



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: A 61 F 5/47
A 61 K 31/155

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENT SCHRIFT** A5

⑪

646 861

⑳ Gesuchsnummer:	377/80	㉗ Inhaber:	Seth Thomas Shaw, jun., Rancho Palos Verdes/CA (US)
㉒ Anmeldungsdatum:	17.01.1980		
㉓ Priorität(en):	09.07.1979 US 055902	㉘ Erfinder:	Shaw, Seth Thomas, jun., Rancho Palos Verdes/CA (US)
㉔ Patent erteilt:	28.12.1984		
㉕ Patentschrift veröffentlicht:	28.12.1984	㉙ Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich

⑤④ **Medikamente enthaltende Intrauterinvorrichtung.**

⑤⑦ Die Intrauterinvorrichtungen sind derjenigen Art, die in den Uterus einführbar sind und eine Oberfläche besitzen, welche dazu bestimmt ist, mit dem Uterus in Berührung zu kommen und welche erste Wände aufweisen, die mindestens in einem Teil der Vorrichtung eine Höhlung umgeben. In dieser Höhlung befindet sich mindestens ein Medikament, welches eine antifibrinolytische Wirkung, eine reversible Antifruktbarkeitswirkung und eine antiproteolytische Wirkung besitzt. Die oben genannten ersten Wände der Intrauterinvorrichtung enthalten ein Polymer, welches eine vorherbestimmte Durchlässigkeit für dieses mindestens eine Medikament aufweist, so dass dadurch die Freigabegeschwindigkeit des Medikamentes aus der Höhlung bestimmt wird. Das Medikament mit antifibrinolytischer Wirkung verhindert, dass die bei der Benützung der Intrauterinvorrichtung krampfartige Zustände auftreten. Bevorzugte derartige Medikamente gehören in die Klasse der Guanidine und/oder Amidine.

POOR QUALITY

PATENTANSPRÜCHE

1. Intrauterinvorrichtung derjenigen Art, die in den Uterus einführbar ist, und die eine Oberfläche besitzt, welche dazu bestimmt ist, mit dem Uterus in Berührung zu kommen und erste Wände, die mindestens in einem Teil der Vorrichtung eine Höhlung umgeben, dadurch gekennzeichnet, dass sich in dieser Höhlung mindestens ein Medikament befindet, welches eine antifibrinolytische Wirkung, eine reversible Antifruktbarkeitswirkung und eine antiproteolytische Wirkung besitzt, und dass diese ersten Wände der Intrauterinvorrichtung ein Polymer enthalten, welches eine vorherbestimmte Durchlässigkeit für dieses mindestens eine Medikament aufweist, und dass die vorherbestimmte Durchlässigkeit dieser ersten Wände die Freigabegeschwindigkeit des Medikamentes aus der Höhlung bestimmt.

2. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die ersten Wände halbflexibel sind.

3. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die ersten Wände eine aufblasbare Höhlung umgeben.

4. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament eine empfängnisverhütende Wirkung aufweist.

5. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Beschichtung auf mindestens einem ersten Teil der Oberfläche dieser Intrauterinvorrichtung aufweist, wobei diese Beschichtung ein biologisch abbaubares vernetztes Polymer oder Copolymer eines Medikamentes enthält, welches vorzugsweise aus der gleichen Gruppe von Medikamenten ausgewählt ist, wie das Medikament in der Höhlung.

6. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Beschichtung auf mindestens einem ersten Teil der Oberfläche der Intrauterinvorrichtung aufweist, wobei diese Beschichtung ein nicht-biologisch abbaubares Monomer, Dimer, Oligomer oder vernetztes Polymer eines Medikamentes enthält, vorzugsweise aus der gleichen Gruppe von Medikamenten, die in der Höhlung enthalten sind.

7. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie in der Höhlung mindestens ein Medikament in Form einer konzentrierten flüssigen Lösung oder Suspension enthält.

8. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens ein Medikament in kristalliner Form enthält.

9. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens ein Medikament in Form einer Paste enthält.

10. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie das Medikament in der Höhlung in kristalliner Form oder in Form einer Paste enthält.

11. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Beschichtung auf mindestens einem ersten Teil der Oberfläche der Intrauterinvorrichtung aufweist, wobei diese Beschichtung ein biologisch abbaubares Polymer oder Copolymer eines zweiten Medikamentes enthält, wobei dieses zweite Medikament vorzugsweise aus der gleichen Klasse von Medikamenten ausgewählt ist, wie das in der Höhlung enthaltene erste Medikament und das zweite Medikament chemisch an den ersten Teil der Oberfläche gebunden ist.

12. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf mindestens einem ersten Teil der Oberfläche der Intrauterinvorrichtung eine Beschichtung aufweist, die ein biologisch abbaubares vernetztes Polymer, ein biologisch abbaubares vernetztes Copolymer, ein nicht-biologisch abbaubares Monomer, ein nicht-bio-

logisch abbaubares Dimer, ein nicht-biologisch abbaubares Oligomer oder ein nicht-biologisch abbaubares vernetztes Polymer eines zweiten Medikamentes enthält, wobei das zweite Medikament vorzugsweise aus der gleichen Gruppe von Medikamenten ausgewählt ist, wie das in der Höhlung enthaltene erste Medikament.

13. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine weiche Hydrogelbeschichtung aufweist, die vorzugsweise ein zweites Medikament enthält.

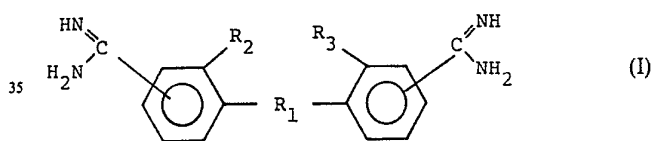
14. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die weiche Hydrogelbeschichtung ein biologisch abbaubares vernetztes Polymer oder Copolymer des zweiten Medikamentes enthält, welches chemisch an einen ersten Oberflächenteil der Intrauterinvorrichtung gebunden ist, wobei das zweite Medikament vorzugsweise aus der gleichen Gruppe von Medikamenten ausgewählt ist wie das in der Höhlung enthaltene erste Medikament.

15. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass sie ausserdem auf einem Teil ihrer Oberfläche eine Kupferbeschichtung aufweist.

16. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament ein Amidin enthält.

17. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Amidin aus der Gruppe der aromatischen Monoamidine, aromatischen Diamidinen und nicht-aromatischen Diamidinen ausgewählt ist.

18. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Amidin ein aromatisches Diamidin der Formel I



ist, in welcher jede Amidinogruppe der Formel



sich entweder in der Metastellung oder in der Parastellung zu dem Rest R₁ befindet, und

R₁ eine die beiden Ringe verbindende zweiwertige Gruppe ist, vorzugsweise eine Kohlenwasserstoffkette oder eine Ätherbindung oder Esterbindung oder eine mit Ätherbindungen oder Esterbindungen an die Benzolkkerne gebundene Kohlenwasserstoffkette und

R₂ und R₃ Wasserstoffatome oder Substituenten bedeuten, und



für einen Benzolkern steht.

19. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass sie 3,8-Di(m-amidinophenyldiazoamino)-5-äthyl-6-phenylphenanthridinium-chlorid-dihydrochlorid-hydrat,

8-m(-Amidinophenyldiazoamino)-3-amino-5-äthyl-6-phenylphenanthridinium-chlorid,

1,4-Di-(p-amidinophenoxy)-cyclohexan,

1,4-Di-(2-amidinovinyl)-cyclohexan

oder eine Mischung aus zwei oder mehreren dieser Amidine enthält.

20. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament mindestens ein Guanidin enthält.

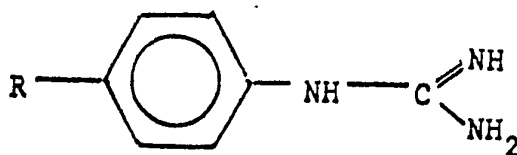
21. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament aus der folgenden Klasse ausgewählt ist:

- a) eine Mischung aus einem Amidin und einem Guanidin,
- b) eine Mischung aus zwei oder mehr Amidinen und einem Guanidin,
- c) eine Mischung aus einem Amidin und zwei oder mehr Guanidinen,
- d) eine Mischung aus zwei oder mehr Amidinen und zwei oder mehr Guanidinen,
- e) ein Guanidin, und
- f) eine Mischung aus zwei oder mehr Guanidinen.

22. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament ein Guanidin enthält, welches aus der folgenden Klasse von Guanidinen ausgewählt ist:

- a) aromatische Monoguanidine,
- b) aromatische Diguandine,
- c) nicht-aromatische Monoguanidine, und
- d) nicht-aromatische Diguandine.

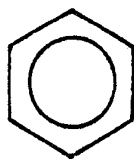
23. Intrauterinvorrichtung nach Patentanspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament ein aromatisches Monoguanidin der Formel II



enthält, in welcher

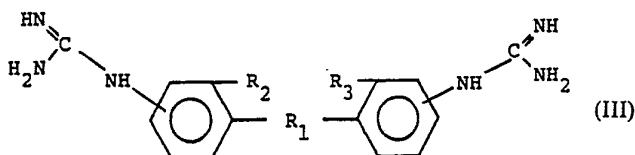
R aus der folgenden Klasse von Gruppierungen ausgewählt ist:

- a) eine gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffkette,
- b) eine gegebenenfalls substituierte aromatische Gruppe,
- c) eine gegebenenfalls substituierte zyklische, nicht-aromatische Gruppe und
- d) eine Kombination von mindestens zwei der unter a), b) und c) genannten Gruppen, und wobei ferner

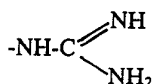


einen Benzolring darstellt.

24. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament ein aromatisches Diguandin der Formel III



enthält, in welcher jede Guanidingruppe der Formel

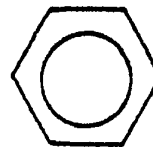


sich in der Metastellung oder in der Parastellung zum Rest R1 befindet und wobei

R₁ eine zweiwertige Gruppierung ist, welche die beiden Benzolkerne miteinander verbindet, vorzugsweise

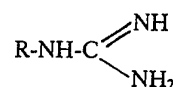
a) eine Kohlenwasserstoffkette, die mindestens eine an den Benzolring gebundene Ätherbindung oder Esterbindung aufweisen kann, oder

b) eine Ätherbindung oder Esterbindung, und wobei R₂ und R₃ die Bedeutung von Wasserstoffatomen oder Substituenten aufweisen und



einen Benzolring bedeutet.

25. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 22 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament ein nicht-aromatisches Monoguanidin der Formel IV



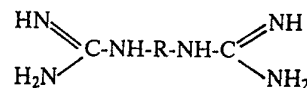
(IV)

enthält, in welcher

R aus der folgenden Klasse von Gruppierungen ausgewählt ist:

- a) eine gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffkette,
- b) eine gegebenenfalls substituierte zyklische, nicht-aromatische Gruppe und
- c) eine Kombination aus mindestens zwei der unter a) und b) genannten Gruppierungen.

26. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 22 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament ein nicht-aromatisches Diguandin der Formel V



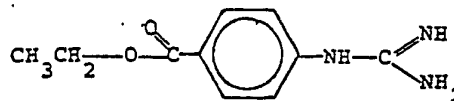
(V)

enthält, in welchem

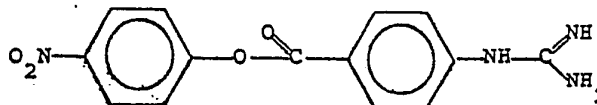
R aus der Klasse der folgenden Gruppierungen ausgewählt ist:

- a) eine gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffkette,
- b) eine gegebenenfalls substituierte zyklische, nicht-aromatische Gruppe und
- c) eine Kombination aus mindestens zwei der unter a) und b) genannten Gruppierungen.

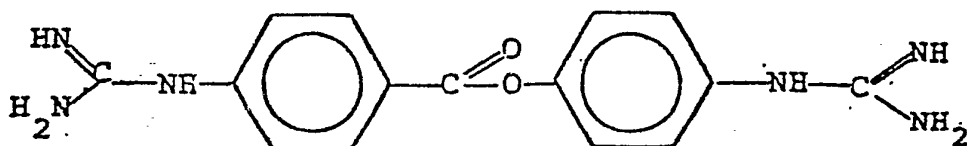
27. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 22 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament eine der folgenden Verbindungen



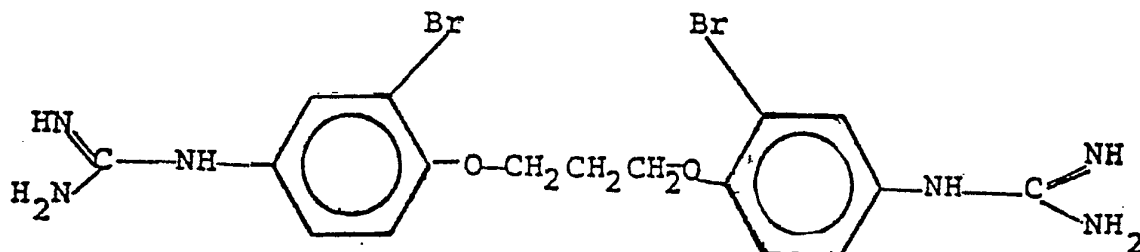
Äthyl-p-guanidinobenzoat,



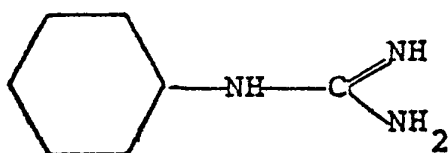
p-Nitrophenyl-p-guanidinobenzoat



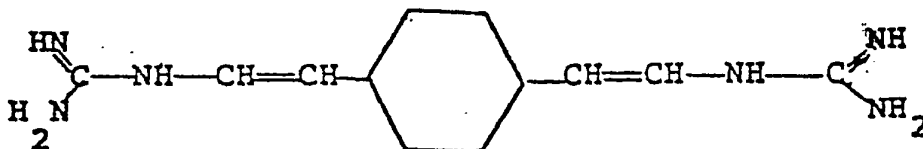
p-Guanidinophenyl-p'-guanidinobenzoat,



1,3 Bis-(2-brom-4-guanidinophenoxy)propan,



Guanidincyclohexan,



1,4-Di(2-guanidinovinyl)cyclohexan,

oder eine Mischung aus zwei oder mehr der genannten Guanidine enthält.

28. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass sie ausserdem eine Oberflächenbeschichtung enthält, die als Medikament ein Guanidin enthält.

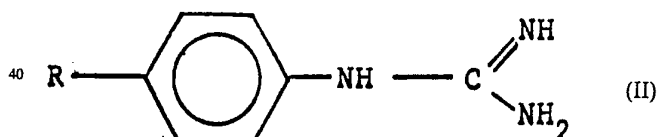
29. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass die Oberflächenbeschichtung ein Medikament enthält, das aus der folgenden Klasse von Verbindungen ausgewählt ist:

- a) eine Mischung aus einem Amidin und einem Guanidin,
- b) eine Mischung aus zwei oder mehr Amidinen und einem Guanidin,
- c) eine Mischung aus einem Amidin und zwei oder mehr Guanidinen,
- d) eine Mischung aus zwei oder mehr Amidinen und zwei oder mehr Guanidinen,
- e) ein Guanidin, und
- f) eine Mischung aus zwei oder mehr Guanidinen.

30. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 28 oder 29, dadurch gekennzeichnet, dass das in der Oberflächenbeschichtung enthaltene Guanidin aus der folgenden Klasse von Guanidinen ausgewählt ist:

- a) ein aromatisches Monoguanidin,
- b) ein aromatisches Diguanidin,
- c) ein nicht-aromatisches Monoguanidin, und
- d) ein nicht-aromatisches Diguanidin.

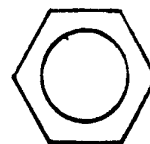
31. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 30, dadurch gekennzeichnet, dass das in der Oberflächenbeschichtung enthaltene Guanidin ein aromatisches Monoguanidin der Formel II



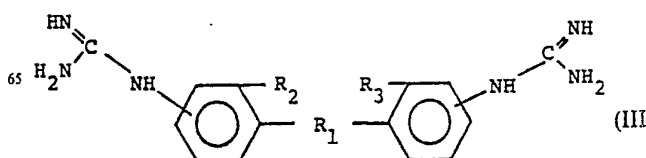
in welcher

R aus der folgenden Klasse von Gruppierungen ausgewählt ist:

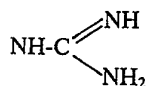
- a) eine gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffkette,
- b) eine gegebenenfalls substituierte aromatische Gruppe,
- c) eine gegebenenfalls substituierte zyklische, nicht-aromatische Gruppe und
- d) eine Kombination von mindestens zwei der unter a), b) und c) genannten Gruppen, und wobei ferner



einen Benzolring darstellt,
oder ein aromatisches Diguanidin der Formel III



in welcher jede Guanidingruppe der Formel



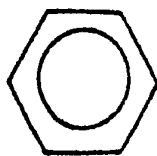
sich in der Metalstellung oder in der Parastellung zum Rest R_1 befindet und wobei

R_1 eine zweiwertige Gruppierung ist, welche die beiden Benzolkerne miteinander verbindet, vorzugsweise

a) eine Kohlenwasserstoffkette, die mindestens eine an den Benzolring gebundene Ätherbindung oder Esterbindung aufweisen kann, oder

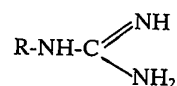
b) eine Ätherbindung oder Esterbindung, und wobei

R_2 und R_3 die Bedeutung von Wasserstoffatomen oder Substituenten aufweisen und



einen Benzolring bedeutet,

oder ein nicht-aromatisches Monoguanidin der Formel IV



(IV)

in welcher

R aus der folgenden Klasse von Gruppierungen ausgewählt ist:

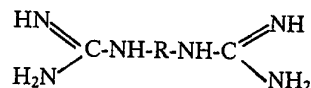
a) eine gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffkette,

b) eine gegebenenfalls substituierte zyklische, nicht-aromatische Gruppe und

c) eine Kombination aus mindestens zwei der unter a) und

b) genannten Gruppierungen

oder ein nicht-aromatisches Diguanidin der Formel V



(V)

in welcher

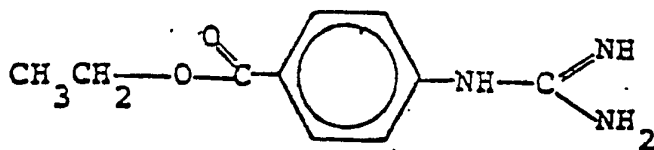
R aus der Klasse der folgenden Gruppierungen ausgewählt ist:

a) eine gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffkette,

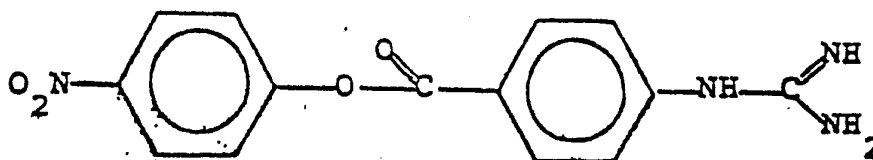
b) eine gegebenenfalls substituierte zyklische, nicht-aromatische Gruppe und

c) eine Kombination aus mindestens zwei der unter a) und b) genannten Gruppierungen, oder eine Mischung aus zwei oder mehr der Guanidine der Formeln II, III, IV oder V ist.

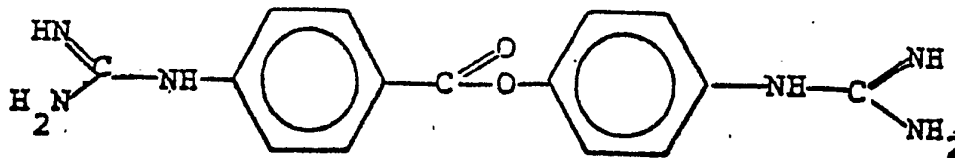
32. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass die Oberflächenbeschichtung eines der folgenden Guanidine:



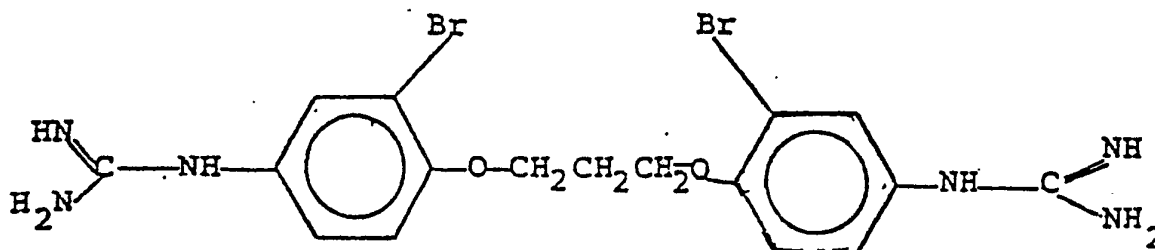
Äthyl-p-guanidinobenzoat,



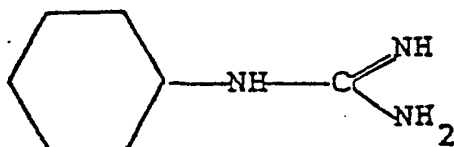
p-Nitrophenyl-p'-guanidinobenzoat,



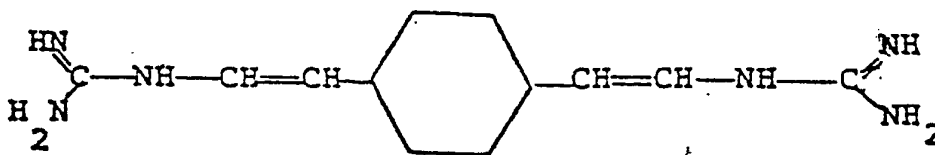
p-Guanidinophenyl-p'-guanidinobenzoat,



1,3 Bis-(2-brom-4-guanidinophenoxy)propan,



Guanidinocyclohexan,

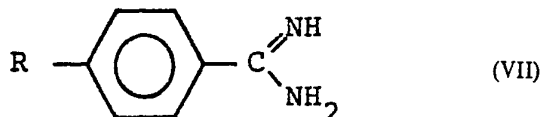


1,4-Di(2-guanidinovinyl)cyclohexan,

oder eine Mischung aus zwei oder mehr der genannten Guanidine enthält.

33. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 28 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass die Guanidin enthaltene Oberflächenschicht eine Oberflächenschicht derjenigen Art ist, wie sie in den Patentansprüchen 5 oder 6 oder 10 oder 12 oder 13 oder 14 definiert ist.

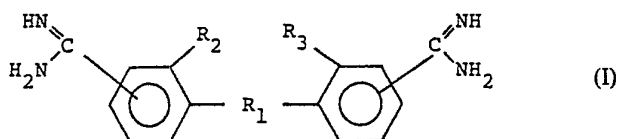
34. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 17 bis 33, dadurch gekennzeichnet, dass sie in der Höhlung und/oder in der Oberflächenschicht ein aromatisches Monoamidin der allgemeinen Formel VII



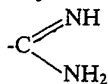
enthält, in welcher R eine Kohlenwasserstoffkette oder eine aromatische Gruppe ist, die entweder unsubstituiert ist oder weitere Substituenten aufweist.

35. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 33, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einer Oberflächenschicht ein aromatisches Monoamidin, ein aromatisches Diamidin, ein nicht-aromatisches Diamidin oder eine Mischung aus zwei oder mehr derartigen Amidinen enthält.

36. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einer Oberflächenschicht ein aromatisches Diamidin der Formel I



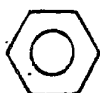
enthält, in welcher jede AmidinGruppe der Formel



sich entweder in der Metastellung oder der Parastellung zu dem Rest R₁ befindet, und

R₁ eine die beiden Ringe verbindende zweiwertige Gruppe ist, vorzugsweise eine Kohlenwasserstoffkette oder eine Ätherbindung oder Esterbindung oder eine mit Ätherbindungen oder Esterbindungen an den Benzolkern gebundene Kohlenstoffkette und

R₂ und R₃ Wasserstoffatome oder Substituenten bedeuten, und



für einen Benzolkern steht.

37. Intrauterinvorrichtung nach Patentanspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einer Oberflächenschicht

3,8-Di(m-amidinophenyldiazoamino)-5-äthyl-6-phenylphenanthridinium-chlorid-dihydrochlorid-hydrat,

8-m(-Amidinophenyldiazoamino)-3-amino-5-äthyl-6-phenylphenanthridinium-chlorid,

1,4-Di(p-amidinophenoxy)-cyclohexan,

1,4-Di(2-amidinovinyl)-cyclohexan

oder eine Mischung aus zwei oder mehr derartigen Amidinen enthält.

38. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 34 bis 37, dadurch gekennzeichnet, dass die das Amidin enthaltende Oberflächenschicht eine solche wie in Anspruch 5 oder Anspruch 6 oder Anspruch 10 oder Anspruch 11 oder Anspruch 12 oder Anspruch 13 oder Anspruch 14 ist.

Die vorliegende Erfindung betrifft eine verbesserte Intrauterinvorrichtung, die Medikament enthält und in den Uterus einführbar ist. Die Vorrichtung besitzt eine Oberfläche, welche dazu bestimmt ist, mit dem Uterus in Berührung zu kommen. Derartige Intrauterinvorrichtungen werden auch Intrauterinpressare genannt. Sie besitzen mindestens in einem Teil dieser Vorrichtung erste Wände, die eine Höhlung umgeben. Bei den erfindungsgemässen Intrauterinvorrichtungen befindet sich in dieser Höhlung mindestens ein Medikament, welches z.B. eine antifibrinolytische Wirkung, eine reversible Antifruuchtbarkeitswirkung und eine antiproteolytische Wirkung besitzt. Die oben genannten ersten Wände der Intrauterinvorrichtung enthalten ein Polymer, welches eine vorher bestimmte Durchlässigkeit für das Medikament aufweist, so dass dadurch die Freigabegeschwindigkeit des Medikamentes aus der Höhlung bestimmt wird.

Es sind bereits viele Formen und Konfigurationen von Intrauterinvorrichtungen (Intrauterinpressaren) entworfen worden, um die Empfängnisverhütung bei Frauen zu erreichen, und derartige Mittel wurden auch angewandt. Derartige Vorrichtungen, die in einer Vielzahl von Formen zur Verfügung stehen, wie z.B. Vorrichtung in T-Form, siehe US-Patentschrift Nr. 3 533 406; der Ring, wie z.B. in der Patentschrift Nr. 3 200 815 gezeigt; eine Y-Form, ein modifizierter Ring, wie z.B. der Ota-Ring und viele Modifikationen der obigen Formen einschliesslich flacher plattenartiger Formteile, welche zwischen verschiedenen Teilen der Intrauterinvorrichtung angebracht sind. Derartige Intrauterinvorrichtungen, welche ohne irgendwelchen damit zusammenhängenden Medikamenten zur Verfügung gestellt werden, bewirken aufgrund ihrer Anwesenheit im Uterus die Empfängnisverhütung.

Darüber hinaus enthalten andere Intrauterinvorrichtungen Medikamente oder Drogen, welche mit einer eingeregelter Abgabegeschwindigkeit abgegeben werden, wodurch deren empfängnisverhütende Wirkung verstärkt wird. Bei derartigen Me-

dikamenten mit kombinierten Intrauterinvorrichtungen wird im allgemeinen Kupfer oder Progesteron als empfängnisverhütendes oder befruchtungsverhinderndes Mittel verwendet. Es hat sich jedoch herausgestellt, dass z.B. kupferabgebende Intrauterinvorrichtungen, wie auch Intrauterinvorrichtungen, welche keine Medikamente abgeben, dem Benutzer Schmerzen und Krämpfe bereiten, wie auch Metrorrhagie und Menorrhagie. Dementsprechend sind starke Uterusblutungen (Hämorrhagie) mit oder ohne Schmerzen immer die Hauptgründe für die Entfernung derartiger Intrauterinvorrichtungen. Die progesteronabgebenden Intrauterinvorrichtungen verursachen wesentlich weniger starke Blutungen als andere Vorrichtungen, aber es scheint, dass bei ihnen wesentliche Komplikationen auftreten, die anscheinend damit zusammenhängen, dass Progesteron freigesetzt wird. Diese Komplikation ist die Extrauteringravität, ectopische Schwangerschaft (Tubagravidität).

Nichtsdestotrotz besteht aufgrund der allgemeinen Einfachheit und Sicherheit der Intrauterinpressare (Intrauterinvorrichtung) die Hoffnung, dass diese eines Tages die ideale Verfahrensweise für eine weltweite Bevölkerungsbeschränkung ergeben, weil es sich aufgrund der Statistik herausgestellt hat, dass Intrauterinpressare eine empfängnisverhütende Wirksamkeit von 98-99% zeigen, und dass es keine geistigen Anstrengungen benötigt und weil sie auch weniger gegenüber menschlichen Irrtümern anfällig sind als irgendwelche andere Arten von empfängnisverhütenden Mitteln und ebenso weil ihr Fruchtbarkeitshemmender Effekt vollständig reversibel ist, und darüber hinaus zeigen sie minimale, wenn überhaupt etwelche systembedingte Effekte und ihre Wirksamkeit ist im wesentlichen auf den Uterus begrenzt. Es wird jedoch angenommen, dass noch ein grösserer empfängnisverhütender Effekt erreicht werden kann, indem man andere empfängnisverhütende Mittel zusammen mit dem Intrauterinpressar anwendet, wobei diese Mittel keine wesentlichen nachteiligen Nebeneffekte aufweisen, wie sie oben erwähnt sind.

Dementsprechend besteht ein Bedürfnis nach verbesserten, Medikamenten enthaltenden Intrauterinvorrichtungen, welche einen besseren empfängnisverhütenden Effekt aufweisen und bei welchen die Nebeneffekte der Schmerzen, Metrorrhagie und/oder Menorrhagie vermindert oder eliminiert sind und welche keine schwerwiegenden Nebeneffekte zeigen, wie z.B. Eileiterschwangerschaft.

Weil die entzündliche Reaktion des Endometriums auf die Intrauterinvorrichtungen bisher bekannt ist, hat es sich herausgestellt, dass die chronische Entzündung des Endometriums infolge von Langzeitanwendung von Intrauterinvorrichtungen eher eine humorale Reaktion (eine die Körperflüssigkeiten betreffende Reaktion) ist (begleitet von einer vergrößerten Gefässpermeabilität mit Ödembildung und Zwischengewebsblutungen) als eine immunologische oder Zellreaktion (begleitet von der Infiltration von Immunkomplexen oder von Leukozyten, wie auch von Plasmazellen und Neutrophilen). Es hat sich jedoch herausgestellt, dass Schädigungen in kleinen Gebärmutter-schleimhautgefässen bestehen, welche nahelegen, dass die Beschädigung durch mechanische Verletzung der Uterusgewebe bewirkt wurde. Diese Schädigungen zeigen im allgemeinen keine hämostatischen Verschlüsse mit Plättchen und/oder Fibrin. Darüber hinaus besteht nachweisbar, dass die Fibrinolyse im Uterus aktiviert wird und zwar infolge der Anwesenheit eines Intrauterinpressars. Diese Aktivierung kann dazu führen, dass die normale hämostatische Reaktion blockiert wird und zwar auf verschiedenen Stufen des Koagulationssystems. Darüber hinaus kann eine humorale Entzündung bewirkt, unterstützt oder verstärkt werden und zwar aufgrund eines oder aller der folgenden Mechanismen:

1. Aktivierung des Komplementärsystems und Histaminfreisetzung;
2. Aktivierung von Präkallikrein; und

3. Freisetzung von Fibrinzerfallsfragmenten.

Histamin kann eine Gefässerweiterung bewirken und die Gefässpermeabilität erhöhen. Kallikrein (aktiviertes Präkallikrein) setzt Bradykinin frei, welches einen Effekt bewirken kann, der ähnlich demjenigen von Histamin ist und es kann ebenso Krampfbildung und Schmerzen verursachen. Fibrinzerfallsfragmente können die Gefäßeffekte von Histamin und Bradykinin verstärken. Zusammen mit der Zerstörung der Gebärmutter-schleimhaut (Endometrium) bewirkt durch die Kontraktibilität des Gebärmutterwandmuskels (Myometriums) um die relativ unelastischen oder unnachgiebigen Intrauterinpressare, was ebenso zusammen mit erhöhter Prostaglandinsynthese und Freisetzung einhergehen kann, kann vorausgesagt werden, dass eine starke Blutung von aufgerissenen oder gebrochenen Gefässen auftreten wird. Aufgrund dessen kann die Einführung von Medikamenten enthaltenden Intrauterinpressaren, welche wirksame Inhibitoren für die Plasminogenaktivierung und Plasminaktivität (fibrinolytische Aktivität) enthalten und welche im Uterus während einer langen Zeitspanne abgegeben werden, eine Erleichterung bei den oben erwähnten unerwünschten Effekten bringen.

Es hat sich ebenso herausgestellt, dass die aufgrund der Anwendung von Intrauterinpressaren auftretenden Uterusblutungen abgeschwächt werden können, indem man therapeutisch (oral) fibrinolytische Inhibitoren, wie z.B. Epsilonaminocapronsäure (EACA) und Transamin (trans-4-(Aminomethyl)-cyclohexan-carbonsäure), verabreicht. Es hat sich ebenso herausgestellt, dass ein mit Epsilonaminocapronsäure beladenes Intrauterinpressar, welches in den Uterus von Resusaffen eingebracht wird, eine verbessernde Wirkung bezüglich des Menstruationsblutverlustes bringt und es waren keine sichtbaren systemischen Effekte aufgrund solcher mit Medikamenten versehenen Vorrichtungen auf die fibrinolytische Aktivität bei diesen Tieren festzustellen. Doch weder Epsilonaminocapronsäure noch Transamin (trans-4-(Aminomethyl)-cyclohexan-carbonsäure) sind geeignete Mittel für eine langzeitige Intrauterinmedikation. Erstens sind sie keine hochwirksamen antifibrinolytischen Mittel und sie müssten in relativ hohen Dosierungen in die Uterushöhle eingebracht werden. Dementsprechend wäre ein Medikamenten beladenes Intrauterinpressar bezüglich des Medikamentes bereits nach einer kurzen Zeitspanne erschöpft oder es müsste eine unannehmbare grosse Vorrichtung angewandt werden. Darüber hinaus sind Epsilonaminocapronsäure und Transamin kleine Moleküle, welche stark defundierend sind und in Wasser löslich sind. Dementsprechend ist die Freisetzung dieser Medikamente mit konstanter Geschwindigkeit innerhalb der Gebärmutter aus einem mit Medikamenten versehenen Intrauterinpressar schwierig zu beherrschen und wirksame Konzentrationen innerhalb des Uterus sind schwierig aufrechtzuerhalten. Dementsprechend sind Inhibitorkonzentrationen von Epsilonaminocapronsäure bzw. Transamin zwischen etwa 1×10^{-3} und 1×10^{-4} Mol/Liter, nämlich die Konzentrationen bei welchen die genannten Medikamente jeweils wirksam sind während einer längeren Zeitspanne im allgemeinen nicht erreichbar, wenn man die Menge an Medikamenten in Betracht zieht, welche in ein Intrauterinpressar eingebracht werden kann und wenn man die Diffusions- und Löslichkeitseigenschaften dieser Verbindungen bedenkt, und die Geschwindigkeit des Wasserkreislaufes innerhalb des Uterus.

Während bisher einige Hinweise dafür bestanden, dass gewisse Verbindungen, die für die Behandlung von Protozoen-, Bakterien- und Pilzinfektionen verwendet wurden, auch antifibrinolytische Eigenschaften aufweisen, wurde bisher noch kein Anhaltspunkt gefunden, dass diese Substanzen auch empfängnisverhütende Wirkung aufweisen, wenn man sie zusammen mit Intrauterinpressaren anwendet. Diese Verbindungen können im allgemeinen als aromatische Amidine und insbesondere als aromatische Diamidine bezeichnet werden. Es wurde bisher je-

doch noch nicht ausdrücklich erkannt, dass ihre antifibrinolytische Wirkung im Uterus die Metrorrhagie und Menorrhagie ersetzt. Da trotz der Linderung derartiger Blutungen ausserhalb der Menstruation und Verminderung der verlängerten Menstruationsblutungen der Schmerz und die Krämpfe erhalten bleiben, welche mit der Anwendung von Intrauterinpressaren im Zusammenhang stehen und dies ist weiterhin ein wesentlicher Nachteil für die wirksame und extensive Verwendung von mit Medikamenten versehenen Intrauterinpressaren als Verfahren zur Begrenzung des Bevölkerungswachstums.

Zusätzlich zu den bisher erwähnten Arten von Intrauterinpressaren wurden auch bisher schon Intrauterinvorrichtungen zur Verfügung gestellt, bei welchen die gesamte Vorrichtung oder ein Teil der Vorrichtung hohl ist und wobei die Vorrichtung Wände aufweist, welche eine Höhlung umgeben. Derartige Vorrichtungen sind beispielsweise in der US-Patentschrift Nr. 3 896 819 beschrieben und andere Arten derartiger Vorrichtungen sind beispielsweise in der US-Patentschrift Nr. 3 710 795 beschrieben welche eine Höhlung aufweisen, welche mit einer festen Matrix ausgefüllt ist, welche ein Medikament enthält und ebenso finden sich Hinweise in anderen Patentschriften zum Stand der Technik. Ähnlicherweise wurden bisher auch aufblasbare Intrauterinpressare vorgeschlagen, bei welchen die Wände des Intrauterinpressars flexibel sind und welche in den Uterus in unaufgeblasenem Zustand eingebracht werden, anschliessend aufgeblasen werden.

Es wurde jedoch bei keiner der nach dem Stand der Technik bekannten Vorrichtungen ein Medikament zur Verfügung gestellt, welches mit einer kontrollierten Geschwindigkeit während einer längeren Zeitspanne abgebar ist und wobei das Medikament nicht nur eine antiproteolytische Wirkung, sondern auch eine verbesserte empfängnisverhütende Wirkung zeigt. Dementsprechend besteht seit langem ein Bedürfnis nach einer Intrauterinvorrichtung, welche die obigen erwünschten Eigenschaften aufweist.

Darüber hinaus ist bei vielen Intrauterinpressaren die nach dem Standpunkt der Technik gebaut sind, deren Ausstossung manchmal ein häufiges Ereignis. Derartige unerwünschte Ausstossung ist ein weiterer Nachteil der bisher bekannten Intrauterinpressare.

Dementsprechend besteht seit langem ein Bedürfnis nach Medikamenten enthaltenden Intrauterinvorrichtungen, welche nicht nur die empfängnisverhütende Wirkung des Intrauterinpressars verstärken, sondern welche ebenso eine Verminderung oder Beseitigung von Metrorrhagie oder Menorrhagie während einer längeren Zeitspanne bewirken, wie auch die Verminderung von Schmerzen und Krämpfen, die entstehen im Zusammenhang mit der Benützung der Intrauterinvorrichtung, wie auch eine Verminderung der Tendenz von deren Ausstossung.

Dementsprechend ist es ein Ziel der vorliegenden Erfindung, verbesserte Intrauterinvorrichtungen (Intrauterinpressare) zur Verfügung zu stellen. Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, verbesserte mit Medikamenten versehene Intrauterinpressare zur Verfügung zu stellen, und zwar desjenigen Typs, bei welchem die empfängnisverhütende Wirkung der Intrauterinvorrichtung verstärkt wird.

Ferner soll durch dieses Medikament Metrorrhagie und Menorrhagie vermindert werden und es sollen ferner auch Schmerzen und Krämpfe vermindert werden, welche ansonsten häufig im Zusammenhang mit der Verwendung von Intrauterinpressaren auftreten und welche auch zu einer Ausstossung der Pressare führen können.

Überraschenderweise zeigte es sich, dass die angestrebten Ziele durch eine Intrauterinvorrichtung erreicht werden können, die mindestens ein Medikament enthalten, das eine antifibrinolytische Wirkung, eine reversible Antifruktbarkeitswirkung und eine antiproteolytische Wirkung besitzt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher eine Intra-

uterinvorrichtung derjenigen Art, die in den Uterus einführbar ist und die eine Oberfläche besitzt, welche dazu bestimmt ist, mit dem Uterus in Berührung zu kommen und erste Wände besitzt, die mindestens in einem Teil der Vorrichtung eine Höhlung umgeben, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sich in der Höhlung mindestens ein Medikament befindet, welches eine antifibrinolytische Wirkung, eine reversible Antifruktbarkeitswirkung und eine antiproteolytische Wirkung besitzt, und dass diese ersten Wände der Intrauterinvorrichtung ein Polymer enthalten, welches eine vorherbestimmte Durchlässigkeit für dieses mindestens ein Medikament aufweist, und dass die vorherbestimmte Durchlässigkeit dieser ersten Wände die Freigabegeschwindigkeit des Medikamentes aus der Höhlung bestimmen.

Bevorzugte in der Höhlung vorhandene Medikamente sind Amidine, wie z.B. aromatische Monoamidine, aromatische Diamidine und nicht-aromatische Diamidine, sowie ferner Guanidine, und zwar beispielsweise aromatische Monoguanidine, aromatische Diguandine, nicht-aromatische Monoguanidine und nicht-aromatische Diguandine, ferner auch Mischungen aus Amidinen und Guanidinen.

Durch die antiproteolytische Wirkung und insbesondere die antifibrinolytische Wirkung der Medikamente und insbesondere der aromatischen Monoamidine, aromatischen Diamidine und nicht-aromatischen Diamidine kann eine Verminderung der Blutungen ausserhalb der Monatsregel erreicht und verlängerte Monatsregelblutungen verhindert werden aufgrund spezieller Eigenschaften, welche mit der Reaktion mit der Gebärmutter-schleimhaut und/oder der Uterusflüssigkeit in Gegenwart einer Intrauterinvorrichtung zusammenhängen. Es wird weiterhin angenommen, dass die Verhinderung von anderen proteolytischen Systemen im Endometrium und/oder der Muskelwand des Uterus Schmerzen und Krämpfe reduzieren oder zum Verschwinden bringen kann, welche im Zusammenhang mit der Benützung von Intrauterinvorrichtungen entstehen wie auch zur Minimalisierung des Risikos deren Ausstossung beitragen. Die Amidine und insbesondere die aromatischen Monoamidine, aromatischen Diamidine und nicht-aromatischen Diamidine besitzen die erwünschten Eigenschaften, aufgrund ihrer antifibrinolytischen und anderer antiproteolytischen Effekte können sie Metrorrhagie und/oder Menorrhagie vermindern oder zum Verschwinden bringen.

Es war bisher nicht bekannt, dass die Guanidine eine antiproteolytische Wirkung und eine antifibrinolytische Wirkung im Uterus zeigen und ebenso war es nicht bekannt, dass sie eine blutungshemmende Wirkung oder eine empfängnisverhütende Wirkung besitzen. Es hat sich nun jedoch herausgestellt, dass die Guanidine zusätzlich zu den Amidinen derartige Eigenschaften aufweisen, und man nimmt an, dass sie sogar noch wirksamer sind.

Darüber hinaus hat sich herausgestellt, dass völlig unerwarteter Weise die Anwendung von aromatischen Diamidinen und/oder von Guanidinen zusammen mit Intrauterinvorrichtungen dazu führt, dass die empfängnisverhütende Wirkung des Intrauterinpressars verstärkt wird. Darüber hinaus hat sich herausgestellt, dass die Guanidine bei Anwendung zusammen mit Intrauterinvorrichtungen, die auf der Intrauterinpressaranwendung beruhenden Blutungen vermindern und gleichzeitig den empfängnisverhütenden Effekt des Intrauterinpressars erhöhen, indem eine antiproteolytische und insbesondere antifibrinolytische Wirkung im Uterus hervorgerufen wird. Dementsprechend können diese Intrauterinpressare zusätzlich eine grössere empfängnisverhütende Wirkung aufweisen als bisher aus dem Stand der Technik bekannte Intrauterinpressare und zwar entweder mit oder ohne Medikamenten ausgerüstete Arten. Diese unerwarteten Resultate scheinen darauf zu beruhen, dass die Amidine, bzw. Guanidine auf das befruchtete Ei oder die Blastocysten (Embryo vor der Einpflanzung) einwirken und so einen degenerativen Effekt bewirken. Die Diamidine, bzw. Guanidine kö-

nen darüber hinaus auch auf die Spermien einwirken und sie entweder abtöten oder sie bezüglich der Befruchtung unwirksam machen.

Es wird weiterhin angenommen, dass bestimmte antiproteolytische Wirkungen der aromatischen Diamidine, bzw. der Guanidine die Schmerzen und Krämpfe, die sehr häufig im Zusammenhang mit der Benutzung von Intrauterinpressaren auftreten, vermindern oder eliminieren können.

Wie aus der vorliegenden Erfindung hervorgeht, liegt das Intrauterinpressar in Form eines in den Uterus einführbaren Grundkörpers vor, der erste Wände aufweist, welche eine darin befindliche Höhlung definieren. Die Höhlung kann sich über das gesamte Intrauterinpressar erstrecken, oder nur über einen Teil davon. Darüber hinaus können die Wände, welche die Höhlung bestimmen, halbfest oder flexibel sein. Bei Intrauterinpressaren mit flexiblen Wänden kann das Intrauterinpressar in den Uterus in einem nicht aufgeblasenen Zustand eingeführt werden und anschliessend expandiert werden, indem man mit einer Lösung füllt, welche das Medikament in der benötigten Konzentration enthält. Die Wände, welche die Höhlung definieren, sind gegenüber dem Medikament permeabel.

Das Medikament, welches aus einer oder mehreren Substanzen bestehen kann, welche vorzugsweise aus den Klassen, bestehend aus aromatischen Monoguanidinen, aromatischen Diguanidinen, nicht-aromatischen Monoguanidinen und nicht-aromatischen Diguanidinen oder Mischungen eines oder mehrere Guanidine mit einem oder mehreren Amidinen ausgewählt wird, steht in der Höhlung zur Verfügung. Die Permeabilität der Wände, welche die Höhlung definieren, erlauben eine vorausbestimmte, kontrollierte Abgabegeschwindigkeit des Medikamentes in den Uterus. Unter dem Begriff «Medikament», wie er hier verwendet wird, versteht man vorzugsweise entweder einzelne der oben erwähnten Amidine, Guanidine oder Mischungen von einem oder mehreren der Amidine oder Guanidine miteinander. Zusätzlich kann, wenn dies erwünscht ist, eine Beschichtung mit dem Medikament ebenso zur Verfügung gestellt werden, und zwar auf einem Teil oder auf allen äusseren Oberflächen des Grundkörpers. Die Beschichtung kann covalent an die Oberfläche des Grundkörpers gebunden sein, und besteht z.B. aus einem nicht-biologisch abbaubaren Monomer, Dimer, Oligomer oder vernetztem Polymer des Medikamentes. Derartige Ausführungsformen stellen eine verlängerte Oberflächenaktivität zur Reduzierung nachteiliger Effekte auf die Uteruswand zur Verfügung, und sie ermöglichen auch die verlängerte Abgabe des Medikamentes aus dem Grundkörper. Das Bluten des Endometriums in Kontakt mit der Intrauterinvorrichtung tritt an der Oberfläche des Endometriums auf. Die Inhibition von Plasminogenaktivator und Plasmin durch Feststoffenzyminhibitoren, wie z.B. die an den Oberflächen gebundenen Medikamente, die in diesem Abschnitt beschrieben werden, und zwar dauernd während der Benutzung der Intrauterinvorrichtung, können zu einer Verminderung der Blutungen an der Grenzfläche zwischen dem Endometrium und der Intrauterinvorrichtung führen. In einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens kann die Oberfläche des Grundkörpers, irgendeiner der oben angeführten Ausführungsformen teilweise mit metallischem Kupfer bedeckt werden, um zusätzlich empfängnisverhütende Wirkung der Vorrichtung zu gewährleisten.

Das Medikament kann entweder in seiner freien Form oder in Form von bestimmten Estern, wie z.B. als 2-Hydroxyethansulfonsäureestern oder in Form von bestimmten Salzen, z.B. als Hydrochloride oder Phosphate angewandt werden, abhängig vom Grad der Löslichkeit in der Uterusflüssigkeit, der erwünscht wird, um die Abgabegeschwindigkeit und die Aufnahmegeschwindigkeit im Gewebe über das Medikament einzuregulieren und auch um die Wirksamkeit der jeweils angewandten Verbindung zu erhöhen.

Die obigen und anderen Ausführungsformen der vorliegen-

den Erfindung können besser verstanden werden, aufgrund der folgenden detaillierten Beschreibung, zusammen mit der Zeichnung, in welcher ähnliche Bezeichnungen sich durchwegs auf ähnliche Elemente beziehen und wobei die Figuren 1 und 1A Ausführungsformen eines Intrauterinpressars (einer Intrauterinvorrichtung) darstellen, die bei der Ausführung der vorliegenden Erfindung geeignet sind.

Fig. 2 zeigt eine andere Ausführungsform eines Intrauterinpressars zur Ausführung der vorliegenden Erfindung.

Fig. 3 veranschaulicht eine andere Ausführungsform eines Intrauterinpressars zur Ausführung der vorliegenden Erfindung.

Fig. 4 veranschaulicht eine andere Ausführungsform eines Intrauterinpressars, welches zur Ausführung der vorliegenden Erfindung geeignet ist.

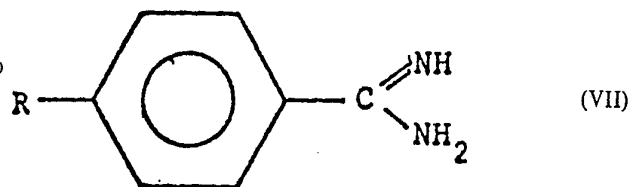
Fig. 5 veranschaulicht eine andere Ausführungsform eines Intrauterinpressars zur Ausführung der vorliegenden Erfindung.

Die erfindungsgemässen Intrauterinvorrichtungen können das Medikament in der Höhlung in Form einer konzentrierten flüssigen Lösung oder Suspension, in kristalliner Form oder in Form einer Paste enthalten.

Ferner können die erfindungsgemässen Intrauterinvorrichtungen eine Beschichtung auf mindestens einem ersten Teil der Oberfläche der Intrauterinvorrichtung aufweisen, wobei diese Beschichtung ein biologisch abbaubares Polymer oder Copolymer eines zweiten Medikamentes enthält, wobei dieses zweite Medikament vorzugsweise aus der gleichen Klasse von Medikamenten ausgewählt ist, wie das in der Höhlung enthaltene erste Medikament und das zweite Medikament chemisch an den ersten Teil der Oberfläche gebunden ist.

Die erfindungsgemässen Intrauterinvorrichtungen können in der Höhlung und in einer gegebenenfalls vorhandenen Oberflächenschicht ein Amidin enthalten, und zwar vorzugsweise ein Amidin, das aus der Gruppe der aromatischen Monoamidine, aromatischen Diamidine und nicht-aromatischen Diamidine ausgewählt ist.

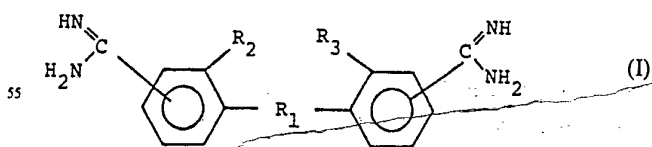
Bevorzugte aromatische Monoamidine sind solche, welche die allgemeine Formel VII



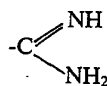
aufweisen, in welcher

R eine Kohlenwasserstoffkette oder eine aromatische Gruppe ist, die entweder unsubstituiert ist oder weitere Substituenten aufweist.

Von den aromatischen Diamidinen sind diejenigen bevorzugt, welche die folgende Formel I



besitzen, in welcher jede Amidinogruppe der Formel



sich entweder in der Metastellung oder der Parastellung zu dem Rest R₁ befindet, und

R₁ eine die beiden Ringe verbindende zweiwertige Gruppe ist, vorzugsweise eine Kohlenwasserstoffkette oder eine Äther-

bindung oder Esterbindung oder eine mit Ätherbindungen oder Esterbindungen an den Benzolkern gebundene Kohlenstoffkette und

R_2 und R_3 Wasserstoffatome oder Substituenten bedeuten, und



für einen Benzolkern steht.

Wenn die Reste R_2 und/oder R_3 für Substituenten stehen, dann sind bevorzugte derartige Substituenten Chloratome, Bromatome, Jodatome, Hydroxylgruppen und Alkylgruppen.

In der folgenden Tabelle I sind die bevorzugten nützlichen aromatischen Diamidine zusammengestellt.

Tabelle I

Aromatische Diamidine

Name des Medikamentes	R_1 Kohlenstoffkette	R_2	R_3	relative Wirksamkeit
Dibrompropamidin	C_3H_6	Br	Br	1.0
Phenamidin	—	H	H	0.2
Octamidin	C_8H_{16}	H	H	2.6
m-Pentamidin	C_5H_{10}	H	H	0.6
Hexamidin	C_6H_{12}	H	H	1.6
Dichlorhexamidin	C_6H_{12}	Cl	Cl	1.9
Pentamidin	C_5H_{10}	H	H	2.4
Monojodhexamidin	C_6H_{12}	I	H	4.4
Dibrompentamidin	C_5H_{10}	Br	Br	3.6
Propamidin	C_3H_6	H	H	1.2
Heptamidin	C_7H_{14}	H	H	1.9
Diiodpentamidin	C_5H_{10}	I	I	6.8
Dijodhexamidin	C_6H_{12}	I	I	7.5
Butamidin	C_4H_8	H	H	
Monochlorpropamidin	C_3H_6	Cl	H	
Monochlorbutamidin	C_4H_8	Cl	H	
Monochlorpentamidin	C_5H_{10}	Cl	H	
Monochlorhexamidin	C_6H_{12}	Cl	H	
Monochlorheptamidin	C_7H_{14}	Cl	H	
Monochloroctamidin	C_8H_{16}	Cl	H	
Monochlornonamidin	C_9H_{18}	Cl	H	
Monobrompropamidin	C_3H_6	Br	H	
Monobrombutamidin	C_4H_8	Br	H	
Monobrompentamidin	C_5H_{10}	Br	H	
Monobromhexamidin	C_6H_{12}	Br	H	
Monobromheptamidin	C_7H_{14}	Br	H	
Monobromoctamidin	C_8H_{16}	Br	H	
Monobromnonamidin	C_9H_{18}	Br	H	
Monojodpropamidin	C_3H_6	I	H	
Monojodbutamidin	C_4H_8	I	H	
Monojodpentamidin	C_5H_{10}	I	H	
Monojodhexamidin	C_6H_{12}	I	H	
Monojodheptamidin	C_7H_{14}	I	H	
Monojodoctamidin	C_8H_{16}	I	H	
Monojodnonamidin	C_9H_{18}	I	H	
Dichlorpropamidin	C_3H_6	Cl	Cl	
Dichlorbutamidin	C_4H_8	Cl	Cl	
Dichlorpentamidin	C_5H_{10}	Cl	Cl	

Tabelle I (Fortsetzung)

Aromatische Diamidine

Name des Medikamentes	R_1 Kohlenstoffkette	R_2	R_3	relative Wirksamkeit
Dichlorhexamidin	C_6H_{12}	Cl	Cl	
Dichlorheptamidin	C_7H_{14}	Cl	Cl	
Dichloroctamidin	C_8H_{16}	Cl	Cl	
Dichlornonamidin	C_9H_{19}	Cl	Cl	
Dibrompropamidin (schon erwähnt)	C_3H_6	Br	Br	
Dibrombutamidin	C_4H_8	Br	Br	
Dibrompentamidin	C_5H_{10}	Br	Br	
Dibromhexamidin	C_6H_{12}	Br	Br	
Dibromheptamidin	C_7H_{14}	Br	Br	
Dibromoctamidin	C_8H_{16}	Br	Br	
Dibromnonamidin	C_9H_{18}	Br	Br	
Diiodpropamidin	C_3H_6	I	I	
Diiodbutamidin	C_4H_8	I	I	
Diiodpentamidin	C_5H_{10}	I	I	
Diiodhexamidin	C_6H_{12}	I	I	
Diiodheptamidin	C_7H_{14}	I	I	
Diiodoctamidin	C_8H_{16}	I	I	
Diiodnonamidin	C_9H_{18}	I	I	
Monochlormonobrompropamidin	C_3H_6	Cl	Br	
Monochlormonobrombutamidin	C_4H_8	Cl	Br	
Monochlormonobrompentamidin	C_5H_{10}	Cl	Br	
Monochlormonobromhexamidin	C_6H_{12}	Cl	Br	
Monochlormonobromheptamidin	C_7H_{14}	Cl	Br	
Monochlormonobromoctamidin	C_8H_{16}	Cl	Br	
Monochlormonobromnonamidin	C_9H_{18}	Cl	Br	
Monochlormonoiiodpropamidin	C_3H_6	Cl	I	
Monochlormonoiiodbutamidin	C_4H_8	Cl	I	
Monochlormonoiiodpentamidin	C_5H_{10}	Cl	I	
Monochlormonoiiodhexamidin	C_6H_{12}	Cl	I	
Monochlormonoiiodheptamidin	C_7H_{14}	Cl	I	
Monochlormonoiiodoctamidin	C_8H_{16}	Cl	I	
Monochlormonoiiodnonamidin	C_9H_{18}	Cl	I	
Monobrommonoiiodpropamidin	C_3H_6	Br	I	
Monobrommonoiiodbutamidin	C_4H_8	Br	I	
Monobrommonoiiodpentamidin	C_5H_{10}	Br	I	

Tabelle I (Fortsetzung)

Aromatische Diamidine

Name des Medikamentes	R ₁ Kohlenstoffkette	R ₂	R ₃	relative Wirksamkeit
Monobrommonoiodhexamidin	C ₆ H ₁₂	Br	I	
Monobrommonoiodheptamidin	C ₇ H ₁₄	Br	I	
Monobrommonoiodoctamidin	C ₈ H ₁₆	Br	I	
Monobrommonoiodnonamidin	C ₉ H ₁₈	Br	I	

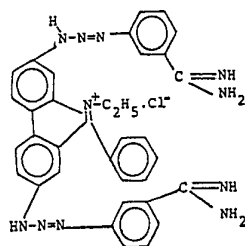
Zusätzlich zu den in der Tabelle I zusammengestellten aromatischen Diamidinen, können andere aromatische Diamidine, aromatische Monoamidine und nicht-aromatische Diamidine ebenso gemäss den Prinzipien der vorliegenden Erfindung angewandt werden.

Weiterhin hat sich herausgestellt, dass folgende Verbindungen ebenso nützlich sind bei der Ausführung der vorliegenden Erfindung:

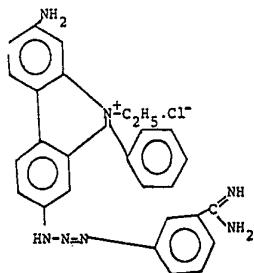
Medikament

3,8-Di(m-amidinophenyldiazo-amino)-5-äthyl-6-phenylphenanthridinium-chlorid-dihydrochlorid-hydrat (aromatisches Diamidin)

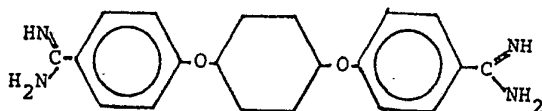
spezielle Formel



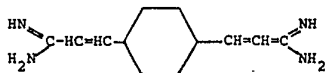
8-(m-Amidinophenyldiazo-amino)-3-amino-5-äthyl-6-phenylphenanthridinium-chlorid (aromatisches Monoamidin)



1,4-Di-(p-amidinophenoxy)-cyclohexan (aromatisches Diamidin)



1,4-Di (2-amidinovinyl)-cyclohexan (nicht-aromatisches Diamidin)

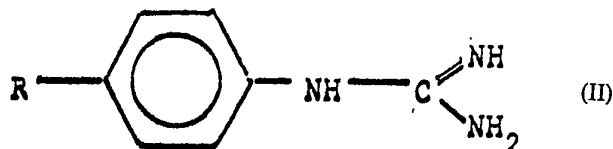


Die relative Wirksamkeit, die in Tabelle I angegeben ist, wird ausgedrückt relativ zu Dibrompropamidin, welches sich als hochwirksamer fibrinolytischer Inhibitor herausgestellt hat. Die numerischen Werte werden ausgedrückt als Reziprok-Werte der Konzentrationen des Medikamentes, welche äquivalente Inhibition relativ zu Dibrompropamidin bewirken.

Die Gruppe der bevorzugten Wirkstoffe umfasst auch Guanidine und insbesondere die aromatischen Monoguanidine, aromatischen Diguanidine und nicht-aromatischen Monoguanidine, sowie die nicht-aromatischen Diguanidine.

Auch die genannten Guanidine können als Medikament sowohl in der Höhlung und auch in einer gegebenenfalls vorhandenen Medikament enthaltenden Oberflächenschicht eingesetzt werden.

Bevorzugte aromatische Monoguanidine sind solche der allgemeinen Formel II

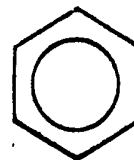


in welcher

R aus der folgenden Klasse von Gruppierungen ausgewählt ist:

- eine gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffkette,
- eine gegebenenfalls substituierte aromatische Gruppe,
- eine gegebenenfalls substituierte zyklische, nicht-aromatische Gruppe und
- eine Kombination von mindestens zwei der unter a), b) und c) genannten Gruppen,

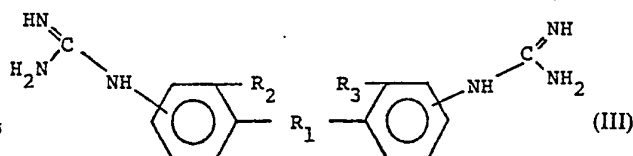
und wobei ferner



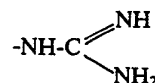
einen Benzolring darstellt.

Als Beispiele für Substituenten seien Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthaltende Gruppen genannt; als Beispiele für aromatische Gruppen gegebenenfalls substituierte Benzolkerne und als Beispiele für zyklische, nicht-aromatische Gruppen, gegebenenfalls substituierte Cyclohexangruppen.

Bevorzugte aromatische Diguanidine sind solche der Formel III



in welcher jede Guanidingruppe der Formel

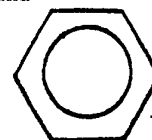


sich in der Metastellung oder in der Parastellung zum R₁ befindet und wobei

R₁ eine zweiwertige Gruppierung ist, welche die beiden Benzolkerne miteinander verbindet, vorzugsweise

- eine Kohlenwasserstoffkette, die mindestens eine an den Benzolring gebundene Ätherbindung oder Esterbindung aufweisen kann, oder

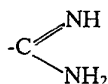
- eine Ätherbindung oder Esterbindung, und wobei R₂ und R₃ die Bedeutung von Wasserstoffatomen oder Substituenten aufweisen und



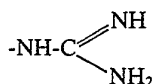
einen Benzolring bedeutet.

Bevorzugte Bedeutungen für Reste R_2 und R_3 in der Bedeutung von Substituenten, sind dabei Chloratome, Bromatome, Jodatome, Hydroxylgruppen und Alkylgruppen.

Es sei darauf hingewiesen, dass die in der vorangegangenen Tabelle I als Beispiele genannten aromatischen Diamidine auch Beispiele für entsprechende aromatische Diguanidine darstellen, wobei natürlich bei den Diguanidinen statt der Amidgruppen der Formel

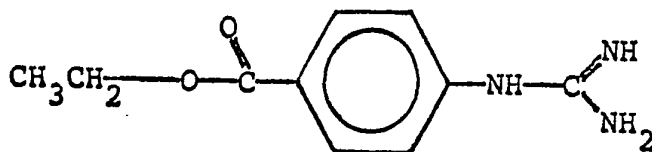


jetzt Guanidingruppen der Formel

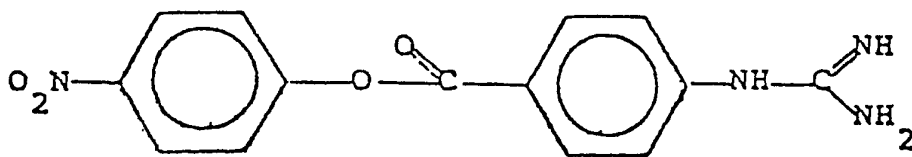


vorliegen.

Zwei Beispiele für aromatische Monoguanidine sind die folgenden:

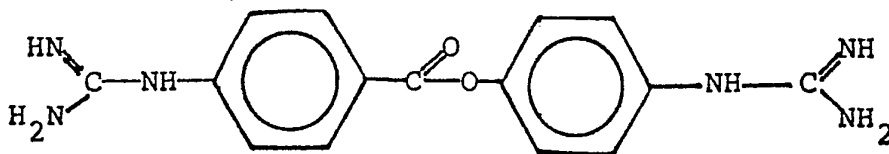


Äthyl-p-guanidinobenzoat und

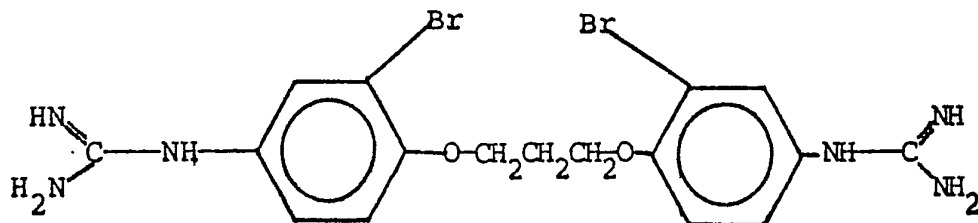


p-Nitrophenyl-p'-guanidinobenzoat
(üblich als NPGGB bezeichnet).

Zwei Beispiele für aromatische Diguanidine sind die folgenden:

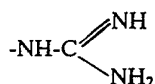


p-Guanidinophenyl-p'-guanidinobenzoat und

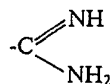


1,3 Bis-(2-brom-4-guanidinophenoxy)-propan.

Die letztere Verbindung ist analog zu Dibrompropamidin (in Tabelle I) jedoch mit der Ausnahme, dass es sich dabei um ein Diguanidin handelt, anstelle eines Diamidins, in dem man die zwei Guanidingruppen:



an den beiden Kettenenden des Moleküls anstelle der beiden Amidgruppen:



einführt.

Diesem Diguandin wird in der vorliegenden Beschreibung der chemische Name gegeben anstelle des üblichen oder Trivial-Namens, wie z.B. Dibrompropaguanidin, weil diese Verbindung und ihre Analoga nicht allgemein gebräuchlich sind und es wurden ihnen bisher keine Gebrauchsnamen in der wissenschaftlichen Literatur zugeordnet.

Bevorzugte nicht-aromatische Monoguanidine sind solche der allgemeinen Formel IV



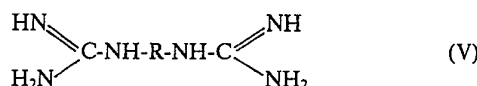
in welcher

R aus der folgenden Klasse von Gruppierungen ausgewählt ist:

- eine gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffkette,
- eine gegebenenfalls substituierte zyklische, nicht-aromatische Gruppe und
- eine Kombination aus mindestens zwei der unter a) und b) genannten Gruppierungen.

Auch hier sind Beispiele für Substituenten Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthaltende Gruppen und Beispiele für gegebenenfalls substituierte zyklische, nicht-aromatische Gruppen Cyclohexanringe.

Bevorzugte Beispiele für nicht-aromatische Diguanine sind diejenigen der folgenden Formel V



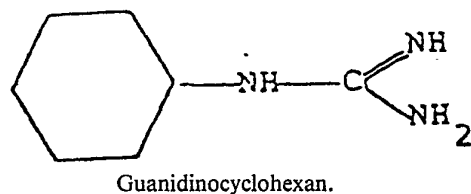
in welcher

R aus der Klasse der folgenden Gruppierungen ausgewählt ist:

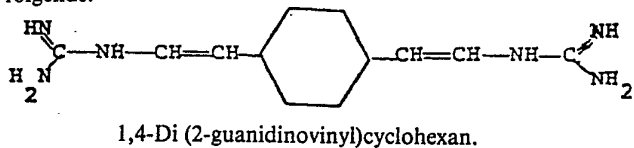
- eine gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffkette,
- eine gegebenenfalls substituierte zyklische, nicht-aromatische Gruppe und
- eine Kombination aus mindestens zwei der unter a) und b) genannten Gruppierungen.

Auch hier sind Beispiele für Substituenten an der Kohlenwasserstoffkette Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthaltende Gruppen und Beispiele für zyklische, nicht-aromatische Gruppen entsprechende Cyclohexanringe.

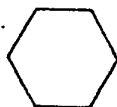
Ein Beispiel für ein nicht-aromatisches Monoguanidin ist das folgende:



Ein Beispiel für ein nicht-aromatisches Diguandin ist das folgende:



In den obigen Formeln bedeutet



einen Cyclohexanring.

In der folgenden Tabelle II sind insbesondere nützliche aromatische Diguanine zusammengestellt, die bei der Ausführung der vorliegenden Erfindung angewandt werden können und nützlich sind bei der Ausführung bestimmter Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung, wobei Amidine, wie z.B. Diamidine der Tabelle I mit einem oder mehreren der Guanidine der Tabelle II gemischt werden können, um sie als Medikament in den erfindungsgemässen Intrauterinvorrichtungen zu verwenden.

Tabelle II

Aromatische Diguanine

Name des Medikamentes	Kohlenstoffkette R ₁	R ₂	R ₃
Dibrompropguanidin	C ₃ H ₆	Br	Br
Phenguanidin	—	H	H
Octguanidin	C ₈ H ₁₆	H	H
m-Pentguanidin	C ₅ H ₁₀	H	H
Hexguanidin	C ₆ H ₁₂	H	H
Dichlorhexguanidin	C ₆ H ₁₂	Cl	Cl
Pentguanidin	C ₅ H ₁₀	I	H
Monoiodhexguanidin	C ₆ H ₁₂	I	H
Dibrompentguanidin	C ₅ H ₁₀	Br	Br
Propguanidin	C ₃ H ₆	H	H
Heptguanidin	C ₇ H ₁₄	H	H
Diiodpentguanidin	C ₅ H ₁₀	I	I
Diiodhexguanidin	C ₆ H ₁₂	I	I
Butguanidin	C ₄ H ₈	H	H
Monochlorpropguanidin	C ₃ H ₆	Cl	H
Monochlorbutguanidin	C ₄ H ₈	Cl	H
Monochlorpentguanidin	C ₅ H ₁₀	Cl	H
Monochlorhexguanidin	C ₆ H ₁₂	Cl	H
Monochlorheptguanidin	C ₇ H ₁₄	Cl	H
Monochloroctguanidin	C ₈ H ₁₆	Cl	H
Monochlornonguanidin	C ₉ H ₁₈	Cl	H
Monobrompropguanidin	C ₃ H ₆	Br	H
Monobrombutguanidin	C ₄ H ₈	Br	H
Monobrompentguanidin	C ₅ H ₁₀	Br	H
Monobromhexguanidin	C ₆ H ₁₂	Br	H
Monobromheptguanidin	C ₇ H ₁₄	Br	H
Monobromoctguanidin	C ₈ H ₁₆	Br	H
Monobromnonguanidin	C ₉ H ₁₈	Br	H
Monoiodpropguanidin	C ₃ H ₆	I	H
Monoiodbutguanidin	C ₄ H ₈	I	H
Monoiodpentguanidin	C ₅ H ₁₀	I	H
Monoiodhexguanidin	C ₆ H ₁₂	I	H
Monoiodheptguanidin	C ₇ H ₁₄	I	H
Monoiodoctguanidin	C ₈ H ₁₆	I	H
Monoiodnonguanidin	C ₉ H ₁₈	I	H
Dichlorpropguanidin	C ₃ H ₆	Cl	Cl
Dichlorbutguanidin	C ₄ H ₈	Cl	Cl
Dichlorpentguanidin	C ₅ H ₁₀	Cl	Cl
Dichlorhexguanidin	C ₆ H ₁₂	Cl	Cl
Dichlorheptguanidin	C ₇ H ₁₄	Cl	Cl
Dichloroctguanidin	C ₈ H ₁₆	Cl	Cl
Dichlornonguanidin	C ₉ H ₁₉	Cl	Cl

Tabelle II (Fortsetzung)

Aromatische Diguanidine

Name des Medikamentes	Kohlenstoffkette R ₁	R ₂	R ₃
Dibrompropguanidin (bereits erwähnt)	C ₃ H ₆	Br	Br
Dibrombutguanidin	C ₄ H ₈	Br	Br
Dibrompentguanidin	C ₅ H ₁₀	Br	Br
Dibromhexguanidin	C ₆ H ₁₂	Br	Br
Dibromheptguanidin	C ₇ H ₁₄	Br	Br
Dibromoctguanidin	C ₈ H ₁₆	Br	Br
Dibromnonguanidin	C ₉ H ₁₈	Br	Br
Diiodpropguanidin	C ₃ H ₆	I	I
Diiodbutguanidin	C ₄ H ₈	I	I
Diiodpentguanidin	C ₅ H ₁₀	I	I
Diiodhexguanidin	C ₆ H ₁₂	I	I
Diiodheptguanidin	C ₇ H ₁₄	I	I
Diiodoctguanidin	C ₈ H ₁₆	I	I
Diiodnonguanidin	C ₉ H ₁₈	I	I
Monochlormonobrompropguanidin	C ₃ H ₆	Cl	Br
Monochlormonobrombutguanidin	C ₄ H ₈	Cl	Br
Monochlormonobrompentguanidin	C ₅ H ₁₀	Cl	Br
Monochlormonobromhexguanidin	C ₆ H ₁₂	Cl	Br
Monochlormonobromheptguanidin	C ₇ H ₁₄	Cl	Br
Monochlormonobromoctguanidin	C ₈ H ₁₆	Cl	Br
Monochlormonobromnonguanidin	C ₉ H ₁₈	Cl	Br
Monochlormonoiodpropguanidin	C ₃ H ₆	Cl	I
Monochlormonoiodbutguanidin	C ₄ H ₈	Cl	I
Monochlormonoiodpentguanidin	C ₅ H ₁₀	Cl	I
Monochlormonoiodhexguanidin	C ₆ H ₁₂	Cl	I
Monochlormonoiodheptguanidin	C ₇ H ₁₄	Cl	I
Monochlormonoiodoctguanidin	C ₈ H ₁₆	Cl	I
Monochlormonoiodnonguanidin	C ₉ H ₁₈	Cl	I
Monobrommonoiodpropguanidin	C ₃ H ₆	Br	I
Monobrommonoiodbutguanidin	C ₄ H ₈	Br	I
Monobrommonoiodpentguanidin	C ₅ H ₁₀	Br	I
Monobrommonoiodhexguanidin	C ₆ H ₁₂	Br	I
Monobrommonoiodheptguanidin	C ₇ H ₁₄	Br	I

Tabelle II (Fortsetzung)

Aromatische Diguanidine

Name des Medikamentes	Kohlenstoffkette R ₁	R ₂	R ₃
Monobrommonoiodoctguanidin	C ₈ H ₁₆	Br	I
Monobrommonoiodnonguanidin	C ₉ H ₁₈	Br	I

Die aromatischen Diguanidine, welche in der Tabelle II zusammengestellt sind, weisen Trivial-Namen auf, die ähnlich sind denjenigen der aromatischen Diamidine der Tabelle I und es sei festgehalten, dass auch andere aromatische Diguanidine, aromatische Monoguanidine, nicht-aromatische Monoguanidine und nicht-aromatische Diguanidine ebenso gemäss den Prinzipien der vorliegenden Erfindung angewandt werden können.

Die exakten relativen Wirksamkeiten der Guanidine sind zur Zeit noch nicht vollständig bestimmt, jedoch ist es dem Fachmann durchaus in einfacher und rascher Weise möglich, die relative Wirksamkeit für irgendein gewähltes Guanidin zu bestimmen.

Es wird nun die Zeichnung, in der in den Figuren 1 bis 5 verschiedene Formen von Intrauterinpressaren dargestellt sind, näher beschrieben, wobei alle diese Intrauterinvorrichtungen für die Ausführung der vorliegenden Erfindung geeignet sind.

Das Intrauterinpressar der Ausführung 10, welches in Fig. 1 dargestellt ist, besteht im allgemeinen aus einem Grundkörper 12, welcher erste Wände 14 aufweist, welche eine Höhlung 16 zur Aufnahme eines Medikamentes definieren. In der Ausführungsform 10 sind die ersten Wände 14 von einer halb-flexiblen Natur und sie sind beispielsweise aus einem Polymer hergestellt und zwar erstens aus einem Polyäthylen niedriger Dichte oder zweitens aus Polyäthylvinylacetat. In der Ausführungsform 10 kann es gesehen werden, dass die Höhlung 16 im wesentlichen sich über den gesamten Bereich der ersten Wände 14 erstreckt.

In der Höhlung 16 befindet sich eine konzentrierte Flüssigkeitslösung des Medikamentes. Das Medikament kann eine konzentrierte wässrige, organische oder nicht organische hydrophobe Lösung 18 innerhalb der Höhlung 16 sein. Die Lösung weist einen Konzentrationsbereich von etwa 50 bis etwa 200 Milligramm pro Milliliter oder etwa 5 bis 25 Gew.-% auf. Darüber hinaus kann das Medikament ebenso in Form einer Suspension vorliegen.

Insbesondere im Fall der Ausführungsform 10 die in Fig. 1 dargestellt ist, bei welcher die Wände 14 des Grundkörpers halbflexibel sind, kann das Medikament in Form einer kristallinen Form in der Höhlung 16 entweder ohne oder mit einem Lösungsmittel im Bereich von 10 bis 50 Gew.-% vorliegen. Darüber hinaus kann anstelle der kristallinen Form das Medikament aus einer konzentrierten Paste mit einer minimalen Menge Lösungsmittel vorliegen, welche ausreicht, um die erwünschte Viskosität und/oder Konsistenz zu gewährleisten und wobei der oben beschriebene Konzentrationsbereich gewährleistet ist. Wenn die Wände 14 des Grundkörpers 12 aus den oben erwähnten Materialien hergestellt sind, sind die Wände 14 gegenüber dem Medikament permeabel, welches in der Höhlung 16 enthalten ist.

Fig. 1A zeigt eine andere Ausführungsform der erfindungsgemässen Vorrichtung, welche als 10' bezeichnet wird, welche im allgemeinen ähnlich der Ausführung 10 der Fig. 1 ist. Jedoch bei der Ausführungsform 10' erstreckt sich die Höhlung 16 nicht über den gesamten Bereich der Wände 14, sondern nur über diejenige Gegend, die durch die Wände 14A definiert sind. Die Wände 14' definieren den Rest des Grundkörpers 12 und es

ist in diesem Bereich keine Höhlung vorhanden. Die konzentrierte flüssige Lösung des Medikamentes 18 ist nur innerhalb der Höhlung 16 vorhanden.

Es sei jedoch festgehalten, dass unter dem Ausdruck, wie er hier verwendet wird «konzentrierte flüssige Lösung des Medikamentes» ebenso konzentrierte flüssige Suspensionen des Medikamentes verstanden werden.

In einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, die im allgemeinen als 21 bezeichnet wird, und in Fig. 2 dargestellt ist, weist das Intrauterinpressar das im allgemeinen als 12 bezeichnet wird, erste Wände 20 auf, welche eine Höhlung 16 im oberen Teil 12a des Intrauterinpressars 12 definieren. Die ersten Wände 20 sind flexible Wände und der obere Teil 12a kann bei der Anwendung in den Uterus eingeführt werden, wobei der untere Teil 12b des Grundkörpers 12 sich durch den Uterus hindurch erstreckt, beispielsweise durch den Cervix-Kanal in Richtung zu den Bereichen ausserhalb des Uterus, beispielsweise der Vagina. Wenn die Vorrichtung eingeführt wird, sind die ersten Wände 20 zusammengefaltet, so dass sie durch den Cervix-Kanal in die Uterushöhle eingeführt werden können. Nach Einführung in die Uterushöhle kann die Höhlung 16 der Vorrichtung gefüllt werden, indem man die ersten Wände 20 aufbläst und ebenso die Höhlung 16. In dieser Weise wird die Vorrichtung mit einer konzentrierten Lösung des Medikamentes, das im allgemeinen als 18 bezeichnet wird, gefüllt. In dieser und in den Ausführungen 30, 40 und 50, welche in den Figuren 3, 4 und 5 gezeigt werden, wird das Medikament in Form einer konzentrierten Lösung, wie es im Zusammenhang mit der Ausführungsform 10, die in Fig. 1 dargestellt ist, beschrieben, angewandt. Nachdem die Höhlung 16 mit dem erwünschten Volumen der konzentrierten Lösung des Medikamentes gefüllt worden ist, wird der Abschnitt 12B des Grundkörpers 12, der sich von aussen in den Uterus hinein erstreckt, in geeigneter Weise abgedichtet, und zwar beispielsweise durch Binden eines Knotens in diesem Teil, und das Intrauterinpressar wird im Uterus während der erwünschten Zeitspanne an Ort und Stelle belassen. Die Ausführungsformen 30, 40 und 50, welche in den Figuren 3, 4 und 5 gezeigt werden, sind alle im allgemeinen ähnlich der Ausführungsform 21, die in Fig. 2 dargestellt ist, jedoch mit der Ausnahme, dass die Form des oberen Teiles 12A des Grundkörpers 12 in verschiedenen Formen oder Konfigurationen vorliegt. Im Fall der Ausführungsform 30, die in der Fig. 3 dargestellt ist, weist der obere Teil 12A die Form eines Kopfes auf, und in der Ausführungsform 40 der Fig. 4 weist der obere Teil 12A sphärische Form auf. In der Ausführungsform 50 der Fig. 5 weist der obere Teil 12A eine eiförmige Form auf. Es ist einzusehen, dass viele andere Formen für den oberen Teil 12A anwendbar sind.

Die Intrauterinpressare, die in den Fig. 1 bis 5 dargestellt sind, können das Medikament nicht nur in der Höhlung 16 enthalten, sondern es kann auch in den Wänden 14 der Fig. 1 oder in den Wänden 20 der Figuren 2 bis 5 und auf den äusseren Oberflächen 14A oder 20A anwesend sein. Dementsprechend kann das Medikament in Form einer einfachen Mischung mit der Polymermatrix, welche die Wände 14 oder 20 bildet, vorliegen. Die Form, Beladung und andere Charakteristika der Medikamentenmoleküle, wie z.B. ihre Hydrophobizität, wie auch ähnliche Charakteristiken der Polymermatrix der Wände 14 und 20 können variiert werden, wie dies erwünscht ist, um die jeweils erwünschten Abgabegeschwindigkeiten des Medikamentes aus den Wänden 14 und 20 zu gewährleisten und um so die gesamte erwünschte Abgaberate des Medikamentes in die Intrauterinhöhle zu gewährleisten, wenn man die Abgabegeschwindigkeit des Medikamentes aus der Lösung 18 betrachtet.

Das Verhältnis der Mischung des Medikamentes, welches innerhalb der Wände 14 oder 20 eingeschlossen wird, kann in der Grössenordnung von beispielsweise 10 bis 50 Gew.-% liegen, abhängig von der Wirksamkeit des Medikamentes und von der

jeweils angewandten Polymermatrix, aus welchen der Grundkörper 12 besteht.

Das Medikament kann ebenso als biologisch abbaubares Polymer oder Copolymer angewandt werden und mit dem Material der Wände 14 und 20 vermischt werden unter Auswahl der Charakteristika und Gewichtsverhältnisse wie sie oben definiert wurden.

Das Medikament kann ebenso in Form eines biologisch abbaubaren Polymeren oder Copolymeren angewandt werden und covalent mit der Polymermatrix der Wände 14 oder 20 des Grundkörpers 12, entweder innerhalb der Wände oder auf deren Oberflächen, gebunden werden.

Ebenso kann eine biologisch abbaubare vernetzte Polymer- oder Copolymerbeschichtung des Medikamentes, welche covalent auf die äussere Oberfläche 14A oder 20A des Grundkörpers 12 gebunden ist, angewandt werden, welche eine weiche Hydrogelbeschichtung darauf zur Verfügung stellt. Eine derartige Beschichtung ist meistens besonders wirksam zur Zurückhaltung des Intrauterinpressars im Uterus während einer Zeitspanne bald nach dessen Einführung. Die Beschichtung kann über die gesamte Oberfläche 14A oder 20A aufgebracht werden. Die Charakteristiken der Beschichtung können ausgewählt werden, um die erwünschte Abgaberate des Medikamentes in die Uterushöhle zu erreichen unter Berücksichtigung der Abgabe des Medikamentes aus der Lösung 18, wie oben beschrieben, oder kann so ausgewählt werden, dass eine spezifische zusätzliche Abgabegeschwindigkeit in bestimmten Teilen erreicht wird, so z.B. in denjenigen Teilen, welche in Kontakt mit den Uteruswänden stehen.

Darüber hinaus kann das Medikament ebenso in Form eines nicht-biologisch abbaubaren Monomeren, Dimeren oder Oligomeren oder in Form eines vernetzten Polymeren an der äusseren Oberfläche 14A oder 20A des Grundkörpers 12 vorliegen. Diese Beschichtung kann gewährleistet werden, indem man covalente oder andere chemische Bindungen zwischen den Medikamentenmolekülen und der äusseren Oberfläche 14A oder 20A herstellt. Da das Bluten des Endometriums an der Grenzfläche zwischen dem Endometrium und dem Intrauterinpressar auftritt, kann die Feststoffphasenenzyminhibition, die durch das Medikament am Kontaktpunkt zwischen dem Endometrium und dem Intrauterinpressar zur Verfügung gestellt wird, die Blutungen im Zusammenhang mit der Anwendung eines Intrauterinpressars, vermindern.

Darüber hinaus ist es möglich, weil wie bereits weiter oben festgestellt, Kupferabgabe ebenso einen empfängnisverhütenden Effekt bei Intrauterinpressaren bewirkt, einen Teil der äusseren Oberfläche 14A oder 20A mit einer Beschichtung aus metallischem Kupfer, wie z.B. dünnen Drähten, Kupferplattierung und ähnlichem, versehen werden.

Es hat sich herausgestellt, dass die Medikamente in überraschender Weise empfängnisverhütende Wirkungen zeigen, und insbesondere die aromatischen Diamidine und die Guanidine, während von den ersteren bisher lediglich bekannt war, dass sie antiprotozoische, antibakterielle und fungizide Wirksamkeit besitzen. Es wird angenommen, dass dieser Effekt, welcher die empfängnisverhütende Wirkung des Intrauterinpressars selbst verstärken sollte, auf die Aktivität des Medikamentes zurückzuführen ist und zwar auf seine Wirkung auf den sehr frühen Embryo und möglicherweise auf das Sperma.

Weiter wird angenommen, dass ein weiteres unerwartetes und überraschendes Resultat erhalten wird aufgrund der anti-proteolytischen Wirkung der Medikamente. Dieser Effekt ist eine Reduktion der Schmerzen und/oder Krämpfe und Ausstossung, die bisher bei der Verwendung von Intrauterinpressaren auftraten, einschliesslich von Intrauterinpressaren, welche mit Medikamenten versehen waren.

Der Bereich von Konzentrationen, welche notwendig sind, um die erwünschten Effekte, die oben erwähnt wurden, zu er-

reichen, hängt selbstverständlich von dem jeweiligen Medikament oder der ausgewählten Kombination von Medikamenten ab. Beispielsweise, im Fall von Dibrompropamidin, welches in die Uterushöhle eingeführt wird und in das Gebärmutter-schleimhautwasser eingebracht wird und wobei ein Gebärmutter-schleimhautwasser-Durchsatz von 200 Millilitern pro Tag angenommen wird und wobei eine vollständige Verteilung des Medikamentes im Gebärmutter-schleimhautwasser-Durchsatz angenommen wird und bei einer intrauterinen Abgaberate von 50 bis 200 Microgramm pro Tag nimmt man an, dass eine Konzentration von Dibrompropamidin im Bereich von $0,5$ bis $2,0 \times 10^{-6}$ Mol pro Liter endometrial Wasser angezeigt wird. Da im allgemeinen keine vollständige Verteilung des Medikamentes im Endometrialwasser (Gebärmutter-schleimhautflüssigkeit), welches täglich durchgesetzt wird, eintritt, liegt die Konzentration des Medikamentes in der Uterushöhle möglicherweise bei wesentlich höheren Werten, beispielsweise im Bereich von 10^{-6} bis 10^{-4} Mol pro Liter. Dieser Konzentrationsbereich ist ausreichend, um sowohl die antifibrinolytischen Effekte, wie auch die empfängnisverhütenden Effekte oder Fruchtbarkeitsmindernden Effekte die erwünscht sind, zu erreichen und es wird ebenso angenommen, dass die Verminderung der Schmerzen und Krämpfe, sowie die Verminderung der Ausstossungswahrscheinlichkeit erreicht wird. Wegen der obigen Abgabegeschwindigkeit (50 bis 200 Microgramm pro Tag) und den bekannten Grössen der Intrauterinpressare, die bisher erhältlich sind und aufgrund der Mengen an Medikamenten, welche in derartige Vorrichtungen eingebracht werden können, kann eine wirksame Lebensdauer, von beispielsweise mindestens 1 bis 3 Jahren bei derartigen mit Medikamenten versehenen Vorrichtungen, erreicht werden.

Die Konzentration des Medikamentes in der Lösung, welche eine konzentrierte wässrige oder organische oder nicht organische hydrophobe Lösung sein kann, welche in der Höhle des aufblasbaren Intrauterinpressars vorliegt, kann im Bereich von

50 mg oder weniger bis zu 200 mg oder mehr pro Milliliter (etwa 5 bis etwa 20 Gew.-%) betragen. Wie festgestellt, kann es sich dabei um eine Lösung oder eine Suspension handeln. Die Konzentration, die bei einer Vorrichtung mit einem hohlen Kern erforderlich ist, liegt im allgemeinen im Bereich von 10% oder weniger bis 50 Gew.-% und kann aus der kristallinen Form des Medikamentes, welches im hohlen Kern ohne Lösungsmittel gepackt ist oder aus einer hoch konzentrierten Paste des Medikamentes mit einer minimalen Lösungsmittelmenge bestehen.

Mindestens ein aromatisches Guanidin NPGB, wie es oben näher gekennzeichnet ist, weist eine antifibrinolytische Wirkung in der Grössenordnung auf, welche etwa 100mal grösser ist als diejenige von Dibrompropamidin (auf einer molaren Konzentrationsbasis). Kleine Mengen wie nur z.B. 0,5 bis 2,0 Microgramm pro Tag Abgabe NPGB aus einem mit Medikamenten versehenen Intrauterinpressar, das gemäss den Prinzipien der vorliegenden Erfindung hergestellt wird, können bereits ausreichend wirksam sein. Dementsprechend liegt der geschätzte Rahmen der täglichen Abgabe des Medikamentes aus einem erfindungsgemässen mit Medikamenten versehenen Intrauterinpressar im Fall der Anwesenheit von Guanidinen im Bereich von beispielsweise weniger als 0,5 Microgramm bis mehr als 200 Microgramm, abhängig von den jeweiligen Bestandteilen, die ausgewählt wurden, um in das Medikament eingebracht zu werden. Die nützliche Lebensdauer einer derartigen Vorrichtung, die beispielsweise 0,5 Microgramm pro Tag abgibt, kann bei weitem drei Jahre überschreiten. Der Fachmann kann selbstverständlich leicht geeignete Abgabegeschwindigkeiten ermitteln, welche für irgendwelche Medikamente oder Kombinationen von diesen angewandt werden sollen, wenn man den Prinzipien der vorliegenden Erfindung folgt und im Zusammenhang mit bekannten Prinzipien kann der Fachmann durchaus die erwünschten Abgabegeschwindigkeiten festlegen, um grösstmögliche Wirksamkeit zu erreichen.

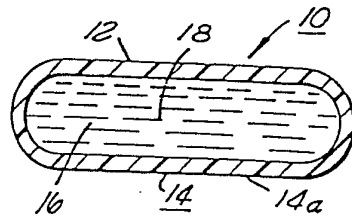


FIG. 1

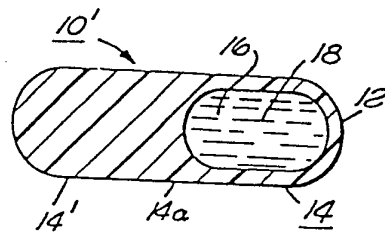


FIG. 1A

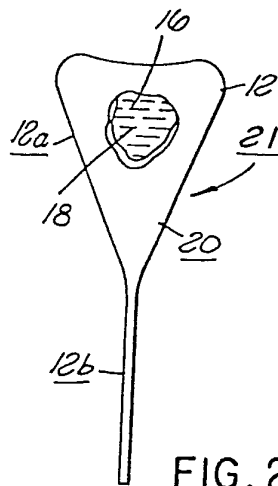


FIG. 2

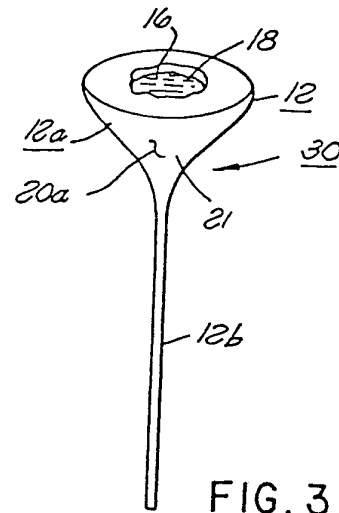


FIG. 3

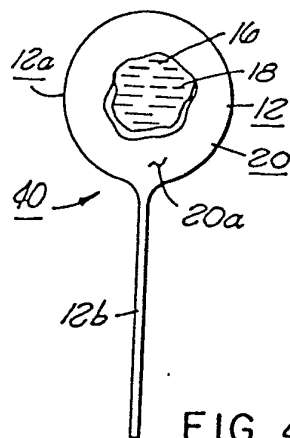


FIG. 4

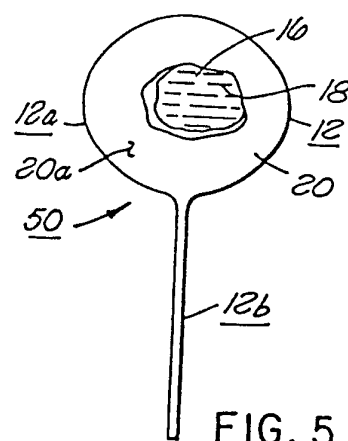


FIG. 5