

(19)



(10)

LT 4304 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **4304** (51) Int. Cl.⁶: **A61K 9/00**

(21) Paraiškos numeris: **97-114**

(22) Paraiškos padavimo data: **1997 07 04**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1997 11 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1998 03 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/FR95/01712**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1995 12 21**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 07 04**

(31, 32, 33) Prioritetas: **94 15501, 1994 12 22, FR**

(72) Išradėjas:

Catherine Meignant, FR

(73) Patent savininkas:

**LABORATOIRE INNOTHERA, 10, avenue Paul-Vaillant-Couturier,
F-94111 Arcueil, FR**

(74) Patentinis patikėtinis:

**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A. Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

**Dozuota galeninė kompozicija vaginaliniam naudojimui kaip vietinis
kontraceptikas ir/arba prieš lytiniu keliu plintančias ligas ir/arba ŽIV**

(57) Referatas:

Galeninė kompozicija, į kurią įeina, pirma, išorinis apvalkalas, turintis želatinos, ir, antra, nevandeninė skysta arba pusiau skysta vidinė fazė, turinti aktyvų elementą tirpale, charakterizuojama tuo, kad aktyvus elementas yra spermicidas ir tuo, kad vidinė fazė apima, be aktyvaus elemento, dar didžiąją sudėties dalimi lipofilinį agentą, suderinamą su prezervatyvo lateksu; mažesniąją sudėties dalimi apima bent vieną vandenyje disperguojamą agentą, bent vieną bioadhezijos agentą ir bent vieną medžiagą lipofilinio agento želatinavimui. Ši galeninė kompozicija vaginaliniam naudojimui pasižymi žinomais minkštos kapsulės privalumais, būdama vienu metu spermicidinė, antiseptinė ir tepanti, ir be to, ji yra patikimai suderinama su prezervatyvu, eliminuodama jo latekso pažeidimo bet kokią riziką.

Šis išradimas yra susijęs su dozuota galenine minkštos kapsulės tipo kompozicija, t.y., tokia, į kurią įeina, pirmiausia, išorinis apvalkalas, susidedantis iš želatinos ir, antra, nevandeninė skysta arba pusiau skysta vidinė fazė, turinti tirpale spermicidinį aktyvų elementą.

Atskiru atveju išradimas susijęs su šio tipo galenine kompozicija vaginaliniam naudojimui kaip kontraceptiko ir/arba prieš lytiniu keliu plintančias ligas ir/arba ŽIV.

Šiuo metu egzistuoja daugybė spermicidinių medžiagų vaginalinių žvakučių, kremų, kremu ar tirpalu impregnuotų tamponų, tablečių pavidale, skirtų vietinei kontracepcijai. Visi spermicidiniai agentai paprastai yra paviršiaus aktyvios medžiagos.

Pavyzdžiui, US A 4983393 ir US A 5069906 aprašo sukietintą gelio kompoziciją, kuri ištirpsta makšties išskyrų aplinkoje, EP A 587431 aprašo vaginalines žvakutes, ištirpstančias makštyje, susidedančias iš vandenyje tirpių liofilizuotų putų ir spermicido, o US A 4187286 aprašo vaginalines žvakutes, susidedančias iš polietilenglikolio, spermicido, skystinančio agento, putinančio agento ir algininės rūgšties mišinio. EP A 0359402 aprašo pralunguoto veikimo kontraceptines vaginalines žvakutes, susidedančias iš spermicido, polimerinės dervos, disperguojančio agento ir, kaip pagrindinio užpildo, polioksietilenglikolio (PEG), bet tai yra homogeniškos ir kietos galeninės kompozicijos, kurios negali būti pritaikytos minkštos kapsulės vidinei fazei dėl PEG labai hidrofiliinės prigimties, kuris spontaniškai suardytų išorinę želatinos fazę.

Minkštos kapsulės galeninė kompozicija yra gerai žinoma, kaip turinti išorinę fazę, kuri pradžioje yra kieta ir tokiu būdu, lengva su ja elgtis bei įdėti į

vieta, susidedančią iš želatinos, atskiru atveju iš želatinos ir glicerino, uždarančią skystą arba pusiau skystą vidinę fazę, turinčią terapinį agentą.

Pavyzdžiui, FR A 2372635 aprašo minkštą kapsulę, kurios vidinė fazė didžiaja dalimi susideda iš paviršiaus aktyvaus agento ir kuri tokiu būdu yra nesuderinama su vaginaliniu naudojimu dėl gleivinės netolerancijos; EP A 121321 aprašo minkštą kapsulę, turinčią aktyvų elementą, kuris yra ištirpintas arba suspensijoje, ir kompoziciją, apsaugančią minkštą kapsulę nuo pasidarymo trapia.

Tai pat, lytiniu keliu plintančių ligų (STD) paplitimas pastaraisiais metais, ypač infekavimas ŽIV'u, sąlygoja vis didesnį prezervatyvų naudojimą.

Tačiau rekomenduojama, kad prezervatyvo naudojimas būtų siejamas su tam tikro tepančio agento naudojimu, t.y., tokio, kuris nesumažintų prezervatyvo mechaninio atsparumo ir kuris nepadidintų jo poringumo dėl kontakto su lateksu.

Pavyzdžiui, EP A 0457127 aprašo tepalą prezervatyvų latekso apdorojimui silikoninės alyvos pagrindu, EP A 0475664 aprašo tepalo kompoziciją ir jos naudojimą su prezervatyvais, ir FR A 2666587 aprašo tepalą, turintį polidimetilsiloksano.

Didesniam saugumui taip pat rekomenduojama naudoti prezervatyvą su spermicidu (kai prezervatyvas naudojamas kontracepcijos tikslu) ir/arba su agentu, apsaugančiu nuo lytiniu keliu plintančių ligų (kai prezervatyvas naudojamas siekiant apsisaugoti nuo STD).

Vienas iš išradimo tikslų yra pasiūlyti galeninę kompoziciją, kuri patenkintų šiuos įvairius reikalavimus, dozuotos kompozicijos vaginaliniam naudojimui pavidale, įgyvendinančios žinomus minkštos kapsulės privalumus, turinčią savybes, kad ji yra vienu metu spermicidinė, antiseptinė ir tepanti, ir kuri yra patikimai suderinama su prezervatyvu, nesukelianti jokios jo latekso pažeidimų rizikos.

Pagal literatūrinius duomenis daug į makštį skiriamų kompozicijų turi savybę bloginti prezervatyvų latekso fizines charakteristikas.

Pagrindinė problema glūdi tame, kad prezervatyvų lateksas po kontakto su daugeliu į makštį skiriamų kompozicijų praranda savo savybes, ypač atsparumą plyšimui.

Be to, galeninės kompozicijos turi būti gerai toleruojamos, stabilios ir
5 galeniškai priimtinos.

Jos turi tenkinti daug reikalavimų, ypač:

- turi užtikrinti bioadheziją, kad kiek įmanoma būtų išvengta ištekėjimo reiškinių;
- turi užtikrinti, kad užpildas būtų suderinamas su aktyviu elementu;
- turi padėti makšties išskyroms vienodai išsimaišyti su vidine faze, kuri
10 būtų tiek hidrofiliinė, kad hidrofiliškumo lygis būtų suderinamas su išorine faze, turinčia želatinos, ir jos nedenatūruotų (priešingu atveju kapsulė išsilydytų pati savaime dar prieš panaudojimą); ir
- parinkti ingredientai turi būti suderinami tiek su išorine faze, tiek su
15 prezervatyvų lateksu.

Šis išradimas sprendžia visas aukščiau paminėtas problemas, siūlydamas aukščiau apibrėžto tipo dozuotą galeninę kompoziciją, besiskiriančią tuo, kad aktyvus elementas yra spermicidas ir kad vidinė fazė, be aktyvaus elemento, apima: didžiąją dalimi lipofilinį agentą, suderinamą su prezervatyvų lateksu;
20 mažesniąją dalimi mažiausiai vieną vandenyje disperguojamą agentą, mažiausiai vieną bioadhezijos agentą ir mažiausiai vieną agentą lipofilinio agento želatinavimui.

Pagal įvairias geriausias papildomas charakteristikas:

- spermicidas yra parinktas iš benzalkonio chlorido, benzetonio
25 chlorido, cetilpiridinio chlorido, metilbenzetonio chlorido, tetradeciltrimetilamonio bromido, benzalkonio bromido, nonilfenilo eterių, laurilo eterių ir oktaksinolių, konkrečiau, spermicidas yra katijoninės formos ir geriausia, benzalkonio chloridas;
- lipofilinis agentas, suderinamas su prezervatyvo lateksu yra silikoninė
30 alyva;

• vandenyje disperguojamas agentas yra nejoninis ne paviršiaus aktyvus junginys, geriausia parinktas iš grupės, susidedančios iš: riebalų rūgščių ir poliolių esterių; laurino alkoholio ir polietilenglikolio eterio; polioksietilenricinų aliejus; polioksietilengliceridų; polioksietilenglikolių; 5 palmių aliejų gliceridų; rektifikuoto etildietilenglikolio; ir, geriausia, polioksietilenglikolio ir polioksietilenglikolio 7-glicerilkakaoato mišinys;

• bioadhezijos agentas yra biologiškai suderinamas polimeras, geriausia parinktas iš: vinilkarboksirūgščių; karboksimetilceliuliozės; natrio karboksimetilceliuliozės; metilceliuliozės; hidroksipropilceliuliozės; 10 hidroksipropilmetilceliuliozės; agarų; aliuminio silikato; karaginatų; karobo dervos; ir ypač hidroksipropilceliuliozė;

• agentas lipofilinio agento želatinavimui yra parinktas iš grupės, susidedančios iš: silicio dioksido; aliuminio monostearato; aliuminio tristearato; cetilo alkoholio; ir ypač silicio dioksidas; ir

• vidinė fazė, suderinama su prezervatyvo lateksu, atitinka bendrą 15 formulę: benzalkonio chlorido 50% tirpalas - nuo 0,265 g iki 2,65 g; silicio dioksidas - nuo 5 g iki 7 g; hidroksipropilceliuliozė - nuo 6 g iki 8 g; polioksietilenglikolio 7-glicerilkakaoatas - nuo 9 g iki 11 g; polioksietilenglikolis 400 - nuo 4 g iki 6 g; silikoninė alyva - q.s. 100 g.

Išradimas taip pat pateikia dozuotos galeninės kompozicijos gavimo 20 būdą, besiskiriantį tuo, kad jis apima: a) benzalkonio chlorido tirpalo pridėjimą į silikoninę alyvą maišant; b) polioksietilenglikolio 400 ir polioksietilenglikolio 7-glicerilkakaoato skystoje formoje pridėjimą į mišinį a); c) b) stadijos produkto maišymą pakankamą laiką, kad gautų homogeninį mišinį; d) 25 hidroksipropilceliuliozės pridėjimą į c) stadijos mišinį; e) išmaišymą d) stadijos produkto; f) silicio dioksido pridėjimą ir g) maišymą, kol gaunamas galutinis produktas, kuris sudedamas į apvalkalą, susidedantį iš želatinos.

Šio išradimo įvairūs privalumai ir charakteristikos paaiškėja iš žemiau 30 pateikiamų pavyzdžių.

Visuose šio išradimo pavyzdžiuose, kur paminėtas vidinės fazės turinys, suprantama, kad ši fazė yra patalpinta į išorinį apvaskalą, turintį želatinos, ypač į išorinį apvaskalą iš želatinos/glicerino, žinomą kaip "minkšta kapsulė".

Jeigu nenurodyta kitaip, pavyzdžiai duoti 100 gramų kiekiui.

5

1 pavyzdys

	Benzalkonio chloridas, 50 % tirpalas	2,65 g
10	Aliuminio tristearatas	2 g
	Metilceliuliozė	10 g
	Polioksietilengliceridai (Labrafil CS 1944 ®)	10 g
	Silikoninė alyva	q.s. 100 g
	(t.y., 75,35 % alyvos ir 10 % vandenyje disperguojamo agento)	

15

2 pavyzdys

	Nonoksinolis 9	8 g
	Cetilo alkoholis	5 g
20	Vinilo karboksirūgštis (Carbopol 944 P®)	2 g
	Hidroksipropilmetilceliuliozė	5 g
	Polioksietilenglikolis 400	7 g
	Silikoninė alyva	q.s. 100 g
	(t.y., 73 % alyvos ir 7 % vandenyje disperguojamo agento)	

25

3 pavyzdys

	Laurilo eteris (Laureth 9)	7 g
	Silicio dioksidas	5 g
30	Vinilo karboksirūgštis (Carbopol 944 ®)	2 g

Polioksietilenglikolio 400 monolauratas	4 g
Polioksietilengliceridai (Labrafil CS 1944®)	8 g
Silikoninė alyva	q.s. 100 g
(t.y., 74 % alyvos ir 12 % vandenyje disperguojamo agento)	

5

4 pavyzdys

Benzalkonio chloridas, 50 % tirpalas	2 g
Silicio dioksidas	5 g
Metilceliuliozė	8 g
Polioksietilenricinos aliejus	5 g
Polioksietilenglikolio 7-glicerilkakaoatas (Cetiol HE ®)	8 g
Silikoninė alyva	q.s. 100 g
(t.y., 72 % alyvos ir 13 % vandenyje disperguojamo agento)	

15

5 pavyzdys

Benzetonio chloridas	1 g
Aliuminio monostearatas	2 g
Hidroksipropilmetilceliuliozė	7 g
Polioksietilenglikolio 7-glicerilkakaoatas (Cetiol HE ®)	9 g
Polioksietilenglikolis 400	6 g
Silikoninė alyva	q.s. 100 g
(t.y., 75 % alyvos ir 15 % vandenyje disperguojamo agento)	

25

6 pavyzdys

Oktoksinolis 9	6 g
Cetilo alkoholis	5 g
Vinilo karboksirūgštis (Carbopol EX 55 ®)	3 g

30

Polioksietilengliceridai (Labrafil CS 1944 ®)	7 g
Silikoninė alyva	q.s. 100 g
(t.y., 79 % alyvos ir 7 % vandenyje disperguojamo agento)	

5 7 pavyzdys

Metilbenzetonio chloridas	1,5 g
Silicio dioksidas	6 g
Karboksimetilceliuliozė	7 g
10 Polioksietilenglikolio 400 monolauratas	4 g
Rektifikuotas etildietilenglikolis (Transcutol ®)	2 g
Silikoninė alyva	q.s. 100 g
(t.y., 79,5 % alyvos ir 6 % vandenyje disperguojamo agento)	

15 8 pavyzdys

Benzalkonio chloridas, 50 % tirpalas	2,52 g
Aliuminio tristearatas	1,5 g
Metilceliuliozė	5 g
20 Polioksietilengliceridai (Labrafil CS 1944 ®)	8 g
Polioksietilenglikolis 200	4 g
Silikoninė alyva	q.s. 100 g
(t.y., 78,98 % alyvos ir 12 % vandenyje disperguojamo agento)	

25 9 pavyzdys

Benzalkonio chloridas, 50 % tirpalas	2,52 g
Silicio dioksidas	6 g
Hidroksipropilceliuliozė	7 g
30 Polioksietilenglikolio 7-glicerilakaoatas (Cetiol HE ®)	10 g

Polioksietilenglikolis 400	5 g
Silikoninė alyva	q.s. 100 g
(t.y., 69,48 % alyvos ir 15 % vandenyje disperguojamo agento)	

5 Kaip rodo aukščiau pateikti pavyzdžiai, šio išradimo dozuota galeninė kompozicija turi tą privalumą, kad vienu metu yra tepanti ir spermicidinė, taip pat turi savybę, kad yra efektyvi prieš lytiniu keliu plintančias ligas ir ŽIV, išlikdama visiškai suderinama su prezervatyvų lateksu.

Išradimo dozuotos galeninės kompozicijos suderinamumo su
10 prezervatyvų lateksu testai, atlikti sutinkamai su 1993 gegužės mėn. standartu AFNOR NF S 97-031, parodė, kad neįvyksta jokių žymesnių prezervatyvų kokybės pablogėjimų, ypač atsparumo plyšimui sumažėjimo.

Testai atlikti Nacionalinėje bandymų laboratorijoje su pateiktais pavyzdžiais, būtent, su 50 minkštų kapsulių, atitinkančių aukščiau pateikto 9
15 pavyzdžio kompoziciją.

Testo procedūra buvo tokia: plyšimo testas (matuojant plyšimo slėgį ir tūrį) kaip aprašyta 1993 gegužės mėn. standarte NF S 97-031, § 5.2, atliktas su 20 kiekvieno pavyzdžio prezervatyvų vyrams šiose sąlygose:

- paruošti naudojimui prezervatyvai vyrams (sutepti ir individualiai
20 supakuoti); ir
- prezervatyvai vyrams tokiose sąlygose kaip aukščiau kartu su 500 ± 30 mg aukščiau nurodyto produkto, užtepto prieš 30 minučių.

Trys bandymuose naudoti prezervatyvų vyrams pavyzdžiai buvo tokie:

- Prophyltex "SN Special", lygus paviršius, serija Nr. 231005, storis 60
25 μm;
- Prophyltex "Stymuleve", tekstūruotas paviršius, serija Nr. 341201, storis 60 μm; ir
- Manix "Contact", lygus paviršius, serija Nr. LD 103 F12, storis 50 μm.

Gauti rezultatai buvo tokie:

	Prezervatyvo rūšis	Plyšimo tūris		Plyšimo slėgis	
		(dm ³)		(kPa)	
		nepadengti	padengti	nepadengti	padengti
	<u>Prophyltex "SN Special"</u>				
5	Vidutinis tūris	30,2	40,2	1,87	1,92
	Stand. nukrypimas	4,6	1,9	0,18	0,08
	<u>Prophyltex "Stymuleve"</u>				
	Vidutinis tūris	37,9	32,2	1,65	1,60
	Stand. nukrypimas	5,2	8,2	0,09	0,10
10	<u>Manix "Contact"</u>				
	Vidutinis tūris	37,9	40,4	1,56	1,46
	Stand. nukrypimas	5,2	5,1	0,08	0,12

Šie bandymai leidžia daryti išvadą, kad nėra jokių reikšmingesnių pakitimų plyšimo tūrio ir slėgio atžvilgiu prieš ir po išradimo medžiagos panaudojimo.

Siekiant patenkinti išradimo galeninės kompozicijos bioadhezijos idėją ir siekiant išvengti kiek įmanoma ištekėjimo reiškinio, šio išradimo pavyzdžių vidinė fazė turi biosuderinamą bioadhezijos polimerą, pasižymintį sugebėjimu sugerti maksimalų drėgmės kiekį, kad padidėtų dozuotos galeninės kompozicijos klampumas ir, tokiu būdu, būtų prailgintas minėtos kompozicijos eksploatavimas *in situ*.

Priemonių suderinamumas su katijoniniu paviršiaus aktyviu agentu, sudarančiu aktyvų pradmenį, pasiektas naudojant nejoninį užpildą.

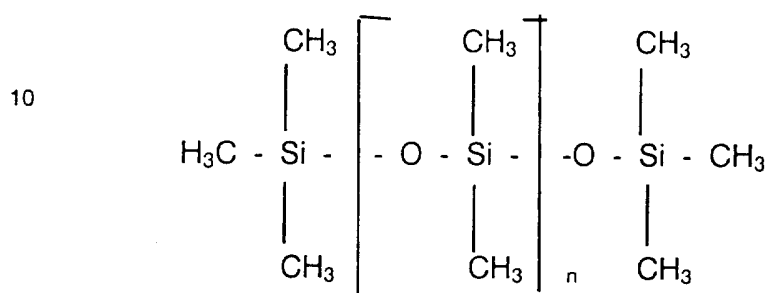
Siekiant patenkinti bioadhezijos idėją, buvo įjungti nejoniniai su vidine faze suderinami polimerai, geriausia, kai minėti polimerai yra celiuliozės dariniai.

Nevandeninės vidinės fazės ištekėjimo reiškinio kiekį įmanoma išvengiama naudojant agentą, kuris želatinuoja lipofilinį agentą.

Pagal išradimą mažiausiai vienas iš vidinės fazės ingredientų skatina susidarymą tolygaus mišinio iš makšties išskyrų ir lipofilinio darinio, kuris yra

pagrindinis riebalingos fazės ingredientas, užtikrinant, kad dozuotos galeninės kompozicijos prigimtis yra kažkiek hidrofilinė. Vis dėlto, ši hidrofilinė prigimtis turi likti suderinama su išorine faze.

Pagal šį išradimą, lipofilinis komponentas yra suderinamas su paviršiaus aktyviu agentu, su apvalkalu, turinčiu želatinos ir, svarbiausia, su prezervatyvų lateksu. Šiame išradime naudotas lipofilinis agentas yra silikoninė alyva, konkrečiai, polidimetilsiloksanas, turintis tokią formulę:



kurioje n yra nuo 400 iki 1200.

Tai yra skaidrus, bespalvis, bekvapis, įvairaus klampumo skystis, praktiškai netirpus vandenyje ir metanolyje, kuris maišosi su etilo acetatu, chloroformu, eteriu, metiletilketonu, anglies tetrachloridu ir toluenu, bei labai mažai tirpsta vandenyje.

Panaudota silikoninė alyva, kuri yra Dimeticone 1000® tipo dimetilpolisiloksanas, atitinka Prancūzijos Farmakopėjos 10 leidimo ir Europos farmakopėjos 2 leidimo reikalavimus. Jos klampumas yra nuo $950 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ iki $1050 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ (nuo 950 centistoksų iki 1050 centistoksų).

Tokiu būdu, šis išradimas susijęs su dozuota galenine kompozicija vaginaliniam naudojimui, minkštos kapsulės pavidale, kuri ypač tinka naudoti su prezervatyvų lateksu, kuri užtikrina kontracetinį poveikį ir kartu turi savybę, kad efektyviai veikia prieš lytiniu keliu plintančias ligas ir ŽIV.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

5

1. Dozuota galeninė kompozicija vaginaliniam naudojimui kaip kontraceptikas ir/arba prieš lytiniu keliu plintančias ligas ir/arba ŽIV, susidedanti iš, pirma, išorinio apvalkalo, turinčio želatinos ir, antra, nevandeninės skystos arba pusiau skystos vidinės fazės, turinčios aktyvų elementą tirpale, b e s i s k i r i a n t i u, kad aktyvus elementas yra spermicidas, ir tuo, kad vidinė fazė, be aktyvaus elemento, dar apima: didžiąją sudėties dalimi lipofilinį agentą, suderinamą su prezervatyvo lateksu; mažesniąją sudėties dalimi bent vieną vandenyje disperguojamą agentą, bent vieną bioadhezijos agentą ir bent vieną agentą lipofilinio agento želatinavimui.

15

2. Dozuota galeninė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i u, kad spermicidas yra parinktas iš benzalkonio chlorido, benzetonio chlorido, cetilpiridinio chlorido, metilbenzetonio chlorido, tetradeciltrimetilamonio bromido, benzalkonio bromido, nonilfenileterių, laurilo eterių ir oktaksinolių.

20

3. Dozuota galeninė kompozicija pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i u, kad spermicidas konkrečiai yra katijoninėje formoje.

4. Dozuota galeninė kompozicija pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i u, kad spermicidas yra benzalkonio chloridas.

25

5. Dozuota galeninė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i u, kad su prezervatyvų lateksu suderinamas lipofilinis agentas yra silikoninė alyva.

6. Dozuota galeninė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i u, kad vandenyje disperguojamas agentas yra nejoninis ne paviršiaus aktyvus junginys.

30

7. Dozuota galeninė kompozicija pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i u, kad vandenyje disperguojamas nejoninis ne paviršiaus aktyvus agentas

yra parinktas iš grupės, susidedančios iš: riebalų rūgščių ir poliolių esterių, laurino alkoholio ir polietilenglikolio eterio, polioksietilenricinų aliejaus, polioksietilengliceridų, polioksietilenglikolių, palmių aliejų gliceridų ir rektifikuoto etildietilenglikolio.

5 8. Dozuota galeninė kompozicija pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad nejoninis ne paviršiaus aktyvus vandenyje disperguojamas agentas yra polioksietilenglikolio ir polioksietilenglikolio 7-glicerilkakaoato mišinys.

9. Dozuota galeninė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad bioadhezijos agentas yra biologiškai suderinamas polimeras.

10 10. Dozuota galeninė kompozicija pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad polimeras yra parinktas iš: vinilo karboksirūgščių, karboksimetilceliuliozės, natrio karboksimetilceliuliozės, metilceliuliozės, hidroksipropilceliuliozės, hidroksipropilmetilceliuliozės, agaro, aliuminio silikato, karaginatų ir karobo dervos.

15 11. Dozuota galeninė kompozicija pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad bioadhezijos agentas konkrečiai yra hidroksipropilceliuliozė.

12. Dozuota galeninė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad agentas lipofilinio agento želatinavimui yra parinktas iš grupės, susidedančios iš: silicio dioksido, aliuminio monostearato, aliuminio tristearato
20 ir cetilo alkoholio.

13. Dozuota galeninė kompozicija pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad agentas lipofilinio agento želatinavimui konkrečiai yra silicio dioksidas.

14. Dozuota galeninė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos vidinė fazė, suderinama su prezervatyvų lateksu, atitinka bendrą
25 formulę:

	benzalkonio chloridas, 50 % tirpalas	0,265 g - 2,65 g
	silicio dioksidas	5 g - 7 g
	hidroksipropilceliuliozė	6 g - 8 g
	polioksietilenglikolio 7-glicerilkakaoatas	9 g - 11 g
30	polioksietilenglikolis 400	4 g - 6 g
	silikoninė alyva	q.s. 100 g

15. Dozuotos galeninės kompozicijos pagal 14 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s t u o , k a d j i s s u s i d e d a i š :

- a) benzalkonio chlorido tirpalo pridėjimo į silikoninę alyvą maišant;
- b) polioksietilenglikolio 400 ir polioksietilenglikolio 7-glicerilkakaoato skystoje formoje pridėjimo į mišinį a);
- 5 c) stadijos b) produkto maišymą pakankamą laiką, kad gautų homogeninį mišinį;
- d) hidroksipropilceliuliozės pridėjimą į c) stadijos produktą;
- e) stadijos d) produkto maišymą;
- 10 f) silicio dioksido pridėjimą; ir
- g) maišymą kol gauna galutinį produktą, kuris įdeda į apvaskalą, susidedantį iš želatinos.