



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 **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

646 862

②① Gesuchsnummer:	378/80	⑦③ Inhaber:	Seth Thomas Shaw, jun., Rancho Palos Verdes/CA (US)
②② Anmeldungsdatum:	17.01.1980		
③⑩ Priorität(en):	09.07.1979 US 055900	⑦② Erfinder:	Shaw, Seth Thomas, jun., Rancho Palos Verdes/CA (US)
②④ Patent erteilt:	28.12.1984		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	28.12.1984	⑦④ Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich

⑤④ Medikamente enthaltende Intrauterinvorrichtungen.

⑤⑦ Die Medikament enthaltende Intrauterinvorrichtungen sind derjenigen Art, die in den Uterus eingeführt werden und dort während vorher bestimmten Zeiträumen belassen werden. Diese Vorrichtungen besitzen einen in den Uterus einführbaren Grundkörper, der mindestens ein Medikament mit einer festgesetzten Geschwindigkeit freisetzt, wobei das Medikament mindestens einen Wirkstoff mit antiproteolytischer Wirkung enthält.

Gegebenenfalls kann dieses Medikament auch eine antifibrinolytische Wirkung und/oder eine empfängnisverhütende Wirkung auslösen.

Durch die allmähliche Freisetzung mindestens eines Medikamentes mit antiproteolytischer Wirkung wird eine Ausstossung der Intrauterinvorrichtung vermieden und können auch krampfartige Zustände, die bei der Verwendung derartiger Vorrichtungen häufig anzutreffen sind, gemildert werden. Bevorzugte in den Intrauterinvorrichtungen enthaltene Medikamente sind Guanidine und Amidine, bzw. Mischungen davon, wie z.B. aromatische oder nicht-aromatische Guanidine, aromatische oder nicht-aromatische Diguandine, aromatische Monoamidine, aromatische oder nicht-aromatische Diamidine.

PATENTANSPRÜCHE

1. Medikament enthaltende Intrauterinvorrichtung derjenigen Art, die in den Uterus einführbar und dort während vorherbestimmten Zeiträumen belassen wird, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen in den Uterus einführbaren Grundkörper aufweist, der mindestens ein Medikament mit einer festgesetzten Geschwindigkeit freisetzt, wobei das Medikament mindestens einen Wirkstoff mit antiproteolytischer Wirkung enthält.

2. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament auch eine reversible, empfängnisverhütende Wirkung besitzt.

3. Intrauterinvorrichtung nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament auch eine antifibrinolytische Wirkung aufweist.

4. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der in den Uterus einführbare Grundkörper eine äussere Oberfläche aufweist, die dazu bestimmt ist mit dem Uterus in Berührung zu kommen, und dass er aus einem Polymergrundgerüst, zusammen mit mindestens einem Medikament aufgebaut ist, welches eine antifibrinolytische Wirkung, eine reversible, Fruchtbarkeitshemmende Wirkung und eine antiproteolytische Wirkung besitzt, und wobei das Medikament und das Polymergrundmaterial so ausgewählt sind, dass das Medikament mit einer vorherbestimmten Geschwindigkeit von dem Grundkörper an den Uterus abgegeben wird.

5. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Grundkörper eine festgesetzte Flexibilität besitzt.

6. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Grundkörper einen Teil aufweist, der eine festgesetzte Dicke besitzt und ferner blattartige Teile, die eine geringere Dicke aufweisen, und sich in bestimmten Bereichen des Grundkörpers befinden.

7. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Grundkörper ein Polymergrundgerüst mit einer bestimmten geometrischen Konfiguration aufweist, und dass das Medikament mit diesem Polymergrundmaterial vermischt ist.

8. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Grundkörper ein Polymergrundgerüst aufweist, welches eine festgesetzte geometrische Konfiguration besitzt, und dass das Medikament sich in mindestens einem biologisch abbaubaren Polymeren oder Copolymeren befindet, welches mit dem Polymergrundmaterial vermischt ist.

9. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Grundkörper ein Polymergrundmaterial mit festgelegter geometrischer Konfiguration enthält, und dass das Medikament sich in einem biologisch abbaubaren Polymeren oder Copolymeren befindet, und chemisch an das Polymergrundmaterial gebunden ist.

10. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass sich die chemische Bindung auf mindestens einem Teil der Oberfläche des Polymergrundmaterials befindet und dass es eine kovalente Bindung ist.

11. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie ausserdem eine Beschichtung auf der Oberfläche des Grundkörpers aufweist, welche ein biologisch abbaubares vernetztes Polymer oder Copolymer und ein Medikament enthält, wobei das Medikament aus der gleichen Gruppe ausgewählt ist, wie das zuerst genannte Medikament, und die Beschichtung an mindestens einen Teil der Oberfläche des Polymergrundgerüsts gebunden ist, vorzugsweise kovalent gebunden ist.

12. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie ausserdem eine Beschichtung auf mindestens einem Teil der Oberfläche des Po-

lymergrundmaterials enthält, wobei die Beschichtung ein nicht-biologisch abbaubares Monomer, Dimer, Oligomer oder vernetztes Polymer eines Medikamentes enthält, welches aus der gleichen Gruppe ausgewählt ist, wie das erste Medikament.

13. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf einem Teil der Oberfläche des Grundkörpers eine Kupferbeschichtung aufweist.

14. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Grundkörper eine festgesetzte geometrische Gestalt besitzt, und dass das Medikament sich in Form eines biologisch abbaubaren Polymeren oder in Form eines biologisch abbaubaren Copolymeren befindet, und chemisch durch eine kovalente Bindung oder nicht-kovalente Bindung an das Polymergrundmaterial gebunden ist.

15. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Beschichtung auf einem ersten Teil der äusseren Oberfläche des Grundkörpers aufweist, welche ein biologisch abbaubares vernetztes Polymer oder biologisch abbaubares vernetztes Copolymer eines zweiten Medikamentes enthält, wobei das zweite Medikament kovalent an die Oberfläche des Polymergrundgerüsts gebunden ist, und vorzugsweise zur gleichen Klasse gehört, wie das erste Medikament.

16. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen in den Uterus einführbaren Grundkörper mit einer äusseren Oberfläche, die dazu bestimmt ist mit dem Uterus in Berührung zu kommen, aufweist, wobei auf einem ersten Teil der äusseren Oberfläche des Grundkörpers sich eine Beschichtung befindet, die das Medikament in Form eines nicht-biologisch abbaubaren Monomeren, eines nicht-biologisch abbaubaren Dimeren, eines nicht-biologisch abbaubaren Oligomeren oder eines nicht-biologisch abbaubaren vernetzten Polymeren enthält, und das Medikament chemisch an die Oberfläche des Polymergrundmaterials gebunden ist.

17. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine weiche Hydrogelbeschichtung auf einem ersten Teil der äusseren Oberfläche des Grundkörpers aufweist, und dass das Medikament in Form eines biologisch abbaubaren vernetzten Polymers und eines biologisch abbaubaren Copolymers kovalent gebunden an den Grundkörper vorliegt.

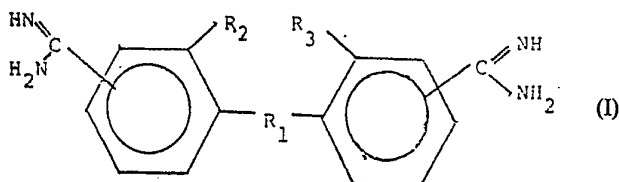
18. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der in den Uterus einführbare Grundkörper eine äussere Oberfläche aufweist, die dazu bestimmt ist mit dem Uterus in Berührung zu kommen, und dass sich auf einem ersten Teil der äusseren Oberfläche dieses Grundkörpers eine Beschichtung befindet, die das Medikament in Form eines biologisch abbaubaren vernetzten Polymeren oder biologisch abbaubaren vernetzten Copolymeren enthält, und wobei das Medikament an die Oberfläche des Polymergrundmaterials chemisch gebunden ist.

19. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 14 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf einem Teil der Oberfläche oder einem zweiten Teil der Oberfläche des Grundkörpers eine Kupferbeschichtung aufweist.

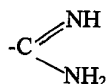
20. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament ein Amidin enthält oder aus einem Amidin besteht.

21. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass das Amidin ein aromatisches Monoamidin, ein aromatisches Diamidin, ein nicht-aromatisches Diamidin oder eine Mischung aus zwei oder mehreren derartigen Amidinen ist.

22. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament ein aromatisches Diamidin enthält, welches die folgende Formel I



aufweist, in welcher jede der beiden Amidinogruppen der Formel

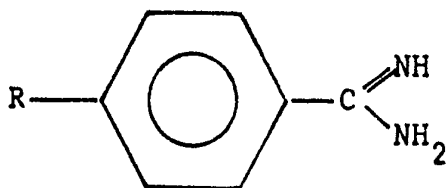


sich entweder in der Metastellung oder in der Parastellung zu dem Rest R_1 befindet, und der Rest R_1 ein organischer Rest ist, der über eine Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung, eine Ätherbindung oder Esterbindung an den Benzolring gebunden ist, wobei der Rest R_1 vorzugsweise eine Kohlenwasserstoffkette ist, und R_2 und R_3 die Bedeutung von Wasserstoffatomen oder Substituenten besitzen, und



für einen Benzolkern steht.

23. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein aromatisches Monoamidin der Formel



enthält, in welcher R einen aliphatischen Rest, beispielsweise eine Kohlenwasserstoffkette, einen cycloaliphatischen Rest oder eine aromatische Gruppe bedeutet, und dieser Rest R gegebenenfalls weitere Substituenten tragen kann.

24. Intrauterinvorrichtung nach Patentanspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament

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

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

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

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

eine Mischung aus zwei oder mehr derartigen Amidinen enthält.

25. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament mindestens ein Guanidin enthält oder daraus besteht.

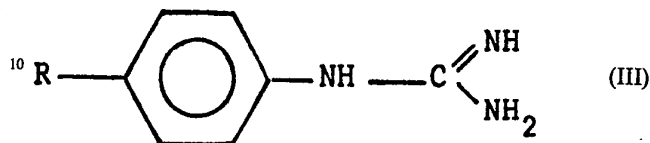
26. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens ein Medikament enthält, welches aus der folgenden Klasse von Verbindungen ausgewählt ist:

- 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.

27. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 25 oder 26, dadurch gekennzeichnet, dass das Guanidin aus der folgenden Klasse von Guanidinen ausgewählt ist:

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

28. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament ein aromatisches Monoguanidin der Formel



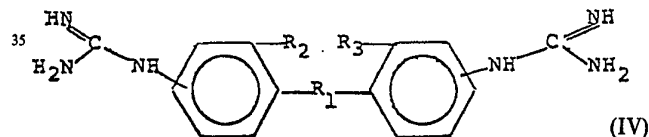
enthält, in welchem R aus der folgenden Klasse von Gruppen ausgewählt ist:

- a) eine gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffkette,
- b) eine aromatische Gruppe, die gegebenenfalls mindestens einen weiteren Substituenten aufweist,
- c) eine zyklische nicht-aromatische Gruppe, die gegebenenfalls mindestens einen weiteren Substituenten aufweist oder
- d) eine Kombination aus zwei oder mehr der unter a), b) und c) genannten Gruppierungen und wobei ferner

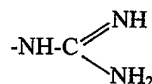


einen Benzolring darstellt.

29. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein aromatisches Diguanidin der Formel



enthält, und in welcher jede der beiden Guanidingruppen der Formel



sich entweder in der Metastellung oder der Parastellung zu dem Rest R_1 befindet, und in welcher R_1 aus der folgenden Klasse von Gruppen ausgewählt ist:

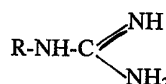
- a) eine Kohlenwasserstoffkette, die gegebenenfalls mindestens eine an den Benzolkern gebundene Ätherbindung oder Esterbindung aufweist, oder
- b) eine die beiden Benzolkerne verbindende Ätherbindung oder Esterbindung, und

R_2 und R_3 die Bedeutung von Wasserstoffatomen oder Substituenten aufweisen und



für einen Benzolkern steht.

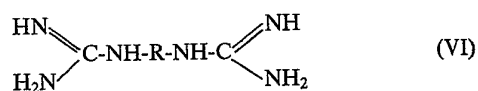
30. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 27 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Monoguanidin der Formel



enthält, in welcher R aus der folgenden Klasse von Gruppen ausgewählt ist:

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

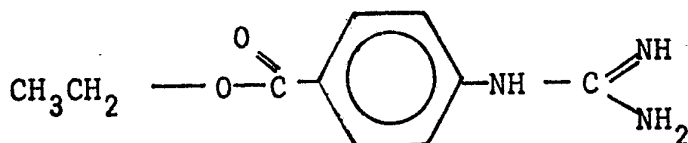
31. Intrauterinvorrichtung gemäß einem der Patentansprüche 27 bis 30, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein nicht-aromatisches Diguanidin der Formel



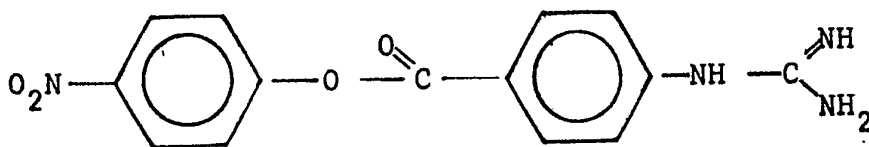
enthält, in welcher R aus der folgenden Klasse von Gruppierungen ausgewählt ist:

- a) eine gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffkette,
- b) eine gegebenenfalls substituierte zyklische, nicht-aromatische Gruppe oder
- c) eine Kombination aus zwei oder mehr der unter a) und b) angegebenen Bedeutungen.

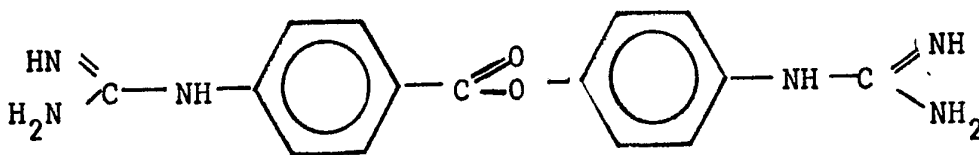
32. Intrauterinvorrichtung gemäß einem der Patentansprüche 27 bis 31, dadurch gekennzeichnet, dass sie eines der folgenden Guanidine



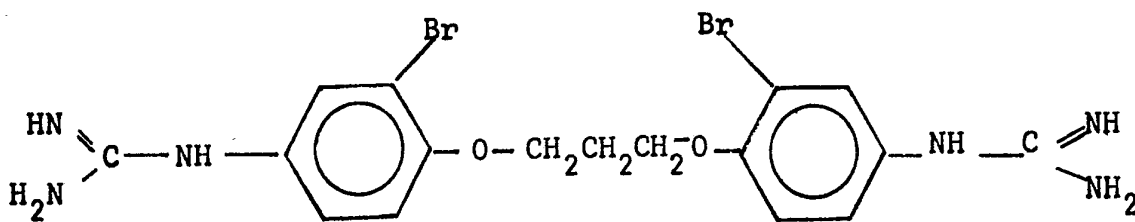
Äthyl-p-guanidinobenzoat,



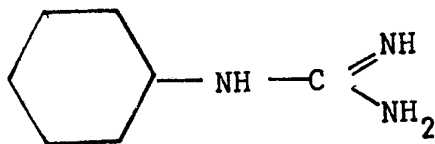
p-Nitrophenyl-p'-guanidinobenzoat,



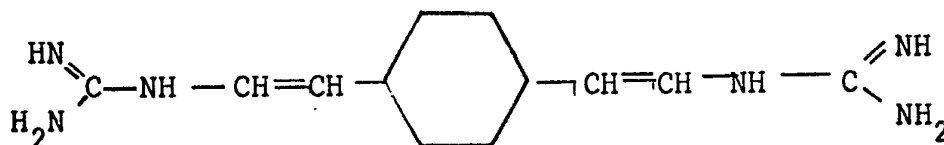
p-Guanidinophenyl-p'-guanidinobenzoat,



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



Guanidinocyclohexan,



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

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

33. Intrauterinvorrichtung gemäss einem der Patentansprüche 25 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament ein Guanidin enthält und dass es in einer weichen Hydrogelbeschichtung auf einem ersten Teil der äusseren Oberfläche des Grundkörpers enthalten ist, wobei das Medikament in Form eines biologisch abbaubaren vernetzten Polymeren oder biologisch abbaubaren Copolymeren kovalent an den Grundkörper gebunden ist.

34. Intrauterinvorrichtung gemäss Patentanspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament

- 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 enthält.

Die vorliegende Erfindung betrifft mit Medikamenten versehene Intrauterinvorrichtungen (Intrauterinpressare) und insbesondere verbesserte Intrauterinpressare, welche eine empfängnisverhütende, antifibrinolytische und antiproteolytische Wirksamkeit zeigen, wenn sie in den Uterus eingeführt werden.

Es sind 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. Vorrichtungen 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 Medikamenten 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 Extrauterin gravidität, 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 Fruchtbarkeithemmender 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, Medikamente 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 jedoch noch nicht ausdrücklich erkannt, dass ihre antifibrinolytische Wirkung im Uterus die Metrorrhagie und Menorrhagie erleichtert. 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.

Darüber hinaus tritt bei vielen bisher bekannten Intrauterinpressaren deren Ausstossung manchmal relativ häufig auf. Derartige unerwünschte Ausstossungen sind weitere Nachteile bei den bisher bekannten Intrauterinpressaren.

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 Zusammen-

hang mit der Benützung der Intrauterinvorrichtung, wie auch eine Verminderung der Tendenz von der Ausstossung.

Dementsprechend ist es ein Ziel der vorliegenden Erfindung, verbesserte Intrauterinvorrichtungen (Intrauterinpressare) zur Verfügung zu stellen.

Es ist ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung, verbesserte Medikament enthaltende Intrauterinpressare zur Verfügung zu stellen und zwar desjenigen Typs, bei welchem die empfängnisverhütende Wirkung des Intrauterinpressars verstärkt wird.

Überraschenderweise zeigte es sich, dass die angestrebten Ziele durch eine Medikament enthaltende Intrauterinvorrichtung erreicht werden können, die mindestens ein Medikament mit einer festgesetzten Geschwindigkeit freisetzt, wobei das Medikament mindestens einen Wirkstoff mit antiproteolytischer Wirkung enthält.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher eine Medikament enthaltende Intrauterinvorrichtung derjenigen Art, die in den Uterus einführbar und dort während vorher bestimmter Zeiträume belassen wird, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie einen in den Uterus einführbaren Grundkörper aufweist, der mindestens ein Medikament mit einer festgesetzten Geschwindigkeit freisetzt, wobei das Medikament einen Wirkstoff mit antiproteolytischer Wirkung enthält.

Speziell bevorzugt sind solche Medikament enthaltende Intrauterinvorrichtungen, in welchen das Medikament ferner auch eine antifibrinolytische Wirkung aufweist. Gegebenenfalls kann das in der Intrauterinvorrichtung enthaltene Medikament auch eine reversible empfängnisverhütende Wirkung besitzen.

Bei der Verwendung der erfindungsgemässen Medikamente enthaltenden Intrauterinpressare können Metrorrhagien und Menorrhagien vermindert werden.

Bei den erfindungsgemässen Medikament enthaltenden Intrauterinpressaren ist durch die Anwesenheit eines Medikamentes mit antiproteolytischer Wirkung die Gefahr einer Ausstossung minimalisiert. Ferner können bei der Verwendung Schmerzen und Krämpfe vermindert werden, welche ansonsten relativ häufig bei der Anwendung von Intrauterinpressaren auftreten können.

Bevorzugte erfindungsgemässe Intrauterinvorrichtungen enthalten als Medikament ein Amidin und/oder ein Guanidin.

Als Beispiele für Amidine, die in den erfindungsgemässen Intrauterinvorrichtungen als Medikament enthalten sein können, seien aromatische Monoamidine, aromatische Diamidine, nicht-aromatische Diamidine oder Mischungen aus zwei oder mehreren derartigen Amidinen genannt.

Die antiproteolytische Wirkung und insbesondere die antifibrinolytische Wirkung von aromatischen Monoamidinen, aromatischen Diamidinen oder nicht-aromatischen Diamidinen kann nämlich eine Verminderung der Blutungen ausserhalb der Monatsregel bewirken und verlängerte Monatsregelblutungen vermindern 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 können 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.

Gemäss einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird ein in den Uterus einführbarer Grundkörper zur Verfügung gestellt. Der Grundkörper kann irgendeine erwünschte Form oder Konfiguration eines Intrauterinpressars aufweisen, wie z.B. derartige Formen, wie sie bisher benutzt wurden, oder irgendeine andere erwünschte Konfiguration. Es wird auch ein Medikament zusammen mit dem Grundkörper zur Verfügung gestellt, und zwar in der Weise, dass seine Abgabegeschwindigkeit während einer längeren Zeitspanne innerhalb vorbestimmter Grenzen eingeregelt werden kann und wobei dieses Medikament vorzugsweise eine oder mehrere Substanzen der folgenden Substanzklassen enthält: aromatische Monoamidine, aromatische Diamidine und nicht-aromatische Diamidine, sowie aromatische Monoguanidine, aromatische Diguanidine, nicht-aromatische Monoguanidine und nicht-aromatische Diguanidine, sowie Mischungen der obigen Substanzen.

Unter dem Ausdruck Medikament, wie es hier verwendet wird, wird vorzugsweise entweder eine einzige oder eine Mischung von mehreren der oben erwähnten Substanzen aus den Klassen der Amidine, bzw. Guanidine verstanden.

Der Grundkörper des Intrauterinpressars ist üblicherweise eine Polymermatrix, die in der Regel eine der oben erwähnten Formen, bzw. Konfigurationsformen aufweist, wie z.B. Formkörper aus Polyäthylen, und das Medikament kann in Form einer einfachen Mischung mit der Polymermatrix angewandt werden. Die Form, die Beladung und andere Charakteristika, wie z.B. die Hydrophobizität der Medikamentenmoleküle wie auch die Charakteristika der Polymermatrix des Grundkörpers können derartig eingestellt werden, um die Abgabegeschwindigkeit des Medikamentes aus der Vorrichtung einzuregulieren, wenn diese in den Uterus eingebracht wird, um eine erwünschte Abgaberate des Medikamentes über einen vorbestimmten Zeitraum zu gewährleisten, indem man übliche Verfahrensweisen anwendet.

Bei einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das Medikament zusammen mit einem biologisch ab-

baubaren Polymer oder Copolymer, beispielsweise einem anderen Amidin oder Guanidin oder Epsilonaminocaprinsäure zur Verfügung gestellt und man vermischt es mit der als Träger dienenden Polymermatrix des Grundkörpers.

Bei einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann das Medikament in Form eines biologisch abbaubaren Polymeren oder Copolymeren zur Verfügung gestellt werden und kovalent oder nicht kovalent an die Polymermatrix der Vorrichtung gebunden sein und zwar entweder im Inneren oder auf der Oberfläche der Polymermatrix des Grundkörpers.

Darüber hinaus können in anderen Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung die oben erwähnten Ausführungsformen mit einer Oberflächenbeschichtung auf dem Grundkörper kombiniert werden, wobei diese Oberflächenbeschichtung z.B. aus einem biologisch abbaubaren vernetzten Polymeren oder Copolymeren des Medikamentes besteht, welches kovalent an der Oberfläche gebunden ist. Derartige Ausführungsformen können eine weiche Hydrogelbeschichtung zur Verfügung stellen, welche die Verträglichkeit gegenüber den Wänden des Uterus erhöhen und dadurch das Zurückhalten des mit Medikamenten versehenen Intrauterinpressars im Uterus während einer Zeitspanne bald nach Einführung erhöhen. Es hat sich herausgestellt, dass die unerwünschte Ausstossung oftmals während dieser Zeitspanne auftritt.

Bei einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, welche mit irgendwelchen bisher genannten Ausführungsformen kombiniert werden kann, wird eine Beschichtung eines Teiles oder der gesamten Oberfläche des Grundkörpers zur Verfügung gestellt. Die Beschichtung kann kovalent an die Oberfläche des Grundkörpers gebunden sein und besteht z.B. aus einem nicht-biologisch abbaubaren Monomeren, Dimeren oder Oligomeren oder vernetztem Polymeren des Medikamentes. Eine derartige Ausführungsform stellt einen verlängerten Oberflächeneffekt zur Verfügung um die nachteiligen Effekte auf die Uteruswand zu vermindern und um gleichzeitig eine erwünschte verlängerte Abgabedauer des Medikamentes vom Grundkörper zu gewährleisten. Blutungen des Endometriums in Kontakt mit dem Intrauterinpressar treten an der Oberfläche des Endometriums auf. Die Verhinderung der Plasminogenaktivierung und des Plasmins durch Feststoffenzyminhibitoren, wie derartige an die Oberfläche gebundene Medikamente, die in diesem Absatz beschrieben wird, trägt dauernd während der Zeitspanne der Benutzung des Intrauterinpressars auf und kann dementsprechend zu einer Verminderung der Blutungen an der Grenzfläche zwischen Endometrium und Intrauterinpressar führen.

In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann die Oberfläche des Grundkörpers irgendeiner der oben angeführten Ausführungsformen teilweise mit metallischem Kupfer beschichtet werden, um eine zusätzliche empfängnisverhütende Wirkung der Vorrichtung zu gewährleisten.

Die Medikamente können entweder in ihrer freien Form oder in Form von Estern, wie z.B. 2-Hydroxyäthansulfonsäureester oder in Form bestimmter Salze, wie z.B. der Hydrochloride oder Phosphate angewandt werden, und zwar abhängig vom Grad der erwünschten Löslichkeit in der Uterusflüssigkeit zur Einregulierung der Abgabegeschwindigkeit und der Aufnahme- geschwindigkeit des Medikamentes durch das Gewebe, wie auch zur Verbesserung der Wirksamkeit bei der jeweils angewandten Verbindung, bzw. Verbindungen.

In denjenigen Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung, bei welchen ein Medikament als Beschichtung auf der Oberfläche des Intrauterinpressars zur Verfügung gestellt wird, kann der Grundkörper des Intrauterinpressars ebenso ein Medikament gemäss der vorliegenden Erfindung enthalten, das mit dem Grundmaterial vermischt ist oder das Medikament kann ausschliesslich nur in der Beschichtung zur Verfügung gestellt werden. In denjenigen Ausführungsformen, bei welchen ein

Medikament als Beschichtung auf der Oberfläche des Intrauterinpessars zur Verfügung gestellt wird und ein Medikament ebenso im Grundkörper enthalten ist, kann das Medikament der Beschichtung das gleiche sein, wie das Medikament des Grundkörpers oder die beiden Medikamente können sich voneinander unterscheiden.

Die Erfindung sei nun anhand der Zeichnungen näher erläutert:

Die oben erwähnten und anderen Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung können vollständiger verstanden werden, indem man sich anhand der beiliegenden Zeichnung näher orientiert, wobei ähnliche Bezugszeichen sich durchwegs auf ähnliche Elemente beziehen und wobei in der Zeichnung:

Fig. 1 eine Ausführungsform einer Intrauterinvorrichtung darstellt, welche zur Ausführung der vorliegenden Erfindung geeignet ist.

Fig. 2 veranschaulicht eine andere Ausführungsform einer Intrauterinvorrichtung zur Ausführung der vorliegenden Erfindung.

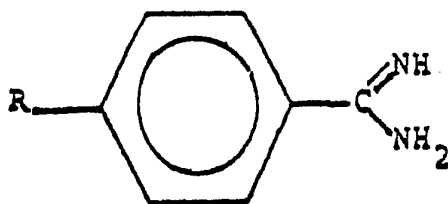
Fig. 3 veranschaulicht eine weitere Ausführungsform eines Intrauterinpessars zur Ausführung der vorliegenden Erfindung.

Fig. 4 veranschaulicht eine weitere Ausführungsform eines Intrauterinpessars zur Ausführung der vorliegenden Erfindung und

Fig. 5 veranschaulicht schliesslich noch eine Ausführungsform eines Intrauterinpessars zur Ausführung der vorliegenden Erfindung.

Wie bereits weiter oben festgehalten, betrifft die vorliegende Erfindung ein mit Medikamenten versehenes Intrauterinpessar, bei welchem zusammen mit dem Grundkörper der Intrauterinvorrichtung ein ausgewähltes Medikament zur Verfügung gestellt wird. Unter dem Begriff «Medikament», wie er hier in der Beschreibung wie auch in den Patentansprüchen verwendet wird, bezeichnet dieser einzelne Verbindungen oder Mischungen von mehreren Verbindungen, welche in der vorliegenden Erfindung bevorzugt Amidine und insbesondere aromatische Monoamidine, aromatische Diamidine und nicht-aromatische Diamidine, bzw. Guanidine und insbesondere die aromatischen Monoguanidine, die aromatischen Diguanidine und nicht-aromatischen Monoguanidine, sowie die nicht-aromatischen Diguanidine sind.

Die aromatischen Amidine können aromatische Monoamidine der allgemeinen Formel VI

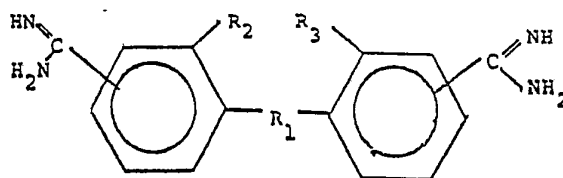


sein, wobei in dieser Formel

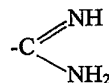
R einen aliphatischen Rest, beispielsweise eine Kohlenwasserstoffkette, einen zykoaliphatischen Rest, oder eine aromatische Gruppe bedeutet und dieser Rest R gegebenenfalls weitere Substituenten tragen kann.

Wenn in der vorliegenden Beschreibung von Kohlenwasserstoffketten oder aliphatischen Kohlenwasserstoffketten, die gegebenenfalls Substituenten tragen, gesprochen wird, dann fallen darunter auch solche Kohlenwasserstoffketten, die nur ein einziges Kohlenstoffatom aufweisen, also beispielsweise eine CH_2 -Gruppe.

Die erfindungsgemässe Intrauterinvorrichtung kann als Medikament auch ein aromatisches Diamidin der Formel I



enthalten, wobei jede Amidgruppe



bezüglich der Gruppe R_1 in Meta- oder Parastellung angeordnet sein kann und wobei der Rest

R_1 ein organischer Rest ist, der über eine Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung, eine Ätherbindung oder eine Esterbindung an den Benzolring gebunden ist und wobei dieser Rest R_1 vorzugsweise eine Kohlenwasserstoffkette ist und die Reste R_2 und R_3 Wasserstoffatome oder Substituenten bedeuten, beispielsweise Chloratome, Bromatome, Jodatome, Hydroxylgruppen oder Alkylgruppen und das Symbol



den Benzolring bedeutet.

In der folgenden Tabelle I sind die bevorzugt 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
Diiodhexamidin	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	

Tabelle I (Fortsetzung)

Aromatische Diamidine

Name des Medikamentes	R ₁ Kohlenstoffkette	R ₂	R ₃	relative Wirksamkeit
Monobromhexamidin	C ₆ H ₁₂	Br	H	
Monobromheptamidin	C ₇ H ₁₄	Br	H	
Monobromoctamidin	C ₈ H ₁₆	Br	H	
Monobromnonamidin	C ₉ H ₁₈	Br	H	
Monoiodpropamidin	C ₃ H ₆	I	H	
Monoiodbutamidin	C ₄ H ₈	I	H	
Monoiodpentamidin	C ₅ H ₁₀	I	H	
Monoiodhexamidin	C ₆ H ₁₂	I	H	
Monoiodheptamidin	C ₇ H ₁₄	I	H	
Monoiodoctamidin	C ₈ H ₁₆	I	H	
Monoiodnonamidin	C ₉ H ₁₈	I	H	
Dichlorpropamidin	C ₃ H ₆	Cl	Cl	
Dichlorbutamidin	C ₄ H ₈	Cl	Cl	
Dichlorpentamidin	C ₅ H ₁₀	Cl	Cl	
Dichlorhexamidin	C ₆ H ₁₂	Cl	Cl	
Dichlorheptamidin	C ₇ H ₁₄	Cl	Cl	
Dichloroctamidin	C ₈ H ₁₆	Cl	Cl	
Dichlornonamidin	C ₉ H ₁₉	Cl	Cl	
Dibrompropamidin (schon erwähnt)	C ₃ H ₆	Br	Br	
Dibrombutamidin	C ₄ H ₈	Br	Br	
Dibrompentamidin	C ₅ H ₁₀	Br	Br	
Dibromhexamidin	C ₆ H ₁₂	Br	Br	
Dibromheptamidin	C ₇ H ₁₄	Br	Br	
Dibromoctamidin	C ₈ H ₁₆	Br	Br	
Dibromnonamidin	C ₉ H ₁₈	Br	Br	
Diiodpropamidin	C ₃ H ₆	I	I	
Diiodbutamidin	C ₄ H ₈	I	I	
Diiodpentamidin	C ₅ H ₁₀	I	I	
Diiodhexamidin	C ₆ H ₁₂	I	I	
Diiodheptamidin	C ₇ H ₁₄	I	I	
Diiodoctamidin	C ₈ H ₁₆	I	I	
Diiodnonamidin	C ₉ H ₁₈	I	I	
Monochlormonobrompropamidin	C ₃ H ₆	Cl	Br	
Monochlormonobrombutamidin	C ₄ H ₈	Cl	Br	
Monochlormonobrompentamidin	C ₅ H ₁₀	Cl	Br	
Monochlormonobromhexamidin	C ₆ H ₁₂	Cl	Br	
Monochlormonobromheptamidin	C ₇ H ₁₄	Cl	Br	
Monochlormonobromoctamidin	C ₈ H ₁₆	Cl	Br	
Monochlormonobromnonamidin	C ₉ H ₁₈	Cl	Br	
Monochlormonoiodpropamidin	C ₃ H ₆	Cl	I	
Monochlormonoiodbutamidin	C ₄ H ₈	Cl	I	

Tabelle I (Fortsetzung)

Aromatische Diamidine

Name des Medikamentes	R ₁ Kohlenstoffkette	R ₂	R ₃	relative Wirksamkeit
Monochlormonoiodpentamidin	C ₅ H ₁₀	Cl	I	5
Monochlormonoiodhexamidin	C ₆ H ₁₂	Cl	I	10
Monochlormonoiodheptamidin	C ₇ H ₁₄	Cl	I	
Monochlormonoiodoctamidin	C ₈ H ₁₆	Cl	I	15
Monochlormonoiodnonamidin	C ₉ H ₁₈	Cl	I	
Monobrommonoiodpropamidin	C ₃ H ₆	Br	I	20
Monobrommonoiodbutamidin	C ₄ H ₈	Br	I	
Monobrommonoiodpentamidin	C ₅ H ₁₀	Br	I	
Monobrommonoiodhexamidin	C ₆ H ₁₂	Br	I	25
Monobrommonoiodheptamidin	C ₇ H ₁₄	Br	I	
Monobrommonoiodoctamidin	C ₈ H ₁₆	Br	I	30
Monobrommonoiodnonamidin	C ₉ H ₁₈	Br	I	

35 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 ange-
40 wandt werden.

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

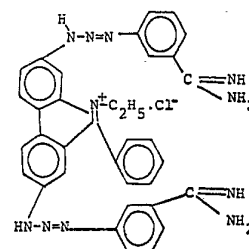
45

Medikament

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

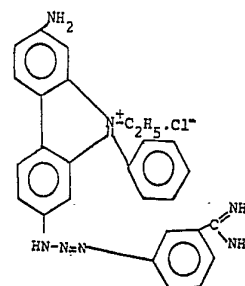
55

spezielle Formel

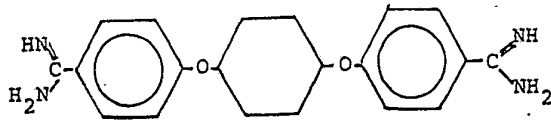


60 8-(m-Amidinophenyldiazoamino)-3-amino-5-äthyl-6-phenylphenanthridinium-chlorid (aromatisches Monoamidin)

65



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

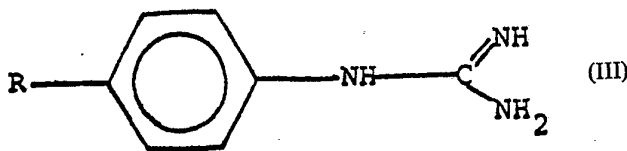


1,4-Di (2-amidinovinyl)-
-cyclohexan
(nicht-aromatisches
Diamidin)



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 Medikaments, 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. Die aromatischen Guanidine können aromatische Monodiguanidine der allgemeinen Formel



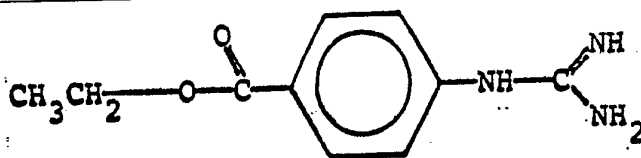
sein, wobei in dieser Formel III R

- eine gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffkette,
- eine aromatische Gruppe, die gegebenenfalls mindestens einen Substituenten aufweist,
- eine zyklische nicht-aromatische Gruppe, die gegebenenfalls mindestens einen Substituenten aufweist oder
- eine Kombination aus zwei oder mehr dieser unter a), b) und c) genannten Gruppierungen ist und das Symbol

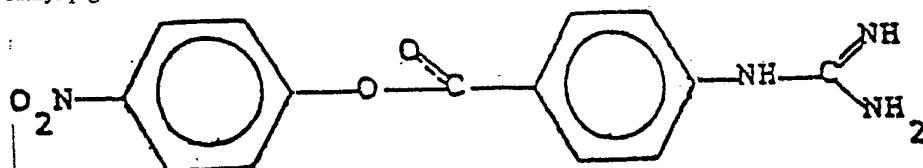


einen Benzolring bedeutet.

Als Beispiel für derartige Gruppen R seien Kohlenwasserstoffketten, die als Substituenten Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthaltende Gruppen aufweisen, gegebenenfalls sub-



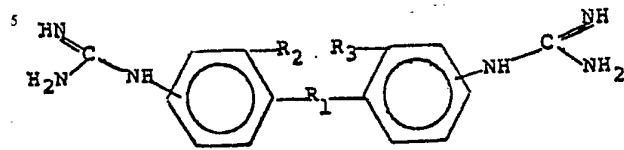
Äthyl-p-guanidinobenzoat und



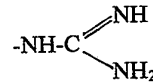
p-Nitrophenyl-p'-guanidinobenzoat
(üblich als NPGb bezeichnet).

stituierte Benzolringe und gegebenenfalls substituierte Cyclohexanringe genannt.

Als Beispiele für aromatische Guanidine seien solche der allgemeinen Formel IV



genannt, worin jede der beiden Guanidingruppen der Formel

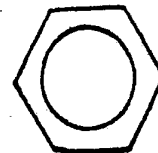


sich entweder in der Metastellung oder der Parastellung zu dem Rest R₁ befindet und in welcher R₁ aus der folgenden Klasse von Gruppierungen ausgewählt ist:

- Kohlenwasserstoffketten, die gegebenenfalls mindestens eine an den Benzolring gebundene Ätherbindung oder Esterbindung aufweisen oder

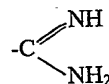
- eine die beiden Benzolkern verbindende Ätherbindung oder Esterbindung und

- R₂ und R₃ Wasserstoffatome oder Substituenten, beispielsweise Chloratome, Bromatome, Jodatome, Hydroxylgruppen oder Alkylgruppen bedeuten und das Symbol

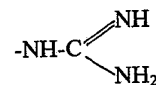


für einen Benzolkern steht.

- Es sei darauf hingewiesen, dass spezielle Beispiele für entsprechende aromatische Diguanidine Verbindungen sind, die analog aufgebaut sind, wie die Beispiele für aromatische Diamidine, die in der vorangegangenen Tabelle I angeführt wurden. Dabei weisen natürlich die entsprechenden Diguanidine statt der Amidgruppen der Formel



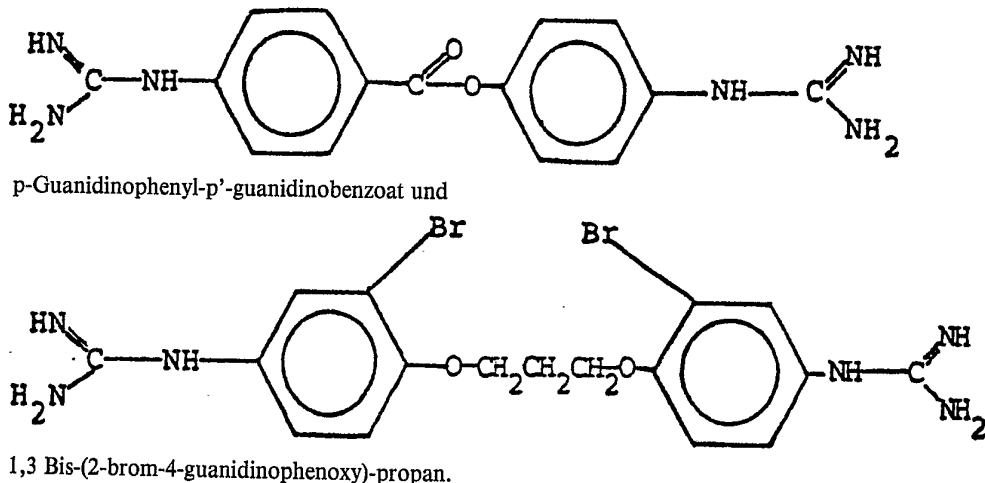
- entsprechende Guanidingruppen der Formel



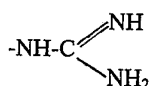
auf.

Zwei Beispiele für aromatische Monoguanidine sind die folgenden:

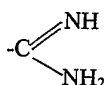
Zwei Beispiele für aromatische Diguanidine sind die folgenden:



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:

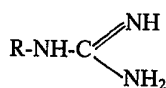


an den beiden Kettenenden des Moleküls anstelle der beiden Amidgruppen:



eingeführt.

Diesem Diguanidin 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. Die nicht-aromatischen Guanidine können nicht-aromatische Monoguanidine der allgemeinen Formel



(V)

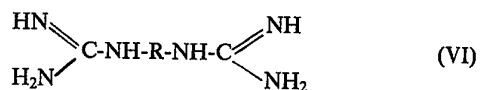
sein, wobei R aus der folgenden Klasse von Gruppen ausgewählt ist:

- eine gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffkette,
- eine gegebenenfalls substituierte zyklische, nicht-aromatische Gruppe oder

- eine Kombination aus mindestens zwei der unter a) und b) angegebenen Bedeutungen.

Als spezielle Beispiele für Reste R seien Kohlenwasserstoffketten genannt, die gegebenenfalls Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthaltende Substituenten aufweisen und ferner gegebenenfalls substituierte Cyclohexanringe.

Bevorzugte nicht-aromatische Diguanidine, die in den erfindungsgemässen Intrauterinpressaren als Medikament enthalten sein können, sind solche der folgenden Formel VI

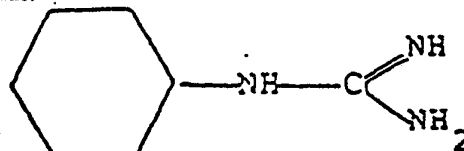


in welcher R aus der folgenden Klasse von Gruppierungen ausgewählt ist:

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

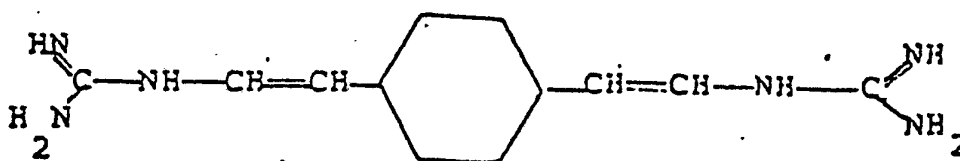
Als spezielle Beispiele für Reste R seien Kohlenwasserstoffketten genannt, die als Substituenten Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthaltende Gruppierungen aufweisen und ferner gegebenenfalls substituierte Cyclohexanringe.

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



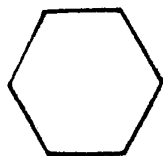
Guanidinocyclohexan.

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



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

In den obigen Formeln bedeutet



einen Cyclohexanring.

In der folgenden Tabelle II sind insbesondere nützlich aromatische Diguanidine 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 Diguanidine

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

Tabelle II (Fortsetzung)

Aromatische Diguanidine

Name des Medikamentes	Kohlenstoffkette R ₁	R ₂	R ₃
Dichlorpropguanidin	C ₃ H ₆	Cl	Cl
Dichlorbutguanidin	C ₄ H ₈	Cl	Cl
¹⁰ 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
¹⁵ Dichlornonguanidin	C ₉ H ₁₉	Cl	Cl
Dibrompropguanidin (bereits erwähnt)	C ₃ H ₆	Br	Br
Dibrombutguanidin	C ₄ H ₈	Br	Br
²⁰ 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
²⁵ 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
³⁰ 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
³⁵ Monochlormonobrompropguanidin	C ₃ H ₆	Cl	Br
Monochlormonobrombutguanidin	C ₄ H ₈	Cl	Br
Monochlormonobrompentguanidin	C ₅ H ₁₀	Cl	Br
⁴⁰ Monochlormonobromhexguanidin	C ₆ H ₁₂	Cl	Br
Monochlormonobromheptguanidin	C ₇ H ₁₄	Cl	Br
⁴⁵ Monochlormonobromoctguanidin	C ₈ H ₁₆	Cl	Br
Monochlormonobromnonguanidin	C ₉ H ₁₈	Cl	Br
⁵⁰ Monochlormonoiodpropguanidin	C ₃ H ₆	Cl	I
Monochlormonoiodbutguanidin	C ₄ H ₈	Cl	I
Monochlormonoiodpentguanidin	C ₅ H ₁₀	Cl	I
⁵⁵ Monochlormonoiodhexguanidin	C ₆ H ₁₂	Cl	I
Monochlormonoiodheptguanidin	C ₇ H ₁₄	Cl	I
⁶⁰ Monochlormonoiodoctguanidin	C ₈ H ₁₆	Cl	I
Monochlormonoiodnonguanidin	C ₉ H ₁₈	Cl	I
⁶⁵ Monobrommonoiodpropguanidin	C ₃ H ₆	Br	I

Tabelle II (Fortsetzung)

Aromatische Diguandine

Name des Medikamentes	Kohlenstoffkette R_1	R_2	R_3
Monobrommoniod-butguanidin	C_4H_8	Br	I
Monobrommoniod-pentguanidin	C_5H_{10}	Br	I
Monobrommoniod-hexguanidin	C_6H_{12}	Br	I
Monobrommoniod-heptguanidin	C_7H_{14}	Br	I
Monobrommoniod-octguanidin	C_8H_{16}	Br	I
Monobrommoniod-nonguanidin	C_9H_{18}	Br	I

Die aromatischen Diguandine, 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 Diguandine, aromatische Monoguanidine, nicht-aromatische Monoguanidine und nicht-aromatische Diguandine 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.

In der Zeichnung sind in den Figuren 1 bis 5 verschiedene gut bekannte Formen von Intrauterinvorrichtungen dargestellt, welche bisher angewandt wurden. Gemäss der vorliegenden Erfindung können viele der Formen, die in den Figuren 1 bis 5 dargestellt sind, wie auch irgendwelche anderen geometrischen Konfigurationen von Intrauterinvorrichtungen bei der Ausführung der vorliegenden Erfindung angewandt werden.

In den Intrauterinpressaren, die in den Figuren 1 bis 5 dargestellt sind, wie auch bei anderen Konfigurationen, weisen die Intrauterinpressare im allgemeinen einen Grundkörper 8 aus einer Polymermatrix auf, welcher einen relativ dicken Teil 10 aufweist, und gegebenenfalls je nachdem wie dies erwünscht ist, mit einem oder mehreren oder gar keinen dünnen Blättern 12 ausgerüstet sein kann. Gemäss einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann das Medikament, wie bereits weiter oben festgestellt, aus einem oder mehreren der oben definierten Medikamenten bestehen, und mit der Polymermatrix des Grundkörpers 8 in einem vorbestimmten Verhältnis vermischt werden, und zwar abhängig von der erwünschten Konzentration des Medikamentes innerhalb des Uterus. Das Polymer des Grundkörpers 8 kann beispielsweise erstens ein Polyäthylen niederer Dichte oder zweitens ein Polyäthylvinylacetat sein.

Das Verhältnis kann beispielsweise im Bereich von etwa 10 bis 50 Gew.-% des Grundkörpers 8 ausmachen und zwar abhängig von der Wirksamkeit des Medikamentes und der jeweiligen Polymermatrix des Grundkörpers 8. Zusätzlich kann die Form, Beladung und andere Charakteristika des Medikamentenmoleküls, wie z.B. seine Hydrophobizität, wie auch ähnliche Charakteristika der Polymermatrix variiert werden, wodurch man in der Lage ist, die erwünschten jeweiligen Abgabegeschwindigkeiten des Medikamentes aus dem Grundkörper 8 zu erreichen, wenn dieser in den Uterus eingeführt wird.

In einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann das Medikament in Form eines biologisch abbaubaren Polymeren oder Copolymeren angewandt werden und dieses kann mit der tragenden Polymermatrix des Grundkörpers 8 vermischt werden, unter Anwendung der gleichen Auswahlen und Charakteristika, wie oben definiert.

In einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das Medikament in Form eines biologisch abbaubaren Polymer oder Copolymer angewandt und es wird kovalent an die Polymermatrix des Grundkörpers 8 und zwar innerhalb dieses Grundkörpers 8, wie auch auf dessen Oberfläche gebunden.

Irgendeine der oben beschriebenen Ausführungsformen kann zusätzlich gemäss einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung eine biologisch abbaubare vernetzte Polymer- oder Copolymerbeschichtung mit dem Medikament, welches kovalent an die Oberfläche der Polymermatrix des Grundkörpers 8 gebunden ist, aufweisen, um eine weiche Hydrogelbeschichtung darauf zu erreichen. Eine derartige Beschichtung ist insbesondere wirksam zur Unterstützung der Zurückhaltung des Intrauterinpressars im Uterus während einer Zeitspanne bald nach dessen Einführung. Die Beschichtung kann auf einem Teil oder auf der gesamten Oberfläche des Grundkörpers 8 angebracht werden.

In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das Medikament in einem nicht-biologisch abbaubaren Monomer, Dimer oder Oligomer oder einem vernetzten Polymer auf der äusseren Oberfläche der Polymermatrix des Grundkörpers 8 zur Verfügung gestellt. Diese Beschichtung kann durch kovalente oder andere chemische Bindung zwischen den Medikamentenmolekülen und der Oberfläche des Grundkörpers aus Polymermatrix gebunden werden. Da das Bluten des Endometriums (Gebärmutter-schleimhaut) an der Grenzfläche zwischen Endometrium und Intrauterinpressar auftritt, kann die Feststoffenzyminhibition, welche durch das Medikament an der Kontaktstelle zwischen Endometrium und der Intrauterin- vorrichtung zur Verfügung gestellt wird, die Blutungen vermindern, welche im Zusammenhang mit der Anwendung des Intrauterinpressars auftreten. Zusätzlich wird dadurch die vorbestimmte Abgabegeschwindigkeit des Medikamentes aus dem Grundkörper 8 erreicht.

Weiterhin ist es möglich, da sich eine Kupferabgabe als ebenso empfängnisverhütend bei Intrauterinpressaren herausgestellt hat, einen Teil oder gegebenenfalls die gesamte Oberfläche des Grundkörpers 8 mit einer Beschichtung aus metallischem Kupfer, wie z.B. Draht, Plattierung und ähnlichem zu versehen. Jedoch sollte selbstverständlich eine derartige Beschichtung mit metallischem Kupfer den Grundkörper 8 nicht vollständig bedecken, weil dies die Abgabe des Medikamentes verhindern würde.

Es hat sich herausgestellt, dass die in der erfindungsgemässen Intrauterinvorrichtung verwendeten Medikamente überraschenderweise ebenso einen empfängnisverhütenden Effekt zur Verfügung stellen, und insbesondere die aromatischen Diguandine und Diamidine, während bisher von den aromatischen Diamidinen nur bekannt war, dass sie eine Wirkung gegen Protozoen, Bakterien und fungizide Wirkungen aufweisen. 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 antiproteolytischen 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 erreichen, hängt selbstverständlich von dem jeweiligen Medikament oder der ausgewählten Kombination von Medikamenten ab. Beispielsweise, im Falle 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, kann eine wirksame Lebensdauer von beispielsweise mindestens 1 bis 3 Jahren bei derartigen mit Medikamenten versehenen Vorrichtungen erreicht werden.

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 mit Medikamenten versehenen Intrauterinpressar im Falle 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 Medikamenten für Intrauterinvorrichtungen gemäss der vorliegenden Erfindung folgt und im Zusammenhang mit bekannten Prinzipien kann der Fachmann durchaus die erwünschten Abgabegeschwindigkeiten festlegen, um grösstmögliche Wirksamkeit zu erreichen.

Bei denjenigen Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung, bei welchen ein Medikament als Beschichtung auf der Oberfläche eines Intrauterinpressars zur Verfügung gestellt wird, kann der Grundkörper in erfindungsgemässer Weise ebenso das Medikament enthalten und zwar durch Mischung mit dem Grundkörper oder das Medikament kann nur als Beschichtung vorliegen. Bei denjenigen Ausführungsformen, bei welchen ein Medikament als Beschichtung auf der Oberfläche eines Intrauterinpressars zur Verfügung gestellt wird, und ein Medikament ebenso sich im Grundkörper befindet, kann das Medikament der Beschichtung das gleiche sein, wie das Medikament im Grundkörper oder die beiden Medikamente können voneinander verschieden sein.

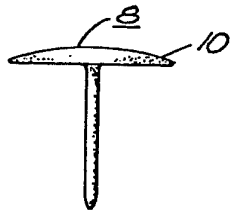


FIG. 1

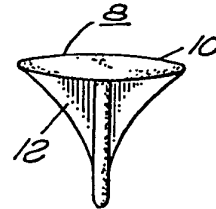


FIG. 2

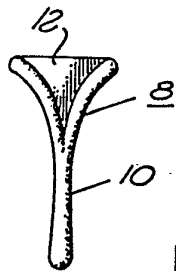


FIG. 3

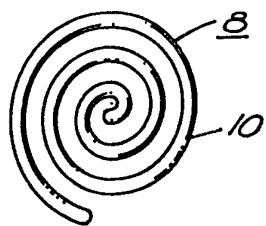


FIG. 4

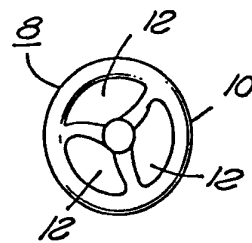


FIG. 5