

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **147153 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 3271/76

(51) Int.Cl.³: **A 61 K 9/02**

(22) Indleveringsdag: 20 jul 1976

(41) Alm. tilgængelig: 23 jul 1977

(44) Fremlagt: 30 apr 1984

(86) International ansøgning nr.: --

(30) Prioritet: 22 jan 1976 DE 2602297

(71) Ansøger: *MERZ & CO.; D-6000 Frankfurt (Main) 1, DE.

(72) Opfinder: Arthur *Schem; DE.

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

(54) **Skumdannende vaginalsuppositorium til forebyggelse af svangerskab**

Opfindelsen angår et skumdannende vaginalsuppositorium af den i kravets indledning angivne art til forebyggelse af svangerskab.

Opfindelsen angår specielt forbedringer ved vaginalsuppositorier af den type, som er beskrevet i US patentskrift nr. 3 876 757, GB patentskrift nr. 1 053 615 og DE fremlæggeskrift nr. 2 213 604. Disse skrifter beskriver spermicide vaginalsuppositorier bestående af en overvejende mængde vandopløseligt polymert materiale, som smelter ved legemstemperatur, i hvilket der er dispergeret mindre mængder af et spermicid, et skumdannende middel, som - når suppositoriet opløses i vandige medier - udvikler en skumdannende gas, og et skumstabiliseringsmiddel. Således kendes fra

DK 147153 B

det nævnte DE fremlæggelsesskrift nr. 2 213 604 svangerskabsforebyggende vaginalsuppositorier som indeholder en vandopløselig polyethylenglycol, en stofblanding, som udvikler carbondioxid, et spermicid, som kan være p-nonylphenoxypolyethoxyethanol, og et skumstabiliseringsmiddel.

De sidstnævnte vaginalsuppositorier har vist sig at have fordelagtige egenskaber. Imidlertid har den anvendte polyethylenglycol til trods for anvendelsen af et skumstabiliseringsmiddel tendens til at danne rigeligt store skummængder, når der på tidspunktet for suppositoriets anvendelse foreligger en stor sekretmængde i vagina.

Det har nu vist sig, at det er muligt at forbedre de nævnte svangerskabsforebyggende vaginalsuppositorier, således at disse udviser bedre skumdannelse, uden nævneværdig forlængelse af opløsningstiden, når der til et præparat som ovenfor nævnt tilsættes en vis mængde lactalbumin.

Ved hjælp af opfindelsen tilvejebringes der således forbedrede skumdannende vaginalsuppositorier til forebyggelse af svangerskab, indeholdende 2 - 5 vægt-% af spermicidet p-nonylphenoxypolyethoxyethanol, 10 - 20 vægt-% af en blanding, som udvikler carbondioxid, fortrinsvis en blanding af vinsyre og natriumhydrogencarbonat, 65 - 85 vægt-% vandopløselig polyethylenglycol og 2 - 5 vægt-% af et skumstabiliserende middel, fortrinsvis natriumlaurylsulfat, hvilke suppositorier er ejendommelig ved, at de til yderligere stabilisering af skummet desuden indeholder 2 - 10 vægt-% lactalbumin.

Blandingen, som udvikler carbondioxid og derved virker som opskumningsmiddel, består fordelagtigt af en blanding af et vandopløseligt hydrogencarbonat og en fast svag syre, mest fordelagtigt vinsyre. Andre faste svage syrer som kan anvendes, er f.eks. citronsyre, borsyre, natriumdihydrogenphosphat og lignende. Om ønsket kan sulfamidsyre anvendes som den faste svage syre, og

i det tilfælde kan hydrogencarbonatet erstattes med et nitrit, f.eks. ammoniumnitrit. Også andre skumdannende midler, der er kendt for at frembringe en skumdannende gas, når de bringes i kontakt med vandigt medium, kan anvendes. En kombination af natriumhydrogencarbonat og vinsyre har imidlertid vist sig særlig fordelagtig, da den frembringer et homogent skum, som ikke er for surt. Til dette formål anvendes hydrogencarbonatet med fordel i svagt overskud i forhold til den støkiometriske mængde, f.eks. et overskud på op til 10 eller 15%.

Polyethylenglycolen, som anvendes i suppositoriet, er en vandopløselig polyethylenglycol af egnet kædelængde eller en blanding af forskellige polyethylenglycoler, således at den smelter ved legemstemperatur. En særlig foretrukken blanding af polyethylenglycoler består af polyethylenglycol med en molekylvægt på omkring 1 000 og polyethylenglycol med en molekylvægt på omkring 1 350 i lige store dele. En anden nyttig blanding består af lige dele polyethylenglycol 1050 og polyethylenglycol 1250. Som ensartet polyethylenfraktion er fraktionen inden for molekylvægtområdet fra 1 100 til 1 150 nyttig. Sådanne polyethylenglycolsammensætninger danner ved smeltning i kontakt med vaginalsekreterne et meget homogent skum under virkningen af blandingen af gasudviklende stoffer.

Det skumstabiliserende middel er et overfladeaktivt middel, som med fordel er natriumlaurylsulfat, natriumlaurylethersulfat, ethoxyleret ricinusolie eller lignende, f.eks. som beskrevet i US patentskrift nr. 3 876 757. Disse overfladeaktive midler er alle effektive til at reducere overfladespændingen til mindre end 45 dyn/cm og letter og stabiliserer således dannelsen af skummet. Så lidt som fra omkring 2 til omkring 4 eller 5% af det overfladeaktive middel er effektivt til dette formål.

Ifølge opfindelsen forhøjes virkningen af det overfladeaktive middel under skumdannelsen og der opnås yderligere skumstabilisering ved at suppositorieblandingen desuden indeholder 2 - 10 vægt-% lactalbumin.

Spermicidet, som anvendes i vaginalsuppositoriet ifølge opfindelsen, er p-nonylphenoxypolyethoxyethanol, der er kendt i sig selv til kontrception. p-Nonylphenoxypolyethoxyethanol fordeles homogent i skummet, efterhånden som det dannes, og fordeles ligeligt og jævnt over hele vagina efterhånden som skummet udvikles. På grund af den høje skumstabilitet opretholdes den sikre beskyttende virkning over et meget langt tidsrum.

I nogle tilfælde er det nyttigt at tilsætte små mængder parfumeolie. Nyttige parfumeolier er "Red Rose No. 065074" forhandlet af DRAGOCO i Holzminden, Forbundsrepublikken Tyskland, eller parfumeolie No. 879 forhandlet af Dr. O. Martens, München, Forbundsrepublikken Tyskland.

For at lette indføringen af suppositoriet, er det kontrceptive middel ifølge opfindelsen fortrinsvis formet som et langstrakt legeme, såsom en torpedo eller et æg, og har sædvanligvis en vægt på mellem 2 og 5 g.

Til fremstilling af suppositoriet ifølge opfindelsen smeltes en blanding af et polyethylenglycol med en egnet molekylvægt eller en blanding af forskellige polyethylenglycolfraktioner, spermicidet, opskumningsmidlet, skumstabilisatoren og, om ønsket, visse tilsætningsstoffer (parfumeolie) ved forhøjet temperatur, og de forskellige komponenter sammenblandes grundigt ved omrøring. Uden afkøling udstøbes den flydende blanding i den ønskede facon, f.eks. ægform, og afkøles til størkning af massen. En mere detaljeret beskrivelse af denne fremstillingsmåde findes i eksemplerne.

Opfindelsen belyses nærmere ved de efterfølgende udførelseseksempler, hvori dele og procenter er beregnet efter vægt, med mindre andet er anført.

Præparation I

108,675 g polyethylenglycol 1000 og 108,675 g polyethylenglycol

1350 blandes grundigt ved omrøring eller æltning med 6,12 g p-nonylphenoxypolyethoxyethanol, 18,36 g natriumhydrogencarbonat, 16,29 g vinsyre og 6,4 g natriumlaurylsulfat ved 50°C. Ved denne temperatur støbes den hældbare blanding ud i ægformede forme og afkøles til stuetemperatur. Vægten af vaginalsuppositorierne var 3 g.

EKSEMPEL 1

Del A

Ifølge proceduren fra præparation I blev der sammen med de 6,4 g natriumlaurylsulfat inkluderet 5,4 g lactalbumin til opnåelse af et spermicidt aktivt vaginalsuppositorium (vægt 3 g) med den følgende sammensætning:

Polyethylenglycol 1000)	
Polyethylenglycol 1350).....	80,54%
p-nonylphenoxypolyethoxyethanol.....	2,26%
Natriumhydrogencarbonat)	
Vinsyre).....	12,83%
Natriumlaurylsulfat.....	2,37%
Lactalbumin.....	2,0%

Del B

Proceduren fra del A blev fulgt, undtagen at lactalbuminmængden blev forøget til et indhold på 5% lactalbumin.

Del C

Proceduren fra del A blev fulgt, undtagen at lactalbuminmængden blev forøget til et indhold på 7% lactalbumin.

Del D

Proceduren fra del A blev fulgt, undtagen at lactalbuminmængden blev forøget til et indhold på 10% lactalbumin.

Præparation II

95,87 g polyethylenglycol 1000 og 95,87 g polyethylenglycol 1350 blandes grundigt ved omrøring eller æltning med 13,5 g p-nonylphenoxypolyethoxyethanol, 27,0 g natriumhydrogencarbonat, 23,4 g vinsyre og 5,0 g natriumlaurylsulfat ved 50°C. Ved denne temperatur støbes den hældbare blanding ud i ægformede forme og afkøles til stuetemperatur. Vægten af vaginalsuppositorierne var 3 g.

EKSEMPEL 2Del A

Ifølge proceduren fra præparation II, men idet der sammen med de 5,0 g natriumlaurylsulfat blev inkluderet 8,06 g lactalbumin, blev der opnået et spermicidt aktivt vaginalsuppositorium (vægt 3 g) med den følgende sammensætning:

Polyethylenglycol 1000	}	
Polyethylenglycol 1350		71,36%
p-nonylphenoxypolyethoxyethanol		5,02%
Natriumhydrogencarbonat	}	
Vinsyre		18,76%
Natriumlaurylsulfat		1,86%
Lactalbumin		3,0%

Del B

Proceduren fra del A blev fulgt, undtagen at lactalbuminmængden blev forøget til et indhold på 7% lactalbumin.

Del C

Proceduren fra del A blev fulgt, undtagen at lactalbuminmængden blev forøget til et indhold på 10% lactalbumin.

Præparation III

7,74 g p-nonylphenoxypolyethoxyethanol opløses i en smelte sam-

mensat af 99,71 g polyethylenglycol 1000 og 99,71 g polyethylenglycol 1350. Derpå suspenderes 18,36 g natriumhydrogencarbonat, 16,29 g vinsyre og 10,80 g natriumlaurylsulfat i denne smelte. Smelten støbes i forme til suppositorier på hver 3 g.

EKSEMPEL 3

Del A

Ifølge proceduren fra præparation III, men idet der sammen med de 10,80 g natriumlaurylsulfat blev inkluderet 19,01 g lactalbumin, blev der opnået et spermicidt aktivt vaginalsuppositorium (vægt 3 g) med følgende sammensætning:

Polyethylenglycol 1000	}	73,42%
Polyethylenglycol 1350		
p-nonylphenoxypolyethoxyethanol		2,85%
Natriumhydrogencarbonat	}	12,75%
Vinsyre		
Natriumlaurylsulfat		3,98%
Lactalbumin		7,0%

Del B

Proceduren fra del A blev fulgt, undtagen at lactalbuminmængden blev forøget til et indhold på 10% lactalbumin.

De ovenstående eksempler blev sammenlignet med de tilsvarende præparationer for at bestemme opløsningstid og skumstabilitet. Ved hver prøvning blev et suppositorium anbragt i 0,7 ml vand. Den tid, det tog suppositoriet at opløses, blev noteret, ligesom skumhøjden i cm efter 1 time. De opnåede resultater er anført i den følgende tabel.

Det vil ses, at inklusionen af lactalbumin forøgede opløsnings-tiden og gav forøget stabilitet til skummet. Det er velkendt inden for denne teknik, at jo længere det tager suppositoriet at opløses, og jo længere der opretholdes et stabilt skum, jo mere effektivt er suppositoriet til dets beregnede formål.

T A B E L

Ændring ved tilsætning af lactalbumin

	Præpara- tion				Eksempel 1				Eksempel 2				Eksempel 3			
	I	A	B	C	D	II	A	B	C	III	A	B				
Lactalbumin g/3g vaginal- suppositorium	-	0,06 = 2%	0,15 = 5%	0,21 = 7%	0,3 = 10%	-	0,09 = 3%	0,21 = 7%	0,3 = 10%	-	0,21 = 7%	0,3 = 10%				
pH-værdi	6,0	5,8	6,3	5,4	6,2	5,0	5,4	6,0	6,1	4,3	6,0	6,2				
Opløsnings- tid (min) i 0,7 ml vand	13	15	17	17	18	16	17	20	20	15	21	20				
Skumstabi- litet som skumhøjde i cm efter 1 time	1,4	1,4	3,0	3,0	3,4	1,4	1,6	3,0	3,5	1,0	3,0	3,5				

P a t e n t k r a v:

Skumdannende vaginalsuppositorium til forebyggelse af svangerskab, indeholdende 2 - 5 vægt-% af spermicidet p-nonylphenoxypolyethoxy-ethanol, 10 - 20 vægt-% af en blanding, som udvikler carbondioxid, fortrinsvis en blanding af vinsyre og natriumhydrogencarbonat, 65 - 85 vægt-% vandopløselig polyethylenglycol og 2 - 5 vægt-% af et skumstabiliserende middel, fortrinsvis natriumlaurylsulfat, k e n d e t e g n e t ved, at suppositoriet til yderligere stabilisering af skummet desuden indeholder 2 - 10 vægt-% lactalbumin.

Fremdragne publikationer:

US patent nr. 3876757.