



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪ **645 022**

⑳ Gesuchsnummer: 13146/78

⑦③ Inhaber:
Prof. Dr. P. W. Lücker, Bobenheim am Berg (DE)
Dr. Nikolaus Wetzelsberger, Ludwigshafen a.Rh.
(DE)

㉒ Anmeldungsdatum: 22.12.1978

⑦② Erfinder:
02 Erfinder haben auf Nennung verzichtet

㉔ Patent erteilt: 14.09.1984

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 14.09.1984

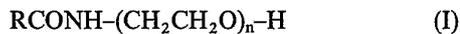
⑦④ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ **Kontrazeptivum zur lokalen Applikation.**

⑤⑦ Das Kontrazeptivum zur lokalen Applikation besteht aus einem spermiziden Wirkstoff der Formel $RCONH-(CH_2CH_2O)_n-H$, worin R einen C_5-C_{30} -Alkyl- oder -Alkenylrest bedeutet und n den Wert 3 bis 50 hat, einem Weinsäure/Natriumhydrogencarbonat-Gemisch als Schaumgenerator und einem bei Körpertemperatur schmelzenden Polyäthylenglykol oder Polyäthylenglykolgemisch.

PATENTANSPRÜCHE

1. Kontrazeptivum zur lokalen Applikation auf der Basis eines spermiziden Wirkstoffes, eines bei Wasseraufnahme Kohlendioxyd entwickelnden Stoffgemisches und einer bei Körpertemperatur schmelzenden, wasserlöslichen Grundlage, dadurch gekennzeichnet, dass es aus einem N-(Hydroxyäthyl-polyoxyäthyl)-carbonsäureamid der Formel:



in welcher R einen Alkyl- oder Alkenylrest mit 5 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeutet und n einen Wert von 3 bis 50 hat, einem Gemisch von Natriumhydrogencarbonat und Weinsäure und einem bei Körpertemperatur schmelzenden Polyäthylenglykol oder Gemisch von Polyäthylenglykolen besteht.

2. Kontrazeptivum nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Formel I R einen Alkyl- oder Alkenylrest mit 11 bis 19 Kohlenstoffatomen bedeutet.

3. Kontrazeptivum nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass in Formel I n einen Mittelwert von 4 bis 12 hat.

4. Kontrazeptivum nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass in Formel I die Gruppe RCO- den Lauryl-, Myristyl-, Palmityl-, Stearyl-, Arachinyl- oder Oleylrest oder ein Gemisch zweier oder mehrerer derselben bedeutet.

5. Kontrazeptivum nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass in Formel I die RCO-Gruppe dem Carbonsäuregemisch des sauren Hydrolysates von Kokosnussöl entspricht und n einen Mittelwert von 6 hat.

6. Kontrazeptivum nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass in Formel I die RCO-Gruppe den Oleylrest bedeutet und n einen Mittelwert von 8 hat.

7. Kontrazeptivum nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das N-(Hydroxyäthyl-polyäthoxy)-carbonsäureamid in einem Gewichtsverhältnis von 2 bis 10%, Natriumhydrogencarbonat und Weinsäure in einem Molverhältnis von 2 zu 1 und einem Gewichtsverhältnis von 8 bis 25% und das Polyäthylenglykol oder Polyäthylenglykolgemisch in einem Gewichtsverhältnis von 65 bis 90% vorliegen.

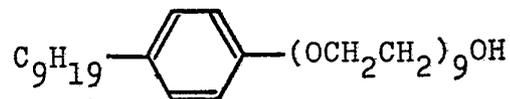
Gegenstand der Erfindung ist ein neues, zur lokalen Applikation bestimmtes Kontrazeptivum auf der Basis eines spermiziden Wirkstoffes, eines bei Wasseraufnahme Kohlendioxyd entwickelnden Stoffgemisch und einer bei Körpertemperatur schmelzenden, wasserlöslichen Grundlage.

Seit etwa 15 Jahren finden sich im Handel oral wirkende Kontrazeptiva der Steroidreihe; sie bestehen meistens aus der Kombination einer gestagen- und einer östrogenwirkenden Verbindung. In bezug auf Sicherheit der Kontrazeption erfüllen diese Präparate den Zweck, schwankt doch ihr Pearlindex je nach Literaturangabe zwischen 0,0 und 2,3 bzw. zwischen 1,6 und 2,1 (J. Brotherton, Sex Hormone Pharmacology, S. 211-212, Academic Press, London 1976). Der Nachteil aller gestagenhaltigen Zubereitungen muss jedoch generell in dem massiven Eingriff in das hormonale System der Frau während einer Zeitspanne von möglicherweise 20 bis 30 Jahren gesehen werden, dessen volle Auswirkungen heute noch nicht überschaubar sind. Ausserdem werden orale Kontrazeptiva nicht von allen Frauen vertragen, da die Gestagenwirkung in manchen Fällen zu einer schwangerschaftsähnlichen Symptomatik führt, welche auch das beige-

gebene Östrogen nicht immer verhindern kann. Es bestehen ferner gewisse Kontraindikationen, u. a. der variköse Symptomenkomplex, eine Phlebitisvorgeschichte, Diabetes und Bluthochdruck. Aus diesen Gründen ist in letzter Zeit eine unverkennbare Abkehr von diesen Präparaten zu beobachten.

Andererseits sind bereits eine Vielzahl lokal anwendbarer Kontrazeptiva vorgeschlagen worden, welche im allgemeinen einen spermiziden Wirkstoff und ein Dispergiermittel enthalten. Unter den Wirkstoffen trifft man Verbindungen der verschiedensten chemischen Strukturen, von den metallorganischen Derivaten (z. B. Phenylquecksilbernitrat und -acetat) über quaternäre Ammoniumsalze (z. B. Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid) bis zu Naturstoffen pflanzlicher Herkunft (z. B. Saponine) und Stoffen von rein synthetischem Muster.

Die neuere und durchschlagende Entwicklung auf diesem Gebiet ist 1951 von F. V. Sander (US-Patent Nr. 2 541 103) eingeleitet worden, welcher durch Verwendung eines Alkylphenoxypolyäthoxyäthanol als Dispergiermittel eine deutliche Steigerung der spermiziden Wirkung erzielen konnte. Von den dort zur Verwendung vorgeschlagenen Verbindungen hat sich in der Folge das p-Nonylphenoxypolyäthoxyäthanol der Formel:



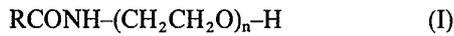
oder Nonoxynol 9 besonders durchgesetzt; es kommt heute, als alleiniger oder in Kombination mit einem anderen spermiziden Wirkstoff, in den meisten im Handel befindlichen lokalen Kontrazeptiva zur Anwendung. Eine bessere, einheitliche Verteilung des Wirkstoffes innerhalb der Scheide schliesslich soll der Zusatz eines einen Schaum erzeugenden Stoffgemisches, beispielsweise Natriumhydrogencarbonat und primäres Natriumphosphat (Brit. Patent Nr. 1 053 615), bewirken. Der Schaum kann gegebenenfalls durch Zuzugabe eines Schaumstabilisators, wie Polyvinylpyrrolidon oder Methylcellulose, oder er soll sogar durch Zugabe von Natriumlaurylsulfat (Deutsches Patent Nr. 2 213 604) über einen längeren Zeitraum erhalten bleiben. Eines der zur Zeit bekanntesten und meistverwendeten lokalen Kontrazeptiva weist die zuletzt erwähnte Ausgestaltung auf.

Dennoch scheint die Entwicklung noch nicht zu einem allseits oder voll befriedigenden Abschluss gekommen zu sein, sei es, dass bei der Anwendung gewisse Nebenerscheinungen, z. B. ein Austreten des Schaumes aus der Scheide, als störend empfunden werden, sei es vor allem, dass bei einigen Präparaten kein klares Bild in bezug auf Sicherheit der Kontrazeption herrscht oder dass sie nicht an jene der oral wirkenden Kontrazeptiva herankommt (H. Schmidt-Mattiesen, Gynäkologie und Geburtshilfe, 2. Auflage, F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York 1975).

Die mit den lokal anwendbaren Kontrazeptiva eingeschlagene Richtung verdiente aber zweifellos eine Fortführung der bisherigen Anstrengungen, weil dadurch im Gegensatz zu den Steroidpräparaten keine systemische Wirkung erzeugt, die Physiologie der Frau also nicht angetastet wird und keine Nebenwirkungen und Spätwirkungen zu erwarten sind und weil andererseits die Anwendung, mindestens bei sensiblen Menschen, als annehmbarer denn jene mechanischer Verhütungsmittel empfunden wird.

So wurde nun ein lokal anwendbares Kontrazeptivum gefunden, welches in bezug auf Bequemlichkeit der Anwendung und Atoxizität den bekanntesten vergleichbaren Präparaten nicht nachsteht, jene aber in bezug auf Sicherheit des herbeigeführten Schutzes deutlich übertreffen dürfte.

Das erfindungsgemässe Kontrazeptivum ist dadurch gekennzeichnet, dass es aus einem N-(Hydroxyäthyl-polyoxyäthyl)-carbonsäureamid der Formel:



in welcher R einen Alkyl- oder Alkenylrest mit 5 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeutet und n einen Wert von 3 bis 50 hat, einem Gemisch von Natriumhydrogencarbonat und Weinsäure und einem bei Körpertemperatur schmelzenden Polyäthylenglykol oder Gemisch von Polyäthylenglykolen besteht.

In der obigen Formel stellt die RCO-Gruppe den Acylrest einer aliphatischen, gesättigten oder ungesättigten Carbonsäure von C₆ bis C₃₁. Beispiele geeigneter Acylreste sind – im unteren Bereich der Definition von R – jene der Capronsäure, Önanthsäure, Caprylsäure, Pelargonsäure, Caprinsäure und Undecylsäure oder der Sorbinsäure, Citronellensäure und Undecylensäure im oberen Bereich, jene der Eikosancarbonsäure, Behensäure, Lignocerinensäure, Cerotinsäure und Melissinsäure oder der Erucasäure, Brassidinsäure und Nervonsäure. Bevorzugt wird die Verwendung eines Carbonsäureamids aus dem mittleren Bereich, d. h. einer Verbindung der obigen Formel, in welcher R einen Alkyl- oder Alkenylrest mit 11 bis 19 Kohlenstoffatomen bedeutet bzw. die RCO-Gruppe dem Acylrest einer aliphatischen Carbonsäure von C₁₂ bis C₂₀ entspricht. Beispiele solcher Acylreste sind jene der Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Margarinsäure, Stearinsäure und Arachinsäure oder der Palmitoleinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure und Eläostearinsäure. Es können auch Gemische zweier oder mehrerer solcher Carbonsäureamide verwendet werden, wie sie durch Herstellung aus verschiedenen Naturprodukten, insbesondere aus Pflanzenölen wie Kokosnussöl, Erdnussöl usw., erhalten werden.

In der obigen Formel hat n vorzugsweise einen Mittelwert von 4 bis 12. Zusammen mit der oben erwähnten, bevorzugten Bedeutung von R bzw. RCO– ergeben sich daraus als Beispiele von besonders bevorzugten Carbonsäureamiden solche der Formel I, in welcher RCO– den Oleylrest und n die Zahl 8 bedeuten oder RCO– einen Lauryl-, Myristyl-, Palmityl-, Stearyl- oder Arachinylrest oder ein Gemisch zweier oder mehrerer dieser Reste, wie es bei der sauren Hydrolyse von Kokosnussöl entsteht, bedeutet und n einen Mittelwert von 6 hat.

Im Gemisch von Natriumhydrogencarbonat und Weinsäure finden sich die beiden Komponenten vorzugsweise in einem molaren Verhältnis von ca. 2 zu 1.

Als bei Körpertemperatur schmelzendes Polyäthylenglykol oder Polyäthylenglykolgemisch eignet sich z. B. ein Gemisch der Polyäthylenglykole 400 und 1500 in einem Gewichtsverhältnis von ca. 0,317:1,906, oder ein Gemisch der Polyäthylenglykole 1000 und 1350 in einem Gewichtsverhältnis von 1:1, oder ein Gemisch der Polyäthylenglykole 400, 1540 und 1600 in einem Gewichtsverhältnis von ca. 12,7:19,0:31,7.

In dem erfindungsgemässen Kontrazeptivum soll der spermizide Wirkstoff unter Berücksichtigung einer einheitlichen Verteilung innerhalb der Scheide in zur sicheren Schwangerschaftsverhütung genügender, das Gemisch von Weinsäure und Natriumhydrogencarbonat in zur Erzeugung des Schaums gerade ausreichender Menge vorliegen. Eine bevorzugte Ausführungsform des Kontrazeptivums ist diesbezüglich insofern ausgewogen, als sie aus ca. 2 bis 10 Gew.-% Carbonsäureamid, ca. 8 bis 25 Gew.-% Weinsäure/Natriumhydrogencarbonat-Gemisch (im molaren Verhältnis 1:2) und ca. 65 bis 90 Gew.-% Polyäthylenglykol oder Polyäthylenglykolgemisch besteht.

Die Herstellung des Kontrazeptivums erfolgt dadurch, dass man das Polyäthylenglykol oder Polyäthylenglykolgemisch durch leichtes Erwärmen zum Schmelzen bringt und der Schmelze unter Rühren die berechnete Menge pulverisierte Weinsäure, pulverisiertes Natriumhydrogencarbonat und N-(Hydroxyäthyl-polyoxyäthyl)-carbonsäureamid zugebt. Nach vollständiger Homogenisierung kann die Masse unter weiterem Rühren in Suppositorienformen oder Ovulformen gegossen werden.

Die Carbonsäureamide der obigen Formel sind bekannt und einige werden auch praktisch verwendet. Beispielsweise wird das im nachfolgenden Beispiel 1 verwendete Carbonsäureamidgemisch insbesondere als Fliessmittel in Kinderpudern gebraucht, was seine ausgezeichnete Verträglichkeit beweist. Erwähnenswert in diesem Zusammenhang erscheint die Tatsache, dass der heute meist verwendete spermizide Wirkstoff, Nonoxynol 9, die Schleimhaut reizt und in die Kosmetik überhaupt nicht Eingang finden könnte.

Um ein genaues Bild über die Toxizität der neuen Wirkstoffe zu erhalten, ist das Carbonsäureamid von Beispiel 1 (aus Kokosnussöl; R = Gemisch von C₁₁H₂₃, C₁₃H₂₇, C₁₅H₃₁, C₁₇H₃₅ und C₁₉H₃₉, Mittelwert von n = 6) einer Prüfung auf akute Toxizität – LD₅₀ in mg/kg – bei der Ratte und dem Kaninchen nach einmaliger peroraler Verabreichung (unverdünnt) unterzogen worden.

Zeitpunkt	LD ₅₀ Ratte	LD ₅₀ Kaninchen
nach 24 Stunden	4404	2049
nach 14 Tagen	3684	ca. 2000

Unter den beschriebenen Versuchsbedingungen wurde festgestellt, dass der Wirkstoff von Beispiel 1 in der geprüften Dosierung beim Kaninchen eine leichte Aktivitätsverminderung mit Apathie hervorrief. Die Symptome hielten zum Teil über 24 Stunden an; danach zeigten die überlebenden Tiere wieder ein normales Verhalten. Die gestorbenen Tiere zeigten bei der Sektion leichte Hämorrhagien der Magenschleimhaut, die wahrscheinlich auf den pH-Wert von 8,28 zurückzuführen sind. Die beim Versuchsende, d. h. nach einer Beobachtungsdauer von 14 Tagen, getöteten Tiere wiesen bei der Sektion keine makroskopischen Organveränderungen auf. Bei der Ratte waren die motorischen Symptome, wie Aktivitätsverminderung und Haltungsanomalien, stärker ausgeprägt, die Erholung und die Befunde bei der Sektion waren jedoch jenen beim Kaninchen weitgehend ähnlich.

Abgesehen von der unbedeutenden Toxizität der erfindungsgemäss verwendeten Wirkstoffe bestehen deren Spaltprodukte aus Fettsäuren, gleich jenen, welche im Organismus aus den Fetten und Ölen der Nahrung entstehen. Falls infolge gestörter Resorptionsverhältnisse in der Scheide der spermizide Wirkstoff vom Organismus teilweise aufgenommen werden sollte, sind also auch von den Spaltprodukten keine toxischen Wirkungen zu befürchten, was z. B. mit dem aus Nonoxynol 9 entstehenden p-Nonylphenol nicht gleicherweise erwartet werden kann.

Es wurde dann die Schaumentwicklung bei dem neuen Kontrazeptivum untersucht und mit jener eines vergleichbaren bekannten Präparates (Deutsches Patent Nr. 2 213 604) verglichen. Dazu wird ein Reagenzglas mit Volumengradierung und Magnetprüfer im Wasserbad bei 37°C gehalten, mit 1 ml Wasser versehen und darin ein Ovulum oder Suppositorium gegeben; der Versuch wurde mit dem Suppositorium gemäss Beispiel 1 durchgeführt. Das Volumen des sich

bildenden Schaumes wird in Abhängigkeit der Zeit gemessen. Wie folgende Tabelle zeigt, erreicht das erfundungsgemässe Kontrazeptivum das Maximum seiner Schaumentwicklung bereits nach 7,5 Minuten und es weist eine kürzere Zerfallszeit auf als das Vergleichspräparat, dessen Schaumentwicklung auch nach 20 Minuten noch nicht abgeschlossen ist.

Tabelle 1
Schaumvolumen in ml

Zeit in Min.	Vergleichspräparat	Beispiel 1
1	2,8	5,5
2	4,0	6,2
3	4,8	8,5
5	5,5	10,2
7,5	6,8	11,5
10	9,2	10,5
15	12,0	6,8
20	14,5	5,8

Bei dem Suppositorium von Beispiel 1 fällt also der Schaum zusammen, wenn er seine Funktion, nämlich eine einheitliche Verteilung des spermiziden Wirkstoffs innerhalb der Scheide, erfüllt hat. Ein Austreten des Schaumes aus der Scheide, wie es bei dem herkömmlichen Präparat öfters als belästigend empfunden wird, dürfte daher kaum mehr erfolgen.

Lokale Kontrazeptiva enthalten als Wirkstoff Substanzen, die die Bewegung der Spermien einschränken oder vollkommen hemmen. Die Motilität der Spermien ist das einzige direkt erfassbare Kriterium deren Vitalität. Die Güte eines Kontrazeptivums wird naturgemäss davon abhängen, wie schnell die Immobilisation nach Kontakt des Spermas mit dem Wirkstoff eintritt. Von einem sicher wirkenden Kontra-

zeptivum sollte erwartet werden, dass die Immotilität innerhalb einer Minute nach Berührung vollständig erreicht ist.

Im folgenden wird über einen in einer Klinik durchgeführten Spermienimmobilisationstest berichtet, bei welchem das Präparat gemäss Beispiel 1 und ein vergleichbares, Nonoxynol 9 enthaltendes Präparat untersucht wurden. Es stand frisches Sperma von 5 freiwilligen Spendern mit normalen Spermioogrammen zur Verfügung. Das Sperma wurde bis zur Beendigung der Verflüssigungsphase bei 37°C in einer feuchten Kammer aufbewahrt. Die Präparate wurden bei 37°C gelöst; das Präparat von Beispiel 1 war in weniger als 10 Minuten ohne Schütteln vollständig gelöst. Von den Lösungen wurden zwei Verdünnungen hergestellt:

Verdünnung I:

15 1 Ovulum in 50 ml physiologischer Kochsalzlösung,

Verdünnung II:

Lösung I und physiologische Kochsalzlösung in einem Volumenverhältnis von 1:5.

0,1 ml des Spermas wurden zusammen mit 0,5 ml der Verdünnung I bzw. II auf den Objektträger eines Lichtmikroskops mit einer Pipette gegeben. Gleichzeitig wurde eine Stoppuhr eingeschaltet. Es wurde sodann in mehreren Feldern die Motilität der Spermien kontrolliert und so die Zeit bis zur vollständigen Immobilisation bestimmt. Die Messungen wurden jeweils in 2facher oder 3facher Bestimmung mit dem Sperma der Spender unabhängig voneinander durchgeführt. Da die Testergebnisse nach 150 Sekunden ungenau werden, wurde der Test jeweils zu dieser Zeit abgebrochen.

Die Einzelwerte des Immobilisationstests sind in Tabelle 2 dargestellt, ebenso die statistische Auswertung. Die Untersuchung ergab eindeutig, dass das neue Kontrazeptivum, enthaltend den Wirkstoff gemäss obiger Formel, in seiner spermienimmobilisierenden Wirkung dem Vergleichspräparat überlegen ist. Diese Aussage gilt für Verdünnung I und für Verdünnung II. Die Ergebnisse sind signifikant. Das Kontrazeptivum kann somit im in-vitro-Test als sicher spermienimmobilisierend bezeichnet werden.

Tabelle 2
Immobilisationszeiten in Sekunden

Präparat	Spender 1	Spender 2	Spender 3	Spender 4	Spender 5
Verdünnung I					
Vergleichspräparat	79	150	58	120	70
	150	82	55	75	40
	150	150			
Beispiel 1	9	31	29	20	22
	18	33	30	22	18
	35	0			
Verdünnung II					
Vergleichspräparat	150	150	150	150	150
	150	150	150	150	150
	150	150			
Beispiel 1	44	24	38	32	20
	53	45	45	30	30
	27	72			

t-Test:

Verdünnung I:	$\bar{d} = 76.0$	SD = 45.09	
	t = 5.84	df = 11	p < 0.001
Verdünnung II:	$\bar{d} = 111.67$	SD = 14.52	
	t = 26.64	df = 11	p << 0.002

Beispiel 1

317 g Polyäthylenglykol 400 und 1906 g Polyäthylenglykol 1500 werden unter wasserfreien Bedingungen bei 42 °C miteinander gemischt und geschmolzen und die Schmelze wird zur Homogenisierung während 15 Minuten gerührt. Sodann werden bei derselben Temperatur und unter fortwährendem Rühren 151 g pulverisierte Weinsäure, 156 g pulverisiertes Natriumhydrogencarbonat und 150 g Carbon säureamid aus Kokosnussöl, entsprechend der zuvor gegebenen Formel mit RCO- = Gemisch von Lauryl-, Myristyl-, Palmityl-, Stearyl- und Arachinylresten und n (Mittelwert) = 6 [Handelsprodukt Steinapal C6 der Firma REWO Chemische Werke GmbH, D-6497 Steinau 1], zugegeben. Die Masse wird während weiteren 15 Minuten gerührt und unter ständigem Rühren in Suppositorienformen gegossen. Es werden 1000 Suppositorien mit einem durchschnittlichen Gewicht von 2,68 g erhalten.

Ein Suppositorium hat die folgende Zusammensetzung:

spermizider Wirkstoff	0,150	(= 5,59 Gew.-%)
Weinsäure	0,151	
Natriumhydrogencarbonat	0,156	
Polyäthylenglykol 400	0,317	
Polyäthylenglykol 1500	1,906	

Wird ein Suppositorium in 20 ml Wasser bei 37 °C unter schwachem Rühren (Magnetrührer, ca. 100 Umdrehungen/Minute) gegeben, so soll es sich in weniger als 10 Minuten vollständig auflösen. Das oben erhaltene Suppositorium erfüllt diese Anforderung.

Beispiel 2

Es werden 317 g Polyäthylenglykol 400 und 1906 g Polyäthylenglykol 1500 bei 42 °C miteinander gemischt und geschmolzen und die Schmelze wird durch 15 Minuten Rühren homogenisiert. Danach werden unter ständigem Rühren und bei derselben Temperatur 151 g pulverisierte Weinsäure, 156 g pulverisiertes Natriumhydrogencarbonat und 150 g N-(Hydroxyäthyl-polyoxyäthyl)-ölsäureamid, entsprechend der zuvor gegebenen Formel mit RCO- = Oleyl und n (Mittelwert) = 8 [Handelsprodukt Steinapal 08 der Firma REWO Chemische Werke GmbH, D-6497 Steinau 1], zuge-

geben. Es wird durch Rühren weitere 15 Minuten homogenisiert und die Schmelze unter ständigem Rühren in Ovulaformen gegossen.

Beispiel 3

Es werden 1111,5 g Polyäthylenglykol 1000 und 1111,5 g Polyäthylenglykol 1350 bei 42 °C miteinander gemischt und geschmolzen und die Schmelze wird bei derselben Temperatur während 15 Minuten gerührt. Sodann werden bei dieser Temperatur und unter ständigem Rühren 151 g pulverisierte Weinsäure, 156 g pulverisiertes Natriumhydrogencarbonat und 150 Cocosamidpolyglycoläther [Handelsprodukt Steinapal C6, spez. Gew. 1,0243; siehe Beispiel 1], zugegeben. Die weitere Bearbeitung wird wie in Beispielen 1 und 2 durchgeführt.

Beispiel 4

Man verfährt nach der in Beispiel 1 beschriebenen Methode, jedoch unter Verwendung von 150 g N-(Hydroxyäthyl-polyoxyäthyl)-laurinsäureamid, entsprechend der zuvor gegebenen Formel mit RCO- = Lauroyl und U (Mittelwert) = 9, als spermizider Wirkstoff. Die Herstellung des Wirkstoffes erfolgte nach Schönfeldt, Grenzflächenaktive Äthylenoxidaddukte, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1976, Seiten 67-69.

Beispiel 5

Man verfährt wie im Beispiel 2 unter Verwendung eines N-(Hydroxyäthyl-polyoxyäthyl)-ölsäureamids mit 9 Äthoxygruppen; obige Formel: RCO- = Oleoyl, n (Mittelwert) = 9 [Handelsprodukt Steinapal 08, REWO Chemische Werke GmbH].

Beispiel 6

Man arbeitet wie in den Beispielen 1 bis 3 beschrieben, verwendet aber 150 g N-(Hydroxyäthyl-polyoxyäthyl)-stearinsäureamid als spermizider Wirkstoff. In der gegebenen Formel bedeutet RCO- Stearoyl, n (Mittelwert) = 20. Die Herstellung des Wirkstoffes erfolgte nach derselben Literaturstelle wie in Beispiel 4.