

52

10

11

21

22

43

44

Auslegeschrift 2 213 604

Aktenzeichen: P 22 13 604.5-41

Anmeldetag: 21. März 1972

Offenlegungstag: —

Auslegetag: 28. Juni 1973

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Vaginalsuppositorium zur Empfängnisverhütung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Merz & Co, 6000 Frankfurt

Vertreter gem. §16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt: Scherm, Arthur, Dr. rer. nat., 6380 Bad Homburg

56

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:

DT-PS 613 310

DT-PS 893 997

DT-AS 1 072 359

FR-PS 316 (Med)

»Moderne Arzneimittel«,

Dr. B. Helwig, Stuttgart 1967, S. 498

Gehes Codex, 1960, S. 1167

»Lexikon der Hilfsstoffe für Pharma-

zeutika, Kosmetik und angrenzende

Gebiete«, v. P. Fiedler, 1971,

S. 446 bis 449

DT 2 213 604

Patentanspruch:

Vaginalsuppositorium zur Empfängnisverhütung auf Basis eines Spermizids und eines bei Körpertemperatur schmelzenden Stoffes, dadurch gekennzeichnet, daß es als schmelzenden Stoff ein wasserlösliches Polyäthylenglykol, einzeln oder in Mischung, und zusätzlich ein im wäßrigen Milieu Kohlendioxid entwickelndes Stoffgemisch sowie einen Schaumstabilisator enthält.

Die Erfindung betrifft ein Vaginalsuppositorium zur Empfängnisverhütung auf Basis eines Spermizids und eines bei Körpertemperatur schmelzenden Stoffes.

Zur lokalen Empfängnisverhütung sind spermizide Substanzen in Form von schaubildenden Tabletten, Suppositorien und Schäumen bekannt.

So sind aus der USA.-Patentschrift 3 062 715 Vaginal-Tabletten auf Basis von Brausepulver und Gummistoffen (Kolloide) bekannt, die ein schnelles Zerfallen der Tabletten und dadurch eine rasche Auflösung bewirken sollen. Steht bei der Anwendung derartiger Tabletten nicht genügend natürliches Sekret zur Verfügung, so lösen sich die Tabletten nur sehr unvollständig auf, was zu ungenügender Schutzwirkung führt.

In der deutschen Patentschrift 893 997 werden ferner Vaginal-Zäpfchen beschrieben, die im wesentlichen aus einem wachsartigen Träger und einer spermiziden Verbindung bestehen. Nach dem Schmelzen bildet diese Trägermasse mit den wäßrigen Körperflüssigkeiten jedoch eine zähe Emulsion vom Typ Öl-in-Wasser, in der sich der spermizide Wirkstoff nicht homogen verteilt, wodurch die Schutzwirkung beeinträchtigt wird.

Ferner sind Schaum-Aerosole bekannt, die aus fertig zubereitetem Schaum bestehen. Die Handhabung dieser fertigen Schäume ist jedoch mühsam, da zur Applikation ein zusätzliches Hilfsmittel in Form eines Dosier- und Einführrohres erforderlich ist. Bei Anwendung einer zu geringen Schaummenge, was bei individueller Applizierung niemals völlig auszuschließen ist, vermindert sich auch die Schutzwirkung.

Die bekannten Mittel zur lokalen Empfängnisverhütung sind hinsichtlich der erzielbaren sicheren Wirkung nicht völlig befriedigend; insbesondere bei Schaumtabletten oder Suppositorien hängt die erzielte Schutzwirkung stark von der vorhandenen Menge an Vaginalsekret ab, und da diese schwanken kann, resultiert daraus eine beständige Unsicherheit.

Aufgabe der Erfindung ist ein Empfängnisverhütungsmittel, das leicht in die Scheide eingeführt werden kann und so zusammengesetzt ist, daß selbst bei geringer Flüssigkeitsausscheidung in der Scheide mit Sicherheit ein großes Volumen des spermizid wirkenden Gemisches entsteht.

Die Erfindung betrifft daher ein Vaginalsuppositorium zur Empfängnisverhütung auf Basis eines Spermizids und eines bei Körpertemperatur schmelzenden Stoffes. Das erfindungsgemäße Suppositorium ist dadurch gekennzeichnet, daß es als schmelzenden Stoff ein wasserlösliches Polyäthylenglykol, einzeln oder in Mischung, und zusätzlich ein im wäßrigen Milieu

Kohlendioxid entwickelndes Stoffgemisch sowie einen Schaumstabilisator enthält.

Das erfindungsgemäße Suppositorium gibt durch Schmelzen und Auflösen unter Schaumbildung eine doppelte Sicherheit bei der Anwendung, und zwar unabhängig von der Menge des Vaginalsekrets. Diese Wirkung ist in vivo nachgewiesen worden. Diese Sicherheit wird noch dadurch erhöht, daß das erfindungsgemäße Vaginalsuppositorium bereits kurz nach dem Einführen seine volle Wirksamkeit entfaltet und diese über einen längeren Zeitraum aufrechterhält.

Erfindungsgemäß wird als bei Körpertemperatur schmelzender Stoff ein wasserlösliches Polyäthylenglykol geeigneter Kettenlänge oder ein Gemisch verschiedener Polyäthylenglykole verwendet. Derartige Polyäthylenglykole bilden nach dem Schmelzen mit dem Vaginalsekret unter der Wirkung des gasentwickelnden Stoffgemisches einen sehr homogenen Schaum.

Vorzugsweise wird nach der vorliegenden Erfindung als Gas entwickeltes Stoffgemisch eine bei Raumtemperatur feste, wasserlösliche organische Säure und ein Alkali- oder Erdalkalicarbonat oder -bicarbonat, wie Natriumbicarbonat, verwendet. Das angegebene Stoffgemisch führt zu einer ausreichenden Kohlendioxid-Entwicklung, ohne daß physiologisch unerwünschte pH-Werte auftreten.

Vorzugsweise ist die Mischung so zusammengesetzt, daß sie nach Auflösen in Wasser diesem einen pH-Wert zwischen 4 und 6 erteilt.

Aus der Literaturstelle von H. F i e d l e r, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 1971, ist es zwar bekannt, daß Suppositorien aus bestimmten Polyäthylenglykolmischungen nach Zusatz von sekundärem Natriumphosphat und Natriumbicarbonat sich besonders schnell auflösen. In dieser Entgegenhaltung findet sich jedoch kein Hinweis über deren Brauchbarkeit zur Herstellung eines Vaginalzäpfchens zur Empfängnisverhütung. Vielmehr geht aus der in diesem Zusammenhang genannten französischen Patentschrift 316 (Med) hervor, daß die dort beschriebene Trägermasse zur Herstellung rasch wirkender, gasentwickelnder Laxativzäpfchen eingesetzt wird. Derartige Trägermassen schmelzen jedoch, wie die Nacharbeitung ergeben hat, bei Körpertemperaturen nicht und weisen zudem einen pH-Wert von 8,8 auf, so daß die Verwendung dieser Trägermasse für den vorliegenden Zweck von vornherein nicht in Betracht kam.

Entgegen der allgemeinen Lehre war es daher überraschend, daß es durch die spezielle Kombination von an sich bekannten Polyäthylenglykolen, Kohlendioxid entwickelnden Stoffen und einem Schaumstabilisator möglich war, ein Vaginalzäpfchen zur Empfängnisverhütung zu schaffen, das sich selbst in Gegenwart ganz geringer Mengen an Vaginalsekret unter Schmelzen auflöst und einen anfänglich zähen und außerordentlich dauerhaften Schaum bildet, in welchem das bevorzugt eingesetzte Spermizid p-Nonylphenoxypolyäthoxyäthanol gleichmäßig verteilt ist. Dieser Effekt war nicht vorhersehbar, zumal die schlechte Löslichkeit von Suppositorien auf Basis von Polyglykolen aus der deutschen Auslegeschrift 1 072 359 allgemein bekannt war.

Das erfindungsgemäße Vaginalsuppositorium enthält ferner einen schaumstabilisierenden Stoff, wie Natriumlaurylsulfat, Natriumlauryläthersulfat oder ähnliche Schaumstabilisatoren. Dieser Zusatz bewirkt,

daß bei der Anwendung der Schaum sich gleichmäßig entwickelt und lange beständig bleibt.

Ein für das erfindungsgemäße Vaginalsuppositorium gut brauchbares Spermizid ist das zur Empfängnisverhütung an sich bekannte p-Nonylphenoxypolyäthoxyäthanol. p-Nonylphenoxypolyäthoxyäthanol verteilt sich homogen in dem gebildeten Schaum und wird mit dem sich entwickelnden Schaum gleichmäßig in der gesamten Vagina verteilt. Dank der hohen Schaumstabilität bleibt die sichere Schutzwirkung über einen längeren Zeitpunkt erhalten.

Um die Anwendung zu erleichtern, hat das erfindungsgemäße Vaginalsuppositorium die Gestalt eines länglichen Formkörpers, z. B. die Gestalt eines Torpedos oder Eiform, jeweils mit einem Gewicht von etwa 2 bis 5 g.

Zur Herstellung wird Polyäthylenglykol mit geeignetem Molekulargewicht oder ein Gemisch verschiedener Polyäthylenglykolfractionen mit dem Spermizid, dem Kohlendioxid entwickelnden Stoffgemisch, dem Schaumstabilisator und gegebenenfalls gewissen Zusatzstoffen (Korrigenzien) bei erhöhter Temperatur geschmolzen und unter Rühren innig vermischt. Ohne abzukühlen wird das flüssige Gemisch anschließend in eiförmige Formen gegossen und auf Raumtemperatur abgekühlt. Vorzugsweise enthält die Mischung 65 bis 85 Gewichtsprozent Polyäthylenglykol, 10 bis 20 Gewichtsprozent Kohlendioxid entwickelndes Stoffgemisch, 2 bis 4 Gewichtsprozent Schaumstabilisator und 2 bis 5 Gewichtsprozent Spermizid.

Beispiel 1

1447 Gewichtsteile Polyäthylenglykol mit einem Molekulargewicht von etwa 1350, 620 Gewichtsteile Polyäthylenglykol mit einem Molekulargewicht von etwa 1000, 75 Gewichtsteile p-Nonylphenoxypolyäthoxyäthanol, 200 Gewichtsteile Weinsäure, 225 Gewichtsteile Natriumbicarbonat und 80 Gewichtsteile Natriumlaurylsulfat werden bei 50°C durch Rühren oder Kneten innig gemischt. Bei dieser Temperatur wird das gießbare Gemisch in eiförmige Formen gegossen, in denen nach Abkühlen auf Raumtemperatur eiförmige Formkörper — ovula — von 2,45 g entstehen.

Beispiel 2

In der Polyäthylenglykolschmelze, bestehend aus 2717 Gewichtsteilen Polyäthylenglykol 1350 und 1000 zu gleichen Teilen, werden 75 Gewichtsteile p-Nonylphenoxypolyäthoxyäthanol gelöst. Dann werden 200 Gewichtsteile Weinsäure, 225 Gewichtsteile Natriumbicarbonat, 80 Gewichtsteile Natriumlaurylsulfat und 3 Gewichtsteile Korrigenzien eingerührt und in der Schmelze suspendiert. Die Masse wird bei etwa 55°C in Formen ausgegossen.

Die sachgemäße Anwendung des erfindungsgemäßen Vaginalsuppositoriums zur Empfängnisverhütung führt zu einer sehr sicheren Schutzwirkung. Klinische Untersuchungen des Scheideninhalts wenige Minuten nach erfolgtem Verkehr belegen in allen Fällen (44), daß in der Vagina keine beweglichen Spermien nachgewiesen werden konnten. Auch bei verminderter Wirkstoffmenge (27mal $\frac{1}{2}$ Ovolum) wurden in keinem Falle in der Vagina bewegliche Spermien gefunden. In keinem

Fall konnten im Zervikalkanal Spermien nachgewiesen werden. Erfolgte der Verkehr sofort nach der Applikation (drei Fälle), so waren trotzdem in der Vagina lediglich leblose Spermien nachweisbar; in keinem Fall wurden im Zervikalkanal Spermien nachgewiesen. Auch nach zweistündiger Wartezeit zwischen Applikation und Verkehr (acht Fälle) enthielten die Entnahmen aus der Vagina lediglich unbewegliche Samenzellen, im Zervikalkanal wurden keine Samenzellen gefunden.

Der technische Fortschritt des erfindungsgemäßen Vaginalsuppositoriums ergibt sich auch weiterhin aus der Tatsache, daß dieses selbst in Gegenwart ganz geringer Flüssigkeitsausscheidung innerhalb weniger Minuten einen dichten, bleibenden Schaum entwickelt, der lange Zeit erhalten bleibt, während dieses Ziel mit einer bekannten Vaginaltablette mit einem Gehalt an CO₂ entwickelnden Stoffen, wie sie in der USA.-Patentschrift 3 062 715 als Empfängnisverhütungsmittel beschrieben ist, nicht erreicht werden konnte. Zu diesem Zweck wurde einfachheitshalber die unter der Handelsbezeichnung Speton bekannte Vaginaltablette mit der Zusammensetzung

9,50 mg Di-natrium-4-(N-chlorsulfonamido)-benzoat,
165,00 mg Weinsäure,
170,00 mg Natriumhydrogencarbonat,
855,50 mg Trägersubstanz

im Hinblick auf ihr Lösungsverhalten in unterschiedlich wäßrigem Milieu mit dem vorliegenden Vaginalsuppositorium verglichen.

Dabei zeigte sich, daß die Vaginaltablette in Gegenwart von 0,5 ml Wasser (Becherglas, Magnetrührer, konstante Wassertemperatur von 37°C) unter langsamer Gasentwicklung innerhalb von 1 bis 2 Minuten zwar angelöst wurde, der anfangs rasche Lösungsvorgang aber sehr schnell zum Stillstand kommt, da die geringe Feuchtigkeitsmenge von der Tablette gebunden wird. Bei Anwendung von 1 ml Wasser löste sich die Tablette zwar innerhalb weniger Minuten unter starker Gasentwicklung rasch auf, eine Schaumbildung im Sinne der Erfindung konnte jedoch nicht beobachtet werden.

Unter denselben Bedingungen wurde das beanspruchte Vaginalzäpfchen mit der Zusammensetzung

75 mg p-Nonylphenoxypolyäthoxyäthanol,
200 mg Weinsäure,
225 mg Natriumhydrogencarbonat,
430 mg Natriumlaurylsulfat,
3 mg Korrigenzien,
2370 mg Trägersubstanz, bestehend aus einem Gemisch aus Polyäthylenglykol vom MG 1000 und Polyäthylenglykol vom MG 1350,

mit 0,5 ml Wasser versetzt, mit dem Ergebnis, daß sofort eine feine Schaumentwicklung unter gleichzeitigem Lösen des Zäpfchens einsetzte, welche volumenmäßig stetig zunahm. Nach 15 Minuten, bei Anwendung von 1 ml Wasser bereits etwas früher, war der Lösungsvorgang beendet. Der gebildete Schaum war feinporig und gleichmäßig (an Farbpräparat photographisch objektiviert) und blieb als solcher zumindest 90 Minuten bestehen.