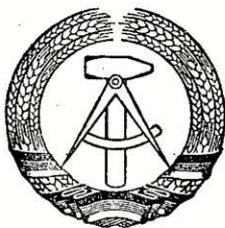


Deutsche  
Demokratische  
Republik



Amt  
für Erfindungs-  
und Patentwesen

# PATENTSCHRIFT 102 300

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

Zusatzpatent zum Patent: -

Anmeldetag: 20.03.73  
(AP A 61 k / 169 586)

Priorität: 21.03.72  
(P 22 13 604.5-41) DT

Int. Cl.:  
A 61 k, 9/02

Kl.:  
30 h, 9/06

Ausgabetag: 12.12.73

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Erfinder: Scherm, Dr. Arthur, DT

Inhaber: Merz & Co., DT

Verfahren zur Herstellung von Formkörpern, die in die weibliche Scheide eingeführt werden

102 300

14 Seiten

Um während des Abkühlens eine zu rasche Erstarrung der Masse im Oberteil der Formen zu verhindern, kann dieser Bereich mit Infrarotlicht bestrahlt werden.

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 (27 mal 1/2 Ovolum) wurden in keinem Falle in der Vagina bewegliche Spermien gefunden. In keinem Falle konnten im Zervikalkanal Spermien nachgewiesen werden. Erfolgte der Verkehr sofort nach der Applikation (3 Fälle), so waren trotzdem in der Vagina lediglich leblose Spermien nachweisbar; in keinem Falle wurden im Zervikalkanal Spermien nachgewiesen. Auch nach zweistündiger Wartezeit zwischen Applikation und Verkehr (8 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 CO<sub>2</sub> entwickelten Stoffen, wie sie in der US-PS 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, Magnetprüher, konstante Wassertemperatur von 37°C) unter langsamer Gasentwicklung innerhalb von 1-2 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 Parfümöl  
2.370 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 fotografisch objektiviert) und blieb als solcher zumindest 90 Minuten bestehen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Formkörpern, die in die weibliche Scheide eingeführt werden, gekennzeichnet durch Schmelzen von wasserlöslichem, bei Körpertemperatur schmelzendem Polyäthylenglykol bei Temperaturen zwischen 55 bis 70°C zu einer klaren Schmelze, Hinzufügen von Spermizid und Auflösen unter Rühren, Hinzufügen einer wasserlöslichen festen organischen Säure und eines festen Schaumstabilisators unter heftigem Rühren bei 500 bis 800 Umdrehungen/Min. für 30 bis 45 Min., um eine einheitliche Suspension zu erhalten, Hinzufügen eines Salzes, das in Berührung mit angesäuertem Wasser Kohlendioxid entwickelt, unter heftigem Rühren bei 500 bis 800 Umdrehungen/Min. bis das Salz einheitlich suspendiert ist, Ausgießen der schmelzflüssigen Suspension in vorbereitete längliche Formen und Abkühlen mit Luft bis zur Erstarrung der Masse.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyäthylenglykol aus einer Mischung aus Polyäthylenglykol mit einem Molekulargewicht um 1000 und aus Polyäthylenglykol mit einem Molekulargewicht um 1350 besteht.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Spermizid aus p-Nonylphenyloxypolyäthoxyäthanol besteht.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die feste organische Säure aus wasserfreier trockener Weinsäure mit einer Korngröße zwischen 50 bis 800  $\mu$  besteht.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Schaumstabilisator aus trockenem pulverförmigem Natriumlaurylsulfat mit einer Korngröße von 20 bis 300  $\mu$  besteht.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Kohlendioxid entwickelnde Salz aus wasserfreiem Natriumhydrogencarbonat mit einer Korngröße von 50 bis 1000  $\mu$  besteht.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Formen eiförmige Gestalt aufweisen.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Formen aus beschichtetem PVC bestehen und diese Formen gleichzeitig die Verpackung des Formkörpers darstellen.
9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Luft zum Kühlen der Formen Temperaturen zwischen  $-5$  bis  $-20^{\circ}\text{C}$  aufweist und die Formen 12 bis 40 Min. gekühlt werden.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern, die in die weibliche Scheide eingeführt werden.

Insbesondere betrifft die Erfindung Verfahren zur Herstellung von Vaginalsuppositorien zur Empfängnisverhütung.

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

So sind aus der US-PS 3 062 715 Vaginal-Tabletten auf Basis Brausepulver und Gummi-Stoffen (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 DT-PS 893 997 werden 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 eine zähe Emulsion vom Typ Öl-in-Wasser, in der sich der spermizide Wirkstoff nicht homogen verteilt. Dies beeinträchtigt die Schutzwirkung.

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 es, Formkörper herzustellen, die leicht in die weibliche Scheide eingeführt werden können und so zusammengesetzt sind, dass sie selbst bei geringer Flüssigkeitsausscheidung in der Scheide mit Sicherheit ein großes Volumen an spermizid wirkendem Gemisch erzeugen.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern, die in die weibliche Scheide eingeführt werden,

das gekennzeichnet ist durch Schmelzen von wasserlöslichem, bei Körpertemperatur schmelzendem Polyäthylenglykol bei Temperaturen zwischen 55 bis 70°C zu einer klaren Schmelze, Hinzufügen von Spermizid und Auflösen unter Rühren, Hinzufügen einer wasserlöslichen festen organischen Säure und eines festen Schaumstabilisators unter heftigem Rühren bei 500 bis 800 Umdrehungen/Min. für 30 bis 45 Min. um eine einheitliche Suspension zu erhalten, Hinzufügen eines Salzes, das in Berührung mit angesäuertem Wasser Kohlendioxid entwickelt, unter heftigem Rühren bei 500 bis 800 Umdrehungen/Min. bis das Salz einheitlich suspendiert ist, Ausgießen der schmelzflüssigen Suspension in vorbereitete längliche Formen und Abkühlen mit Luft bis zur Erstarrung der Masse.

Die erfindungsgemäß hergestellten Formkörper geben durch Schmelzen und Auflösen unter Schaumbildung in der Scheide eine doppelte Sicherheit bei der Anwendung, und zwar unabhängig von der Menge des Vaginalsekrets. Diese Wirkung ist nicht nur in vitro, sondern auch in vivo nachgewiesen worden. Diese Sicherheit wird noch dadurch erhöht, dass das erfindungsgemäß hergestellte Vaginalsuppositorium bereits kurz nach dem Einführen seine volle Wirksamkeit entfaltet und diese über einen längeren Zeitraum aufrechterhält.

Erfindungsgemäß wird als bei Körpertemperatur schmelzender Stoff vorzugsweise wasserlösliches Polyäthylenglykol geeigneter Kettenlänge oder ein Gemisch verschiedener Polyäthylenglykole verwendet. Eine besonders bevorzugte Mischung besteht aus Polyäthylenglykol mit einem Molekulargewicht um

1000 und aus Polyäthylenglykol mit einem Molekulargewicht um 1350, jeweils in gleichen Anteilen. Eine andere geeignete Mischung besteht aus jeweils gleichen Teilen Polyäthylenglykol 1050 und Polyäthylenglykol 1250. Als weitgehend einheitliche Fraktion kann Polyäthylenglykol im Molekulargewichtsbereich von 1100 bis 1150 verwendet werden. Derartige Polyäthylenglykole bilden nach dem Schmelzen gegebenenfalls 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. Als feste wasserlösliche organische Säuren sind ferner Natriumhydrogenweinsäure, Bernsteinsäure oder Zitronensäure geeignet. Als Kohlendioxid-Entwickler ist auch Natriumglykylcarbonat geeignet. Das bevorzugte Stoffgemisch besteht aus Weinsäure und Natriumhydrogencarbonat. 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.

Es ist zwar schon vorgeschlagen worden, Suppositorien aus bestimmten Polyäthylenglykol-Mischungen im Gemisch mit sek. Natriumphosphat und Natriumbicarbonat herzustellen, doch ist diese Mischung als Basis für ein Vaginalsuppositorium zur lokalen Empfängnisverhütung nicht geeignet, da die

Mischung einerseits nicht bei Körpertemperatur schmilzt und andererseits nach Auflösen in wässrigem Medium diesem einen pH-Wert von 8,8 erteilt. Für ein lokal wirkendes Empfängnisverhütungsmittel der angegebenen Art ist es vorteilhaft, dass es bei Gebrauch einen nicht sauren pH-Wert aufrechterhält. Ferner war die schlechte Löslichkeit von Suppositorien-Grundlagen auf Basis Polyäthylenglykol bekannt.

Vorzugsweise enthält das erfindungsgemäße Gemisch zusätzlich einen schaumstabilisierenden Stoff wie Natriumlaurylsulfat, Natriumlauryläthersulfat oder ähnliche Schaumstabilisatoren, wie z.B. äthoxiliertes Rizinusöl. Dieser Zusatz bewirkt, dass bei der Anwendung der Schaum sich gleichmäßig entwickelt und lange beständig bleibt.

Ein in dem Gemisch erfindungsgemäß gut brauchbares Spermizid ist das zur Empfängnisverhütung an sich bekannte p-Nonylphenoxypolyäthoxyäthanol. Weitere geeignete Spermizide sind Triisopropylenphenyloxypolyäthoxyäthanol oder Cetylpyridiniumbromid. 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 Empfängnisverhütungsmittel vorzugsweise die Gestalt eines länglichen Formkörpers, z.B. die Gestalt eines Torpedo

oder Eiform, jeweils mit einem Gewicht von etwa 2 bis 5 g.

Zur Herstellung wird Polyäthylenglykol mit geeignetem Molekulargewicht oder ein Gemisch verschiedener Polyäthylenglykolfractionen in einem heizbaren, mit Rührwerk versehenen Kessel aus rostfreiem Stahl bei Temperatur von 55° bis 70°C erschmolzen. In der klaren Schmelze wird das Spermizid unter Rühren gelöst. Anschließend werden unter schnellem Rühren die feste organische Säure und der feste Schaumstabilisator hinzugefügt. Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die jeweilige Korngröße der zugesetzten Stoffe und die Rührgeschwindigkeit von Bedeutung sind, um eine geeignete Suspension zu erhalten, die nach dem Erstarren der Masse den erfindungsgemäßen Formkörpern die überlegenen Eigenschaften verleiht. In die erhaltene Suspension werden anschließend unter heftigem Rühren das Kohlendioxid entwickelnde Salz und gegebenenfalls geringe Mengen Parfümöl hinzugefügt und einheitlich suspendiert. Die fertige Suspension wird anschließend in vorbereitete Formen gegossen und mit Luft bis zur Erstarrung der Masse abgekühlt.

Zweckmäßigerweise bestehen die Formen, in welche die schmelzflüssige Masse gegossen wird, aus dem endgültigen Verpackungsmaterial, beispielsweise aus einer eiförmigen Umhüllung aus beschichtetem PVC. Nach der Erstarrung der Masse werden diese Formen mit einer Aluminiumfolie versiegelt.

Vorzugsweise enthält die erstarrte Masse 65 bis 85 Gewichtsprozent Polyäthylenglykol, 10 bis 20 Gewichtsprozent Kohlendioxid entwickelndes Stoffgemisch, 2 bis 4 Gewichtsprozent Schaumstabilisator, 2 bis 5 Gewichtsprozent Spermizid und gegebenenfalls geringe Mengen Parfümöl.

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, 80 Gewichtsteile Natriumlaurylsulfat und 225 Gewichtsteile Natriumbicarbonat werden bei 55°C durch Rühren oder Kneten innig gemischt. Bei dieser Temperatur wird das gießbare Gemisch in eiförmige Formen gegossen, in denen nach Abkühlen und Erstarren ei-förmige Formkörper - ovula - von 2,45 g entstehen.

Beispiel 2

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

Beispiel 3

Ein 25 Liter fassender Schmelzkessel aus rostfreiem Stahl, der mit einem schnellaufenden Rührwerk ausgerüstet ist und in der Kesselwand Kanäle zum Umpumpen von warmem Wasser aufweist, wird durch Umpumpen von thermostatisiertem Wasser auf eine Temperatur von 55 bis 70°C gebracht. In dem geheizten Kessel werden unter gelegentlichem Umrühren 3700 gr Polyäthylenglykol mit einem Molekulargewicht von etwa 1350 und 3700 gr Polyäthylenglykol mit einem Molekulargewicht

von etwa 1000 erschmolzen. Zur Beschleunigung des Schmelzvorganges kann die Temperatur des Kessels für einige Minuten bei etwa 70°C gehalten werden. Nach etwa 30 bis 60 Minuten wird eine klare homogene Schmelze erhalten.

In diese klare Schmelze werden unter schnellem Rühren mit einer Rührgeschwindigkeit von 500 bis 800 Umdrehungen/Min. 225 gr p-Nonylphenoxypolyäthoxyäthanol eingetragen und vollständig gelöst.

Zu dieser klaren Schmelze werden anschließend nacheinander 600 gr wasserfreie trockene Weinsäure mit einer Korngröße von 50 bis 800  $\mu$  und 240 gr pulveriges Natriumlaurylsulfat mit einer Korngröße von 20 bis 300  $\mu$  hinzugefügt. Man rührt etwa 30 bis 45 Minuten mit einer Rührgeschwindigkeit von 500 bis 800 Umdrehungen/Min., um eine einheitliche Suspension zu erhalten. Für die Eigenschaften dieser Suspension sind die Korngrößen der zugesetzten Materialien von erheblicher Bedeutung.

Anschließend werden in die Suspension unter schnellem Rühren 675 gr wasserfreies Natriumhydrogencarbonat mit einer Korngröße von 50 bis 1000  $\mu$  und 10 gr flüssiges Parfümöl (Parfümöl Nr. 879 der Firma Dr. O. MARTENS, München W.-Germany) eingetragen und suspendiert.

Das schmelzflüssige Endprodukt wird bei einer Temperatur von 55 bis 60°C in vorbereitete Formen gegossen.

Die gefüllten Formen werden in einem Kühltunnel mit Luft im Temperaturbereich zwischen -5 und -20°C abgekühlt. Innerhalb von 12 bis 40 Minuten ist die Masse vollständig erstarrt.