer wasserlöslichen oder wasserempfindlichen Wirkstoffen nur sehr eingeschränkt möglich ist.

**[0007]** Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein ein- oder mehrschichtiges, wasserlösliches oder zumindest teilweise in Wasser quellfähiges, folienförmiges Material bereitzustellen, das gut an Zähnen, dem Zahnfleisch oder der Mundschleimhaut haftet, sich als Wirkstoffträger eignet und nicht bereits innerhalb weniger Sekunden zerfällt. Insbesondere soll ein derartiges folienförmiges Material bereit gestellt werden, mit dem wasserunlösliche oder wasserempfindliche Wirkstoffe verabreicht werden können.

**[0008]** Die Aufgabe wird durch das Bereitstellen einer ein schichtigen, haftklebenden, folienförmigen Zubereitung gelöst, die zumindest ein Polymethylvinylether-Maleinsäureanhydrid-Copolymer und Polyvinylacetat und/oder zumindest ein Copolymer des Vinylacetats mit Vinylalkoholestern von Fettsäuren, sowie zumindest einen kosmetischen und/oder pharmazeutischen Wirkstoff enthält.

**[0009]** Vorzugsweise beträgt der Gehalt an Polymethylvinylether-Maleinsäureanhydrid-Copolymer bei den folienförmigen, haftklebenden Zubereitungen 5 bis 35 Gew.-%.

**[0010]** Der Gehalt an Polyvinylacetat und/oder an dem oder den Copolymer(en) des Vinylacetats mit Vinylalkoholestern von Fettsäuren beträgt bei den folienförmigen, haftklebenden Zubereitungen vorzugsweise 4 bis 35 Gew.-%.

**[0011]** Die folienförmigen, haftklebenden Zubereitungen weisen zudem einen Gehalt an zumindest einem kosmetischen und/oder pharmazeutischen Wirkstoff auf, der sich nach der Natur der Erkrankung oder den kosmetischen Bedürfnissen richtet.

**[0012]** Es handelt sich bei dem Wirkstoff um einen schwer wasserlöslichen Wirkstoff oder um einen wasserempfindlichen Wirkstoff.

**[0013]** Unter schwer wasserlöslichen Wirkstoffen werden Wirkstoffe mit einer Löslichkeit in Wasser von weniger als 1 g/l verstanden. Dazu zählen beispielsweise Griseofulvin, Estradiol und Vitamin D<sub>3</sub>.

**[0014]** Zu den wasserempfindlichen Wirkstoffen werden die Wirkstoffe gezählt, bei denen eine wässrige Lösung dieses Wirkstoffs innerhalb von 24 Stunden bei Raumtemperatur mehr als 0,1% ihres Wirkstoffgehalts durch Abbau des Wirkstoffs verliert. Zu den wasserempfindlichen Wirkstoffen gehören beispielsweise Acetylsalicylsäure und Jod.

**[0015]** In einer besonders bevorzugten Ausführungsform weist die folienförmige, haftklebende Zu-

bereitung zusätzlich einen Gehalt an Carboxymethylcellulose auf. Der Gehalt an Carboxymethylcellulose beträgt in der Zubereitung bevorzugt 5 bis 35 Gew.-%.

**[0016]** Für die Herstellung der an Zähnen, dem Zahnfleisch oder der Mundschleimhaut haftklebenden, folienförmigen Zubereitung werden die verschiedenen, wasserlöslichen und/oder in Wasser quellfähigen Polymere mit zumindest einem Wirkstoff in Lösungen, die organische Lösungsmittel als Hauptkomponente enthalten, gemischt. Mit diesem Gemisch wird eine Unterlage beschichtet und gegebenenfalls unter Wärmeeinwirkung getrocknet.

**[0017]** Die Vorteile der Erfindung stellen sich insbesondere bei der Verwendung von Gemischen aus Polymethylvinylether-Maleinsäureanhydrid-Copolymeren mit Polyvinylacetat oder dessen Copolymeren mit Vinylalkoholestern von Fettsäuren ein.

**[0018]** Vorzugsweise beträgt der Gehalt an Polymethylvinylether-Maleinsäureanhydrid-Copolymer 5 bis 35 Gew.-% und der Gehalt an Polyvinylacetat und/oder an dem oder den Copolymer(en) des Vinylacetats mit Vinylalkoholestern von Fettsäuren 4 bis 35 Gew.-%, jeweils bezogen auf den festen Anteil.

**[0019]** Als erfindungsgemäß besonders geeignet haben sich die unter dem Namen „Gantrez®“ von der Firma ISP vertriebenen Polymethylvinylether-Maleinsäureanhydrid-Copolymere und die als „VINNA-PAS™“ bezeichneten Polyvinylacetate bzw. deren Copolymere mit Vinylalkoholestern von Fettsäuren der Firma Wacker Polymer Systems, Burghausen, herausgestellt.

**[0020]** Als organische Lösungsmittel, die bei dem erfindungsgemäßen Verfahren als Hauptkomponente in der Lösung enthalten sind, können die Lösungsmittel verwendet werden, in denen sich die Polymethylvinylether-Maleinsäureanhydrid-Copolymere und Polyvinylacetat oder dessen Copolymere mit Vinylalkoholestern von Fettsäuren lösen. Bevorzugt werden von diesen organischen Lösungsmitteln diejenigen verwendet, die sich auch mit Wasser mischen, da durch die Zugabe kleiner Mengen Wasser, d. h. von 1 bis 5 Gew.-%, die Lösungsfähigkeit für die Polymere sowie den Wirkstoff/die Wirkstoffe den jeweiligen Erfordernissen anpassbar ist. Ganz besonders bevorzugt werden die organischen Lösungsmittel, die eine Zugabe des Wirkstoffs in Ethanol oder einem Ethanol-Wasser-Gemisch gelöst erlauben. Das besonders bevorzugte organische Lösungsmittel wird aus der Gruppe ausgewählt, die Methylethylketon, Ethylacetat, Ethanol, Aceton und deren Mischungen umfasst.

**[0021]** Die Konsistenz und/oder Klebrigkeit der resultierenden filmförmigen Zubereitung lässt sich

durch eine Veränderung des Mischungsverhältnisses von Ethanol zu Methylethylketon den an das Produkt gestellten Erfordernissen anpassen. Als vorteilhaft haben sich Lösungsmittelgemische mit einem Anteil an Ethanol von 5 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das gesamte Lösungsmittel, erwiesen.

**[0022]** Zur Herstellung einer bevorzugten Ausführungsform, die eine besonders erfolgreiche Verklebung der folienförmigen Zubereitung mit den Zähnen, dem Zahnfleisch und/oder der Mundschleimhaut ermöglicht, wird der Polymermischung Carboxymethylcellulose zugesetzt.

**[0023]** Vorzugsweise wird der Polymermischung 5 bis 35 Gew.-% Carboxymethylcellulose, bezogen auf den festen Anteil, zugesetzt.

**[0024]** Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen werden zumindest ein Polymethylvinylether-Maleinsäureanhydrid-Copolymer und Polyvinylacetat und/oder zumindest ein Copolymer des Vinylacetats mit Vinylalkoholestern von Fettsäuren zusammen mit zumindest einem Wirkstoff und gegebenenfalls Carboxymethylcellulose, in einer Lösung gemischt, welche ein oder mehrere organische Lösungsmittel als Hauptkomponente enthält. Die so erhaltene Masse wird flüssig auf eine Unterlage aufgetragen und durch Trocknen vom Lösungsmittelgemisch befreit, so dass eine Folie mit einer Schichtdicke von 4 bis 2000 µm, vorzugsweise von 40 bis 500 µm und besonders bevorzugt von 60 bis 250 µm, erhalten wird.

**[0025]** Aus der Folie werden Stücke in dem jeweiligen Zweck angemessener Größe ausgestanzt.

**[0026]** Aus dem erfindungsgemäßen Verfahren resultieren flexible, folienförmige Zubereitungen, die auf Zähnen, dem Zahnfleisch oder der Mundschleimhaut haften, nicht bereits innerhalb weniger Sekunden zerfallen und mit denen wasserunlösliche und sogar wasserempfindliche Wirkstoffe verabreicht werden können. Diese Zubereitungen können vorteilhafterweise zur medizinischen oder kosmetischen Behandlung verwendet werden.

Beispiel:

**[0027]** 5 g einer 33,3%-igen Lösung (Gew.-%) eines Polymers auf Basis von Vinylacetat in Methylethylketon und 3 g einer 15%-igen Lösung (Gew.-%) von Polymethylvinylether-Maleinsäureanhydrid (= Copolymer aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid) in Ethylacetat wurden zusammengegeben und homogenisiert. Es entstand eine Lösung, die mit unterschiedlicher Strichstärke ausgestrichen und anschließend getrocknet wurde. Es resultierten flexible Folien, die sowohl an der Mundschleimhaut als auch an den Zähnen hafteten.

**Patentansprüche**

1. Einschichtige, folienförmige, haftklebende Zubereitung zur Anwendung im Mundraum, insbesondere auf den Zähnen, enthaltend zumindest ein Polymethylvinylether-Maleinsäureanhydrid-Copolymer und Polyvinylacetat und/oder zumindest ein Copolymer des Vinylacetats mit Vinylalkoholestern von Fettsäuren, sowie zumindest einen kosmetischen und/oder pharmazeutischen schwer wasserlöslichen oder wasserempfindlichen Wirkstoff.

2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an Polymethylvinylether-Maleinsäureanhydrid-Copolymer 5 bis 35 Gew.-% beträgt.

3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an Polyvinylacetat und/oder an dem oder den Copolymer(en) des Vinylacetats mit Vinylalkoholestern von Fettsäuren 4 bis 35 Gew.-% beträgt.

4. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen zusätzlichen Gehalt an Carboxymethylcellulose aufweist.

5. Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an Carboxymethylcellulose 5 bis 35 Gew.-% beträgt.

6. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung eine Schichtdicke von 4 bis 2000 µm, vorzugsweise von 40 bis 500 µm und besonders bevorzugt von 60 bis 250 µm, aufweist.

7. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch

- Mischen von zumindest einem Polymethylvinylether-Maleinsäureanhydrid-Copolymer, Polyvinylacetat und/oder zumindest einem Copolymer des Vinylacetats mit Vinylalkoholestern von Fettsäuren sowie zumindest einem kosmetischen und/oder pharmazeutischen schwer wasserlöslichen oder wasserempfindlichen Wirkstoff in einem Lösungsmittel, welches ein oder mehrere organische Lösungsmittel als Hauptbestandteil enthält;
- Beschichten einer Unterlage mit dem so erhaltenen Gemisch, und
- Entfernen des Lösungsmittels durch Trocknen.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Mischung Polymethylvinylether-Maleinsäureanhydrid-Copolymer in einem Anteil von 5 bis 35 Gew.-%, bezogen auf den festen Anteil, zugesetzt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch

gekennzeichnet, dass der Mischung Polyvinylacetat und/oder ein Copolymer(en) des Vinylacetats mit Vinylalkoholestern von Fettsäuren in einem Anteil von 4 bis 35 Gew.-%, bezogen auf den festen Anteil, zugesetzt wird/werden.

10. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel 1 bis 5 Gew.-% Wasser enthält.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das organische Lösungsmittel aus der Gruppe ausgewählt wird, die Methylethylketon, Ethylacetat, Ethanol, Aceton und deren Mischungen umfasst.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das organische Lösungsmittel eine Mischung von Ethanol und Methylethylketon ist.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischung einen Anteil an Ethanol von 5 bis 20 Gew.-% aufweist.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Masse vor Auftragen auf die Unterlage Carboxymethylcellulose zugesetzt wird.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Mischung Carboxymethylcellulose in einem Anteil von 5 bis 35 Gew.-%, bezogen auf den festen Anteil, zugesetzt werden.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 15, gekennzeichnet durch das Auftragen der Masse auf die Unterlage, so dass nach Trocknen eine Schichtdicke von 4 bis 2000 µm, vorzugsweise von 40 bis 500 µm und besonders bevorzugt von 60 bis 250 µm, erhalten wird.

17. Verwendung einer Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur kosmetischen und/oder pharmazeutischen Behandlung im Mundraum, insbesondere der Zähne oder des Zahnfleisches.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen