

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3754**

(51)Int.Cl.⁵: **A61K 9/00,**
A61K 31/59,
A61F 13/20

(21) Paraiškos numeris: **IP1660**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 22**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 03 25**

(60) SU duomenys: **SU 4614544, 1989 07 10**

(31,32,33) Prioritetas: **88 09418, 1988 07 11, FR**

(72) Išradėjas:
Jacques Augros, FR

(73) Patent savininkas:
SSPL Safe Sex Products Licensing, 10bis, rue Piccini, 75116 Paris, FR

(74) Patentinis patikėtinis:
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Farmacinės sudėties gavimo būdas

(57) Referatas:

Farmacinės sudėties, skirtos lytiniu būdu perduodamų ligų profilaktikai ir kuri naudojama sąlytyje su gleivine, gavimo būdas charakterizuojamas tuo, kad sujungia mažiausiai vieną aktyvų komponentą, veikiantį prieš virusus arba bakterijas, sukeliančius minėtas ligas, perduodamas lytiniu būdu, medžiagą - skverbimosi lėtiklį, lėtinančią minėto aktyvaus komponento skverbimąsi per gleivinę ir farmaciškai tinkamą užpildą. Medžiaga - skverbimosi lėtiklis yra medžiaga, sudaranti plėvelę. Gelio pavidalo farmacinė sudėtis, pagal išradimą, yra paskirstoma taip: vaginalinį tamponą patalpina ant gelio ir, dėka tampono kapiliariškumo, gelis prasiskverbia į tampono vidų.

Išradimas priklauso medicinos sričiai, kuri siejasi su būdais, skirtais profilaktikai ligų, perduodamų lytiniu būdu, pavyzdžiui, AIDS ir kurios toliau bus trumpai žymimos "MST".

5

Labiausiai paplitusios lytiniu būdu perduodamos ligos yra sukeltos virusų, bakterijų, parazitinių organizmų ir grybelių. Šiandien dar nėra sukurtos nei vienos šių ligų profilaktikai skirtos priemonės, kuri galėtų būti alternatyva prezervatyvams, kurių netobulumas ir trūkumai juos naudojant gerai žinomi.

10

Yra žinoma, kad įvairūs cheminiai preparatai pasižymi tam tikru efektyviu poveikiu prieš mikrobus, kurie sukelia minėtas ligas. Dažniausiai naudojamos cheminės medžiagos yra dimetilalkilbenzalkonio chloridas arba benzalkonio chloridas ir nonilfenolpolioksietilenas arba nonoksinolas 9.

15

Tačiau šių medžiagų efektyvumas yra santykinis, kadangi jų veikimo spektras yra labai siauras, t.y. jos veikia tik keletą rūšių mikrobus, sukeliančių lytiniu būdu plintančias ligas ir, be to, jų suveikimo laikas yra ilgas, kas nepriimtina, kalbant apie šių ligų profilaktiką (apsisaugojimą).

20

Yra žinoma, kad AIDS virusu galima užsikrėsti pirmomis jo kontakto minutėmis su sveika gleivine, o šio viruso inaktivacija 1 % koncentracijos benzalkonio chlorido tirpalu įvyksta tik po tam tikro, ne mažesnio kaip 10 minučių, laiko tarpo, todėl užsikrėtimo tikimybė yra labai didelė ir šias medžiagas naudoti profilaktikai yra neleistina.

30

Tokiu būdu, žinomų cheminių medžiagų panaudojimas nėra efektyvi lytiniu būdu plintančių ligų profilaktikos

35

priemonė, nors šios medžiagos ir pasižymi antivirusinėmis savybėmis.

5 Yra žinoma, kad cholinės rūgšties dariniai, jų tarpe dedoksicholinės ir dehidrocholinės rūgštys naudojamos virusinių ligų gydymui, kurias sukelia *Herpes Simplex I* arba II virusas (žr. EP-A-O 113998).

10 Tačiau šiuo atveju kalbama apie terapiją, o ne apie apsisaugojimo būdą. Mūsų išradimas skirtas minėtų ligų profilaktikos (apsisaugojimo) būdai. Riba tarp terapijos ir profilaktikos ne visuomet yra ryški, vienok, skirtumo tarp šių dviejų veikimo būdų supratimas, šiuo atveju yra esminis, kadangi vieno ar kito pasirinkimas
15 yra pagrįstas naudojamos farmacinės sudėties paskyrimu, jos formos, įvedimo būdo ir gydymo pasirinkimu.

Skirtingai nuo profilaktikos (apsisaugojimo būdo), kuris taikomas sveikiems asmenims, terapija, kuri apra-
20 šyta, pavyzdžiui, patento EP-A-O 113998 aprašyme, yra efektyvus užsikrėtusiems asmenims. Tuo atveju, kai infekcija yra matoma, arba bent jau gali būti išaiškinta ir nustatyta, sergantysis gali pradėti vartoti vaistus. Tokiu būdu, labai tiksliai galima nustatyti vietas,
25 kuriose į organizmą pateko viruso *Herpes Simplex I* arba II infekcija ir kuriose turi būti vykdomas gydymas, jeigu naudojamas vietinis gydymo būdas.

Galima išanalizuoti du įvedimo būdus: parenteralinį (į
30 vidų) arba vietinį (per odą), t.y. labai lokalizuotą įvedimą tiksliai nustatytoje vietoje, kurioje yra infekcija.

Šiame išradime vietinis įvedimo būdas reiškia farmacinės sudėties (preparato) uždėjimą ne toje vietoje,
35 kur tiksliai nustatyta infekcija, bet ant plačios, dažnai komplikotos ir visada netikslios zonos, kadangi

infekcija, nuo kurios norima apsisaugoti, nėra lokalizuota.

5 Tokiu būdu, išsireiškiamą "vietiniu būdu" vartojamą terapijoje, o taip pat ir patente EP-A-O, 113998 (gydymas jau nustatytos, užsikrėtusios vietos) nereikia maišyti su tuo pačiu išsireiškimu, vartojamu aprašant šį išradimą, kuris skirtas infekcijos profilaktikai. Tokiu būdu aukščiau nurodytas išsireiškimas yra esminis.

10 Be to, siekiant apsisaugoti nuo lytiniu būdu perduodamų ligų, vietinis įvedimo būdas yra pranašesnis už parenteralinį, kadangi naudojamoje sudėtyje yra efektyvių gydymo medžiagų, kurių nepatartina įvesti į organizmo
15 vidų. Minėtos medžiagos gali tapti nuodingomis, jeigu didelės jų dozės patektų į organizmo vidų ir imtų dalyvauti medžiagų apykaitoje.

Reikia atkreipti dėmesį, kad patento EP-A-O 113998 aprašyme, analizuojamas poveikis tik *Herpes Simplex* I
20 arba II virusui, o siūlomas išradimas, skirtas profilaktikai ligų, perduodamų lytiniu būdu, kurias sukelia plataus spektro virusai, kurių pagrindiniai štamai, pavyzdžiui, yra:

25 - *Herpes genital I ir II virusas*

AIDS ŽIV I ir ŽIV II virusas

30 - *B hepatito virusas*

- *Papilomos virusas (HPV)*

Šiuo tikslu, siūlomas išradimas numato plačių, sudėtingų zonų apsaugą.
35

Nurodytame patente EP-A-O 113998 aprašyme, specialistui nesiūloma naudoti vieno iš cholinės rūgšties darinių:

5 - iš vienos pusės, dėl efektyvaus apsauginio veikimo, trunkančio keletą valandų, kuris reikalauja tolygių ir pakankamų farmacinės sudėties aplikacijų, zonoje, kuri

blogai apsaugota ir neužsikrėtusi, bet kuri gali užsikrėsti, arba ji užkrėsta ir gali užkrėsti partnerį.

10

- iš kitos pusės, dėl plataus viruso spektro, kuris pasireiškia kitaip negu *Herpes Simplex* virusas ir yra labiau apibendrinto veikimo.

15 Šis išradimas skirtas farmacinės sudėties, kuri turi vieną ar daugiau aktyvių komponentų, kurie yra efektyvūs apsisaugojant nuo ligų, perduodamų lytiniu būdu, gavimo būdui.

20 Šis išradimas taip pat siejasi su farmacinės sudėties gavimo būdu, kuri vietiniu būdu apsaugoja aukštos rizikos zonas, kaip, pavyzdžiui, moters makštį.

25 Makštis turi gleivinę, kuri pagal savo prigimtį, yra palanki medžiagų praėjimui, kaip išleidžiant jas iš organizmo į išorę, taip ir susiurbiant į organizmą.

30 Ligų, perduodamų lytiniu būdu, efektyviai profilaktikai aktyvūs komponentai neturi būti susiurbiami į organizmą, tame tarpe, per makštį.

Iki šiol, minėtų ligų profilaktikai negalima buvo naudoti kai kurių medžiagų, kadangi šios medžiagos difunduodavo į organizmą.

35

Šis išradimas išsprendžia aukščiau paminėtą problemą.

Šio išradimo objektas yra farmacinės sudėties, skirtos lytiniu būdu perduodamų ligų profilaktikai, naudojant minėtą sudėtį sąlytyje su gleivine, gavimo būdas, kuris
 5 charakterizuojamas tuo, kad sujungia mažiausiai vieną aktyvų komponentą, veikiantį prieš virusus arba bakterijas, kurie sukelia lytiniu būdu plintančias ligas, medžiagą- lėtiklį (inhibitorių), kuri lėtina aktyvaus komponento skverbimąsi per gleivinę ir terapiškai tinkamą užpildą.

10

Toliau išradimas aprašomas detaliau, kur pateikiamas vienas iš daugelio galimų pavyzdžių.

15

Naudojama skverbimąsi lėtinanti medžiaga yra inertinė ir nenuodinga medžiaga, kuri ant gleivinės ar odos gali sudaryti izoliuojančią ir apsauginę plėvelę.

20

Tam, kad būtų pakankama atsarga, apsauga turi būti efektyvi, pradedant nuo makšties angos, ir dengti visą gleivinę, o tai realizuoti yra sunku, kadangi gleivinė turi daug raukšlių.

25

Pagal siūlomą būdą į sudėtį taip pat įveda inertinę nenuodingą medžiagą, kuri disperguoja aktyvų komponentą ar komponentus, tam, kad gauta šiuo būdu sudėtis tolygiai ir pakankamai pasiskirstytų.

30

Pagal išradimą, naudojama šiame būde medžiaga -skverbimosi lėtiklis ir disperguojanti medžiaga yra viena ir ta pati medžiaga, būtent iš silikonų grupės.

35

Yra žinoma, kad cholinė rūgštis yra tulžies natūrali sudedamoji dalis ir šiuo metu ji naudojama terapijoje, kaip choleretinė (tulžį varanti) medžiaga, taip pat yra naudojamos farmaciškai tinkamos šios rūgšties druskos.

Iš patento EP-A-O 285 285 aprašymo yra žinomas disperguojančios medžiagos panaudojimas, kuri šiame dokumente pateikta kaip "bet kokia medžiaga, galinti sumažinti paviršinių įtempimų skiriamąjį ribą tarp dviejų fazių, esančioje vandens terpėje" derinyje su cholinės rūgšties dariniais, virusinių infekcijų gydymui. Žinant, kad virusas naudoja ląstelės, kurioje jis parazituoja, proteiną tam, kad apie save sukurtų nukleino rūgšties grandinę (DNR arba RNR), disperguojančios medžiagos antivirusinis veikimas, kaip tai aprašyta patento EP-A-O 285 285 aprašyme, pasireiškia tuo, kad nutraukiama viruso plėvelė, jis nebegali užgrobti kitų ląstelių ir tokiu būdu suyra.

Svarbu pabrėžti, kad disperguojanti medžiaga, kurios veikimas aprašytas aukščiau, yra farmacinės sudėties, kuri įvedama parenteraliniu būdu, komponentas. Minėta farmacinė sudėtis, turinti nurodytą disperguojančią medžiagą, yra tiesiogiai įleidžiama į kraujotakos sistemą.

Siūlomame būde disperguojančios medžiagos, kuri yra sujungta su vienu ar daugiau aktyvių komponentų, veikimas yra visiškai kitoks.

Šiuo atveju, priešingai negu aprašyta minėto patento paraiškoje, ši medžiaga tiesiogiai neveikia į virusą.

Siūlomu būdu gauta sudėtis, priešingai negu sudėtis, aprašyta patento EP-A-O 285 285 aprašyme, kuri įvedama parenteraliniu arba oraliniu būdais, yra skirta įvesti vietiniu būdu.

Plėvelę sudarančios medžiagos, kuri naudojama pagal šio išradimo siūlomą būdą, pagrindinė savybė yra ta, kad visame zonos paviršiuje, kuri norima apsaugoti, formuo-

jama vienalytė izoliacinė plėvelė, kuri vaidina barjero vaidmenį:

- 5 - ji lėtina aktyvaus komponento skverbimąsi į organizmą ir tokiu būdu pašalina šio komponento metabolizmą, o po sudėties pasiskirstymo lieka laiko šio aktyvaus komponento veikimui;
- 10 - ji kliudo viruso difuzijai, kuris per gleivinę sukelia lytiniu būdu plintančias ligas. Tokiu būdu nepa-geidaujamas virusas laikomas sąlytyje su aktyviu komponentu, kuris gali jį sunaikinti;
- 15 - jos izoliuojantis ir apsauginis vaidmuo yra dvigubas ta prasme, kad ji apsaugoja sveiką moterį nuo užsikrėtimo, ir, jeigu moteris jau užsikrėtusi, plėvelė, dėl savo izoliuojančio efekto, apsaugoja jos partnerį.
- 20 Plėvelės susidarymo efekto ir dispergavimo efekto derinys leidžia pasiekti farmacinės sudėties pasiskirstymą po visą makšties gleivinėje susidariusių raukšlių paviršių.
- 25 Šiame išradime naudojama cholinės rūgšties druska yra natrio cholatas.
- 30 Natrio cholatas yra stipri antivirusinė ir antibakterinė priemonė. Šis junginys yra nenuodinga biologinė medžiaga ir aktyvi, esant net mažai jos koncentracijai. Natrio cholato kiekis, kuris įvedamas pagal siūlomo išradimo būdą sudaro geriau 0,2-1,5, bet dar geriau 0,25-1 svorio %, lyginant su visu įvedamų medžiagų svoriu.
- 35 Geriausias plėvelę sudarantis ir disperguojantis agentas išradimo tikslui pasiekti yra dimetilpolisilok-

sanas, kuris turi antiadhezinių savybių, sustiprinančių plėvelės izoliacinį veikimą.

5 Pagal siūlomą šio išradimo būdą įvedamas dimetilpolisiloksano kiekis yra 3,5 svorio % eilės, lyginant su visu įvedamų medžiagų svoriu.

10 Reikia pažymėti, kad farmacinėje sudėtyje pagal siūlomą išradimą, plėvelę sudarančios medžiagos kiekis yra žymiai didesnis už aktyviojo komponento kiekį.

15 Tai yra todėl, kad norima sudaryti plėvelę ne tik vi-soje apsaugomoje zonoje (kuri yra labai didelė makšties gleivinės atveju), bet ir pasiekti pakankamą kompaktiškumą, kad būtų galima gauti kiek galima efektyvesnį izoliacinio barjero efektą, ir tai daroma siekiant šių tikslų:

20 - sumažinti (pageidautina ir pilnai sukliudyti) patogeninių agentų pernešimo riziką tiek išeinančių iš gleivinės, tiek nukreiptų ir į gleivinę.

25 - išvengti aktyvių komponentų, susijungusių su plėvele, susiurbimo į gleivinę ir sulaikyti šiuos komponentus toje vietoje, kur reikalingas vietinis jų poveikis.

30 Ši kiekį geriau padidinti, negu sumažinti, kadangi plėvelės susidarymo efektas didėjant koncentracijai, turi tendenciją augti.

35 Farmaciškai tinkamas užpildas, leidžiantis pasiekti šio išradimo tikslą, yra klasikinis užpildas, tinkamas gautos farmacinės sudėties vietiniam įvedimui. Norint apsaugoti makšties gleivinę, užpildas turi tikti vidiniam ir ilgalaikiam naudojimui.

Specialistas geriau pasirinks vandens užpildą, kuris pasižymi adhezija ir sudaro tirpalą su turimais natūraliais skysčiais.

5 Geresniam siūlomo būdo panaudojimui, gaminant farmacinę sudėtį galima įdėti buferinės medžiagos, pavyzdžiui, druskos rūgštis, tiek kad būtų pasiekta pH 4,7. Šis dydis leis išsaugoti makšties florą ir Doderleino bacilą. Labai svarbu nesuardyti Doderleino bacilos, ka-
10 dangi ji pasižymi svarbiausiomis apsauginėmis savybėmis prieš lytines infekcijas. Todėl ją būtina išsaugoti.

Siūlomu būdu gauta farmacinė sudėtis gali būti tirpalo pavidalo (vaginaliniai dušai), kremai ir geliai.

15 Priklausomai nuo pritaikymo, specialistas pasirenka farmaciškai tinkamą užpildą.

Sudėties, gautos pagal siūlomą būdą, formos pasirinkimas priklauso nuo panaudojimo. Ši sudėtis turi būti tam tikro klampumo, tinkančio pasirinktam naudojimui būdai.

Siekiant gauti sudėties, gautos siūlomu būdu norimą reologinį elgesį, į ją deda sutirštintojo.

25 Iš žinomų klasikinių sutirštintojų, išradimo tikslui pasiekti geriausiai tinka hidroksipropilmetilceliuliozė, kurią gamina viena Paryžiaus firma "SEPPIC", aveniu de Šazelize, 75008- Paryžius, ir prekyboje ji turi pavadinimą "METALOZA 60 SH 4000".
30

Šis sutirštintojas leidžia gauti geriausiai tinkamą klampumą pasirinktai siūlomos farmacinės sudėties formai (tirpalas, kremas, gelis ir t.t.). Tokiu būdu sudėties gautas klampumas žymiai nesikeičia, keičiantis jos pH dydžiui ją gaminant.

Iš toliau pateiktų pavyzdžių bus aiškesnis šio reagento drėgnumas.

5 Pagal išradimą, pasiūlytu būdu gautos ir dažniausiai naudojamos sudėties komponentų procentinė sudėtis parodyta 1 lentelėje.

1 lentelė

- 10 - 0,25 - 1 svorio % natrio cholato,
 - 3,5 svorio % dimetilpolisiloksano,
 - 4 svorio % hidroksipropilmetilceliuliozė,
 - druskos rūgštis: kiekis, reikalingas gauti pH=4,7,
 - vanduo: kiekis, reikalingas iki 100 svorio %.

15

Pagal vieną iš siūlomo būdo realizavimo atvejų, kombinuoja keletą aktyvių komponentų, pavyzdžiui, tam, kad sustiprintų natrio cholato veikimą į kai kurias bakterijas.

20

Tuo tikslu į natrio cholatą ir plėvelę sudaranti ir disperguojanti agentą deda vieną ar daugiau antivirusinių ir baktericidinių medžiagų, be to, turinčių spermicidinių savybių (spermatozoidų naikinimo savybių).

25

Tokiu antivirusiniu, baktericidiniu ir spermicidiniu agentu parenka benzalkonio chloridą ir/arba nonoksinolą 9.

30

Vienas iš šio išradimo pranašumų ir yra galimybė panaudoti nonoksinolą 9. Ištikrųjų nonoksinolas 9, dėl savo savybės kauptis kepenyse, gali turėti tam tikrą kenksmingą poveikį. Be to, jo skvarbumas per makšties gleivinę siekia 80 %. Šio išradimo siūlomame būde naudoti nonoksinolą 9 galima be jokios rizikos todėl, kad įvedama plėvelę sudaranti medžiaga, kuri suformuoja izoliuojančią plėvelę, veikiančią kaip lėtiklis, trukdantis aktyviems komponentams prasiskverbti į orga-

35

nizmą.

Benzalkonio chlorido ir nonoksinolo 9 naudojami kiekiai atitinkamai yra 0,5-1 ir 0,25-1 svorio % atžvilgiu bendro visų įvedamų medžiagų svorio.

- 5 Tokiu būdu, išradimo tikslo įgyvendinimui, naudojamų medžiagų procentinė sudėtis parodyta 2-ojoje lentelėje.

2 lentelė

- 10 - 0,25-1 svorio % natrio cholato,
 - 0,5-1 svorio % benzalkonio chlorido,
 - 3,5 svorio % dimetilpolisiloksano,
 - 4 svorio % hidroksipropilmetilceliuliozė,
 - druskos rūgštis: kiekis, reikalingas gauti pH=4,7,
 15 - vanduo: kiekis, reikalingas iki 100 svorio %.

- Būdas, realizuotas pagal 2-ojoje lentelėje nurodytas proporcijas, leidžia gauti farmacinę sudėtį, tinkančią apsisaugoti nuo lytiniu būdu perduodamų ligų, pri-
 20 klausomai nuo šios sudėties specifiškumo. Apsauga, nau-
 dojant šią sudėtį yra labai efektyvi.

- Iš tikrųjų sudėties veiksmingumas yra antivirusinis, baktericidinis ir spermicidinis.
 25

- Jis leidžia vykdyti aktyvią inaktivaciją virusų, suke-
 liančių lytiniu būdu plintančias ligas, o taip pat bakterijų ir grybelių, kurie taip pat sukelia lytiniu
 būdu plintančius susirgimus, jų tarpe yra:

- 30 - *Staphylococcus Aureus*,
 - *Candida Albicans*,
 - *Streptococcus Agalactiae*,
 - *Neisseria Gonorrhoeae*,
 35 - *Garnella Vaginalis*,
 - *Trichomonas Vaginalis*

Trijų aktyvių komponentų kombinacija, gauta siūlomu būdu pagal 2-ąją lentelę, turi papildomą poveikį ir platų veikimo spektrą.

- 5 Kaip pavyzdys yra efektyvus nonoksinolo 9 veikimas į *Chlamidia Trachomatis*, kuris taip pat sukelia labai žymų infekcijos, sukeltos *Candida Albicans*, padidėjimą.

- 10 Benzalkonio chloridas, kurio atitinkamai deda pagal siūlomą būdą, pasižymi tiksliau poveikiu į *Candida Albicans*.

- 15 Pagal vieną išradimo variantą siūlomas būdas apima farmacinės sudėties paruošimą kaip tai buvo aprašyta aukščiau, o pagal kitą variantą, būdas apima vagi-
nalinio tampono paruošimą ir, po to, paruoštos far-
macinės sudėties įvedimą į tamponą. Makštinis tamponas
paruošiamas pagal Prancūzijos patento Nr. A-2-614 525
aprašymą. Toks tamponas neturi trūkumų, kuriuos turi
klasikiniai kontraceptiniai tamponai. Minėti trūkumai
20 yra sunkus išėmimas, dirginimas, neslapumas. Siūlomamo
tampono korpuse yra pagilinimas, kuris skirtas užsika-
binimui ir ištraukimui.

- 25 Siūlomo išradimo būdui įgyvendinti, tamponas turi tu-
rėti charakteristikas, susietas su jo įrenginiu ir jo
pritaikymo būdu.

- 30 Tamponas, kuris naudojamas kaip farmacinės sudėties,
skirtos lytiniu būdu plintančių ligų profilaktikai,
nešėjas yra pagamintas iš putų pavidalo medžiagos su
atviromis akutėmis, pavyzdžiui, poliefiruretano putų.

- Tampono, padaryto iš poliefiruretano putų geriausias
tankis yra 15-18 ribose.

- 35 Poliefiruretano putų atsparumas plyšimui yra 70-100 ki-
lopaskalių (kPa) ribose.

Poliefiruretano putų akučių dydis yra 0,67-0,53 milimetrų (mm) ribose.

Siūlomo išradimo realizavimui tamponas daromas taip, kad jame nebūtų "odos", t.y., kad nebūtų daugiau ar mažiau nepertraukiamo paviršiaus praktiškai be atvirų akučių. Dėl to, tamponas yra išpjaunamas iš atitinkamo storio plokštės, o ši plokštė išpjaunama iš putų pavidalo bloko, nuo kurio nupjaunant yra pašalinta "oda".

10

Atsižvelgiant į aukščiau išdėstytus kriterijus, o taip pat ir į vartotojos anatomiją, specialistas parenka tampono formą ir išmatavimus.

15

Pagal siūlomo išradimo būdą farmacinę sudėtį ruošia, geriausiai vandeninio gelio pavidale, vandeninio todėl, kad priklauso kokioje kūno dalyje yra naudojama. Iš tikrųjų kalbama apie naudojimą labai jautrioje kūno dalyje: makšties (vaginalinėje) gleivinėje, kuri neturi būti erzinama arba ardoma. Be to, tokia gelio forma idealiai laikosi tampone. Iš tikrųjų, pavyzdžiui, sleigiant sudėtis neturi gausiai išeiti iš tampono, kai juo naudojantis asmuo ją įveda į makštį. Tamponas turi išsilaikyti ir būti efektyviu, pakankamai ilgą laiką, bent jau keletą valandų o, farmacinės sudėties pavidas, kuria įmirkomas tamponas turi būti toks, kad šio mišinio neišsiskirtų per daug, bent jau pirmomis naudojimo minutėmis. Labai svarbus yra gelio panaudojimas, kadangi jis padidina efektyvumą. Gelis, dėl savo klampumo gerai kontaktuoja su gleivine, ir todėl tolygiai ir pakankamai pasiskirsto po gleivinę.

20

25

30

35

Apie tai, kas buvo kalbama aukščiau, pabrėžia svarbų sutirštintojo vaidmenį - tai yra kas siejasi su klampumu, kuri turi turėti gelis, kuriuo įmirkomas tamponas.

Vandeninio gelio kiekis, reikalingas tampono įmirkimui, priklauso nuo tampono išmatavimų ir sudėties. Patirtis rodo, kad yra geriau, kai tamponas nepilnai įmirkytas, todėl, kad priešingu atveju būtų didelis gelio išsi-
 5 skyrimas, kai naudojantis asmuo jį įveda į makštį, ir, be to, reikia duoti galimybę sugerti ir neutralizuoti skystus komponentus (pakeitimo būdu). Šios sąlygos nusakoma, kad turi būti įmirkyta apie 25 % bendro sugeriančio tampono tūrio.

10

Kiekvienas tamponas įpakuojuamas į kapsulę individualiai ir hermetiškai. Tamponui, kurio diametras 45 mm ir storis 20 mm daro kapsulę, kurios vidinis diametras 46 mm, o aukštis 24 mm. Esantis tarpas tinka tampono pra-
 15 mirkimui siūlomą būdu.

Kapsulės išorėje yra 5 mm pločio bortelis, prie kurio, uždarant kapsulę, privirinamas dangtelis.

20

Esanti aplink tamponą nedidelė, laisva erdvė dėl kapsulės (24 mm) ir tampono (20 mm) išmatavimų skirtumo, palengvina kapsulės uždarymą.

25

Kapsulė gali būti pagaminta, pavyzdžiui iš polivinilo. Dangtelis gaminamas iš aliuminio derinio, kuris klasikiniai naudojami gaminių uždarymui plastike.

Įmirkymas, pagal išradimą, vykdomas taip:

30

Ant kapsulės dugno patalpina reikalingą gelio kiekį. Tamponui, kurio išmatavimai 45x20 mm, reikia apie 5 g. gelio. Po to gelis paskirstomas plonu sluoksniu po visą kapsulės paviršių. Tuomet ant gelio deda tamponą ir dangteliu uždaro kapsulę. Gelis skverbiasi į tamponą jo
 35 kapiliarais. Įmirkymo laikas yra maždaug 30 sekundžių, pageidautina, kad kapsulė būtų uždaryta per keletą

sekundžių tuoj pat po tampono įdėjimo, t.y. iki tol, kol baigiasi automatinis jo įmirkymas.

5 Tokiu būdu įmirkymas baigiasi paskutinėmis įpakavimo minutėmis. Kitais žodžiais tariant, įmirkymas vyksta "užmaskuoto laiko" eigoje.

10 Invertavimas, susietas su gelio uždėjimu ant tampono, o ne ant kapsulės dugno, yra nerekomenduojamas, jeigu, kaip tai būtų logiška, vidinis kapsulės turis yra artimas išoriniam tampono tūriui. Iš tikrųjų, šiuo atveju yra didelė tikimybė, kad gelis kapsulės kraštais bus atsitiktinai nubrauktas. Kadangi dangtelis turi būti tvirtinamas prie bortelio, dažniausiai jį privirinant, todėl patekęs ant bortelio, gelis kliudys vi-

15 rinimui, ir tai labai svarbu, kadangi gelis turi silikono. Esant nors nedideliame gelio kiekiui, kapsulės uždarymas nebus hermetiškas.

20 Kadangi tampone yra didelis kiekis antivirusinių ir baktericidinių agentų, todėl jį sterilizuoti nebūtina.

Tokiu būdu, panaudojus tamponą, kuris, pagal išradimą yra įmirkytas kelių aktyvių elementų deriniu, gaunamas

25 papildomas šių komponentų aktyvumas, t.y. naujas pranašumas, kuris specifiškai tinka ligų, perduodamų lytiniu būdu, profilaktikai.

30 Visas tampono paviršius turi atviras akutes, todėl po jo įmirkymo aktyviu vandeniniu geliu, tamponas tampa aktyviu nuo jo panaudojimo momento, t.y. įvedant jį į vagalinę angą (makštį), pagal savo judėjimo kelią vidun jis padengia geliu visą gleivinę, ir ši sąlyga yra būtina tam, kad užtikrinti momentinę ir teisingą apsaugą.

35

Vandeninio gelio frakcija, kuri išsiskiria iš tampono jam judant, pasiskirsto tampono išorėje, pradžioje, dėl

esančių tarp akučių sujungimų, gelis būna centrinės zonos akutėse. Be to, dėl vidinio pernešimo, išėjusio gelio kiekio bus daugiau dėl judesių, kurie vykdomi lytinių santykių metu, o tai ypač gerai naikina mikrobus, esančius vaginalinėje terpėje, o taip pat spermoje ir spermatozoiduose, naikinimui.

Tokiu būdu, fizikinis gelio pasiskirstymas yra pastovus ir tolygus, ko negalima gauti su paprastu tamponu. Tai taip pat sustiprina dimetilpolisiloksano veikimą, kadangi lygiagrečiai su jo dispergavimo medžiagos savybėmis, leidžia sudaryti ant gleivinės ir odos apsauginę plėvelę. Izoliuojantis ir hidrofobinis efektas siejasi su pačio dimetilpolisiloksano prigimtimi, kuris priklauso siloksanams.

Turint omenyje, kad aktyvių komponentų koncentracija gelyje yra nedidelė ir, kad plėvelę sudarantis agentas lėtina šių elementų skverbimąsi į organizmą, gelis, pagal išradimą, gali būti naudojamas ilgai ir pakartotinai.

Asmuo, naudojantis tamponą, gali jį atnaujinti taip dažnai, kaip jis nori. Tą patį tamponą galima palikti makštyje keletai valandų, nerizikuojant sukelti makšties gleivinės suerzinimą, net jeigu jį ir pamirštų pašalinti.

Po paskutinio lytinio santykiavimo rekomenduojama tamponą palikti makštyje bent jau šešioms valandoms, tam, kad užtikrintų geriausią galimą apsaugą.

Benzalkonio chlorido buvimas farmacinėje sudėtyje pagal 2-ąją lentelę sustiprina natrio chlorato veikimą ir pašalina "Toxic Shock Syndrome" (toksinio šoko sindromo) riziką.

"Toksinio šoko sindromas" yra greito *Staphylococcus Aureus* dauginimosi pasekmė, kuomet suardyti kiti patogeniniai agentai. Toks vystymasis yra rimtas todėl, kad *Staphylococcus Aureus* išskiria toksinus, kurie labai greitai tampa mirtinai pavojingi. Benzalkonio chloridas, kaip ir natrio cholatas aktyviai veikia šį pavojingą mikroba.

Kaip buvo aprašyta aukščiau, įmirkytas tamponas užtikrina dvigubą apsaugą.

AIDS atveju galime išnagrinėti keletą atvejų:

- lytiniai santykiai tarp sveikos moters ir serologiškai teigiamo partnerio arba, kurio susirgimas yra išreikštas: moters organizmas izoliuotas ir apsaugotas plėvele, kuri dengia makšties gleivinę. Aktyvūs elementai suardo infekcinius agentus, kurie yra spermoje arba yra įvedami partnerio.

- lytiniai santykiai tarp moters, kuri yra serologiškai teigiama arba jos susirgimas yra išreikštas, ir sveiko partnerio: makšties gleivinės padengimas gelio plėvele izoliuoja gleivinę ir galimus virusų prasiskverbimo taškus (erozija, įtrūkimai). Virusai negali išeiti iš sergančios moters organizmo. Išsiskiriantis iš tampono gelis padengia partnerio organą ir tai pat užsitvirtina ant jo, tokiu būdu plėvelė apsaugoja jį nuo tiesioginio kontakto ir dėl odos apsauginio efekto.

- lytiniai santykiai tarp moters ir partnerio, kurie abu yra serologiškai teigiami arba jų susirgimai yra išreikšti: gelio buvimas neleidžia antrą kartą patekti infekcijos agentams, dėl tarpusavio izoliavimo ir abiejų partnerių infekcinių agentų ardymo.

Tokiu būdu, minėtas įmirkytas tamponas ypač tinka AIDS profilaktikai.

5 Įmirkytas tamponas aukščiau aprašytu būdu taip pat gali būti naudojamas lytiniu būdu perduodamų ligų profilaktikai, papildant klasikinės kontraceptinės priemonės (tabletes, sterilizatorius (spirales) ir t.t.) be rizikos supainioti kai kurių sterilizatorių siūlus.

10 Slapumas yra šio tampono privalumas. Skirtingai negu prezervatyvas, partneriui jis yra nepastebimas. Dėl šio faktoriaus prezervatyvų platesnis panaudojimas yra ribotas. Šiame išradime siūlomas tamponas tokio trūkumo neturi.

15 Be to, įmirkytas tamponas patiekiamas vienkartiniam naudojimui, perplėšiamame įpakavime, kas leidžia teisingai jį apsaugoti ir laikyti, o taip pat paprastai juo pasinaudoti.

20 Aprašytas pasiūlyto būdo variantas turi daug privalumų ne tik kovojant su AIDS plitimu.

25 Detaliau šis išradimas bus aprašytas toliau pateiktuose pavyzdžiuose.

PAVYZDŽIAI

NAUDOJAMOS MEDŽIAGOS:

- 30
- Natrio cholatas, parduoda firma Sosjete Sipek, Linkolno-7, 75008, Paryžius (Prancūzija).
 - Benzalkonio chloridas, komercinis pavadinimas -
 - 35 "Rewoquat B 50", parduoda firma Sosjete Šering, Le Korbiuze 5, 194150, Runžis (Prancūzija).

- Nonoksinolas 9, komercinis pavadinimas- "SIMULSOL 930NP", parduoda firma Sosjete Seppik, de Šazelize -90, 75008, Paryžius (Prancūzija).

5 - Dimetilpolisiloksanas, komercinis pavadinimas- "365 MEDIKAL GREID EMULSION", parduoda firma Sosjete dou Koring Korporacija, Midland, Mičigano valstybė, 48640 (JAV).

10 - Hidroksipropilmetilceliuliozė, komercinis pavadinimas- "METALAZ 60 SH 4000", parduoda firma Sosjete Seppik, de Šazelize 70, 75008, Paryžius (Prancūzija).

15 **1 PAVYZDYS:** Įmirkyto vandeniniame gelyje pagal 1 lentelės sudėtį makštinio tampono paruošimas.

TAMPONAS: jį gamina iš poliuretanefyro putų, turinčių tokias charakteristikas:

20 - tankis: apie 22;
 - atsparumas plyšimui: apie 130 kPa;
 - akutės vidutinis dydis: 0,6 mm;
 - tamponą išpjauna iš plokštės, be paviršinės "odos".
 Tampono išmatavimai: diametras -45 mm, storis -20 mm.
 25 - tampono korpuse daro dvi یدubas, pagal Prancūzijos patentą Nr. A-2-614 525.

GELIS:

30 - Aukščiau nurodytų išmatavimų tamponui įmirkyti reikia 5 g gelio (bendras tampono sugėrimo tūris yra apie 20 gramų).
 - Naudojamam geliui gauti komponentų santykis yra:
 - natrio cholatas 0,025 g (0,5%)
 - dimetilpolisiloksanas (35% tirpalas) 0,50 g (10%)
 - hidroksipropilmetilceliuliozė 0,20 g (4%)

- druskos rūgštis kiekis, reikalingas pasiekti $\text{pH} = 4,7$
- išvalytas vanduo reikalingas kiekis iki 5 g

GELIO PARUOŠIMAS:

(operacijų nuoseklumas ir vykdymas nepriklauso nuo
5 ruošiamo produkto kiekio)

- Natrio cholatą ištirpina pusėje tūrio, kambario tem-
peratūros išvalytame vandenyje, esančiame nerūdyjančio
plieno inde (indas B). Po to prideda dimetilpoli-
10 siloksano. Šį mišinį maišo kol gauna homogeninį tir-
palą. Kadangi naudojamos paviršiaus aktyvios medžiagos,
tai mišinį maišo nedideliu greičiu.

- Kitame nerūdyjančio plieno inde su dvigubomis sie-
15 nelėmis (indas A), šildo kitą išvalyto vandens pusę iki
70°C praleidžiant vandens garus tarp indo sienelių.

Po to, maišant įveda ir disperguoja hidroksipropilme-
tilceliuliozę, ir maišo iki kol gauna homogeninį gelį.
20 Po to gautą gelį atvėsina iki kambario temperatūros,
cirkuliuojant šaltam vandeniui tarp dvigubų indo sie-
nelių.

- inde B gautas tirpalas palaipsniui perpilamas, esant
25 kambario temperatūrai, į gelį, gautą inde A ir maišomas
kol gaunamas homogeninis gelis.

- pH dydis gaunamas pridedant druskos rūgšties IN-tir-
palo tokią kiekį, kad gautų $\text{pH} = 4,7$.

30

- Į bendrą gelio masę dar įpila išvalyto vandens, kad
gautų 5 g bendros masės.

TAMPONO ĮMIRKYMAS:

5 - Aprašytu būdu gautas gelis patalpinamas ant kapsulės dugno, kurios vidinis diametras yra 46 mm, aukštis-24 mm ir išorinis apvado plotis-5 mm.

- Ant gelio dedamas tamponas, ir dėl tampono kapiliarizavimo gelis skverbiasi į tamponą.

10 - Kapsulė hermetiškai uždaroma, užlituojant jos dangtelį.

PAVYZDYS II: Įmirkyto geliu pagal 2-ąją lentelę maksimalinio tampono paruošimas.

15

TAMPONAS:

- Tamponas paruošiamas visiškai taip pat, kaip aprašyta pirmajame pavyzdyje.

20

GELIS:

Tampono įmirkimui reikalinga 5 g gelio:

25 - Naudojamam geliui gauti komponentų santykis yra:

- natrio cholatas	0,025 g (0,5%)
- benzalkonio chloridas	0,05 g (1%)
- nonoksinolas 9	0,025 g (0,5%)
- dimetilpolisiloksanas (35 % tirpalas)	0,50 g (10 %)
- hidroksipropilmetilceliuliozė	0,20 g (4%)
- druskos rūgštis	kiekis reikalingas pasiekti pH = 4,7
- išvalytas vanduo	reikalingas kiekis iki 5 g

GELIO PARUOŠIMAS:

- Gelis paruošiamas visiškai taip pat kaip aprašyta pirmajame pavyzdyje.

5

- Benzalkonio chloridą ir nonoksinolą 9 įdeda kartu su dimetilpolisiloksanu.

TAMPONO ĮMIRKYMAS:

10

- Tamponą įmirko visiškai taip pat, kaip aprašyta pirmajame pavyzdyje.

FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

15

A-ANTIVIRUSINĖS SAVYBĖS

20

Infekuotame AIDS ŽIV 1 virusu tirpale, nustatant kiekybinį inversinės transkriptazės aktyvumą (*Transkriptase Inverse*), buvo nustatytas enzimatinio viruso agento sulėtinimas:

a - natrio cholatu, esant tokioms sąlygoms:

natrio cholato koncentracija tūrio %	inversinės transkriptazės sulėtinimas %	apdorojimo laikas
0,04	70	15 min.
0,25	90	5 min.
0,50	99	1 min.

25

b - geliu, kurio sudėtis atitinka antrąjį pavyzdį.

gelio koncentracija tūrio %	inversinės transkriptazės sulėtinimas %	apdorojimo laikas
10^{-6}	5	
10^{-5}	7	
10^{-4}	99	
10^{-3}	100	mažiau negu 2 min
10^{-2}	100	mažiau negu 2 min

B-BAKTERICIDINĖS SAVYBĖS

5

Gelis, kurio sudėtis atitinka antrąjį pavyzdį, prie 32 laipsnių Celsijaus turi toki baktericidinį aktyvumą:

štamai	antiseptinė koncentracija tūrio %	reikalingas kontakto laikas
<i>Staphylococcus Aureus</i> CIP53127	0,5	5 min
<i>Candida Albicans</i> CIP 1180.79	5	5 min
<i>Streptococcus Agalacti</i> ae CIP 55.118	0,5	5 min
<i>Neisseria Gonorrhoeae</i> CIP 79.18	0,1	5 min
<i>Garnella Vaginalis</i> CIP 7074	0,5	5 min

10

Šioje lentelėje pateikti štamai atstovauja rūšis, atsakingas už vaginalinę infekciją, perduodamą lytiniu būdu.

15

Minimali antiseptinė koncentracija pagal Prancūzišką farmakopeją sudaro 5 % (gramas/mililitre) per 15 min.

C-ANTIPARAZITINĖS SAVYBĖS

- 5 Esant 0,5 % (gramas/mililitre) koncentracijai vandenyje, 5 min kontakto laikui prie 37 laipsnių Celsijaus, gelis (kurio sudėtis atitinka antrąjį pavyzdį) pasižymi nedelsiamu antiparazitiniu efektu, šiuo atveju *Trichomonas Vaginalis* sumažėja ne mažiau kaip 1000 kartų.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Farmacinės sudėties, naudojamos sąlytyje su glei-
vine, skirtos lytiniu būdu perduodamų ligų profi-
5 laktikai ("MST"), gavimo būdas, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad sujungia mažiausiai vieną priešvirusinį
arba priešbakterinį aktyvų komponentą, atsakingą už
minėtą "MST", medžiagą-lėtiklį, lėtinančią minėto akty-
vaus elemento skverbimąsi per gleivinę ir farmaciškai
10 tinkamą užpildą.
2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad medžiaga - skverbimosi lėtiklis yra plėvelę
sudaranti medžiaga.
15
3. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad medžiagą - skverbimosi lėtiklį sujungia su
disperguojančia medžiaga.
- 20 4. Būdas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad medžiagą-skverbimosi lėtiklį ir disperguo-
jančią medžiagą sudaro tas pats junginys, dažniausiai,
silikonų klasės.
- 25 5. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad junginys yra dimetilpolisiloksanas.
6. Būdas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad dimetilpolisiloksanas sudaro maždaug 3,5 svo-
30 rio %.
7. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad aktyvus komponentas yra cholino rūgšties drus-
ka.
35
8. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad cholino rūgšties druska yra natrio cholatas.

9. Būdas pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad natrio cholatas sudaro 0,2-1,5 svorio %.
10. Būdas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
5 tuo, kad natrio cholatas sudaro 0,25-1 svorio %.
11. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad farmaciškai tinkamas užpildas yra vanduo.
- 10 12. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad įdeda buferinio agento.
13. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad įdeda sutirštintojo.
- 15 14. Būdas pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad sutirštintojas yra hidroksipropilmetilceliu-
liožė.
- 20 15. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad įdeda nors vieną spermicidinį agentą.
- 25 16. Būdas pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad spermicidinis agentas yra benzalkonio chlori-
das ir/arba nonoksinolas 9.
17. Būdas pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad benzalkonio chloridas sudaro 0,5-1 svorio %, ir/arba nonoksinolas 9 sudaro 0,25-1 svorio %.
- 30 18. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad gauta sudėtis yra gelio pavidalo ant kurio
deda vaginalinį tamponą, ir dėka jo kapiliariškumo,
leidžia geliui prasiskverbti į tamponą.
- 35 19. Būdas pagal 18 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad tamponą gamina iš putų medžiagos su atviromis

akutėmis ir suformuoja mažiausiai vieną ildubimą, skirtą įvedimui ir ištraukimui.

5 20. Būdas pagal 19 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad tamponą gamina iš poliefiruretano, kurio tankis 15-28, atsparumas trūkimui 70-100 kPa ir akučių dydis 0,67-0,53 milimetrų.

10 21. Būdas pagal 18 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad tampono visas paviršius yra be "odos, t.y. turi atviras akutes.