



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105375** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)
A61K 9/02 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61P 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 09905	(72) Винахідник(и): Мікуласік Ендрі (HU), Сакалі Петер (HU)
(22) Дата подання заявки: 08.01.2010	(73) Власник(и): ЕГІШ ДЬЙОДЬСЕРДЬЯР НІЛЬВАНОШАН МЮКЕДЕ РЕСВЕНЬТАРШАШАГ, 30-38 Kereszturi ut, Budapest, H-1106, Hungary (HU)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 12.05.2014	(74) Представник: Брагарник Олександр Миколайович, реєстр. №326
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: P 09 00010, P 10 00006	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2005/276836 A1, 15.12.2005 US 4 853 211 A, 01.08.1989 WO 97/00670 A1, 09.01.1997 EP 0 270 882 A1, 22.06.1988 EP 0 404 376 A2, 27.12.1990 EP 0 770 384 A1, 02.05.1997 WO 2007/079389 A2, 12.07.2007 UA 33021 U, 10.02.2008 PHILLIPS A J: "Treatment of non-albicans Candida vaginitis with amphotericin B vaginal suppositories" AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNECOLOGY, MOSBY, ST LOUIS, MO, US LNKD-DOI:10.1016/J.AJOG.2005.03.034, vol. 192, no. 6, 1 June 2005 (2005-06-01), pages 2009-2012
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 09.01.2009, 07.01.2010	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: HU, HU	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.11.2011, Бюл.№ 21	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.05.2014, Бюл.№ 9	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/HU2010/000003, 08.01.2010	

(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ВАГІНАЛЬНОГО СУПОЗИТОРІЯ**(57) Реферат:**

Об'єктом цього винаходу є спосіб виготовлення вагінального супозиторія з поліпшеною ефективністю, що містить протигрибковий активний компонент, де вказаний активний компонент присутній одночасно в розчиненій і суспендованій формах в основі супозиторія, який містить поліетиленгліколь і полісорбат. Співвідношення суспендованого і розчиненого активного компонента в супозиторії може відтворюватися і вказане співвідношення не змінюється в ході зберігання.

UA 105375 C2

Область техніки

Даний винахід відноситься до вагінальних супозиторій з поліпшеною ефективністю, що містить протигрибковий активний компонент, при цьому зазначений активний компонент присутній одночасно в розчиненій і суспендованій формі в основі супозиторії, що містить поліетиленгліколь і полісорбат. Співвідношення суспендованого і розчиненого активного компонента в супозиторії відтворено і вказане співвідношення не змінюється під час зберігання. Додатковою метою даного винаходу є спосіб виготовлення зазначених фармацевтичних складів.

Попередній рівень техніки

Найбільш широко поширеними захворюваннями піхви є кілька видів грибкових інфекцій. У лікуванні даних інфекцій, як правило, застосовують протигрибкові препарати імідазолу. Відомо декілька фармацевтичних активних компонентів для застосування в даному лікуванні.

Існують деякі недоліки при застосуванні таблеток для перорального введення, що містять активні компоненти типу імідазолу. Абсорбція і розподіл активного компоненту займають багато часу, поки не досягається область інфекції за допомогою великого кола кровообігу. Для досягнення достатньої концентрації в крові для лікування зазначених інфекцій необхідні високі дози. Велика кількість активного компоненту викликає труднощі при виготовленні і крім того пацієнтові незручно приймати великі таблетки. Через швидке розкладання активного компоненту лікування повинно проводитись кілька разів на день або воно може тривати кілька днів. Погана розчинність активного компоненту і велика доза можуть викликати деякі небажані побічні ефекти.

Відомі деякі креми, мазі, розчини і емульсії, що застосовуються для місцевого введення. У разі даних складів активний компонент потрапляє безпосередньо в область інфекції, але зазначені склади незабаром стають рідкими і, таким чином, необхідна кількість активного компоненту не присутня в області інфекції і не діє протягом необхідного періоду, і це може бути незручно для пацієнта.

Інші терапевтичні можливості для лікування грибкових інфекцій є вагінальні супозиторії, що містять похідну імідазолу. Зазначені вагінальні супозиторії повинні відповідати деяким загальним вимогам, наприклад, активний компонент повинен бути присутнім в інфікованій області у відповідній формі, у відповідній кількості і концентрації протягом достатнього періоду для надання необхідної дії. Велика кількість публікацій у даній галузі лікування і велика різноманітність на ринку протигрибкових супозиторіїв показали, що застосовані в даний час супозиторії можуть відповідати лише деяким з вищевказаних вимог.

Відомі супозиторії містять активний компонент в суспендованій формі, що виготовлена в маслянистій основі, володіє високою адгезією щодо слизової оболонки.

У публікації Dellenbach et al. описані дослідження з застосуванням маслянистих супозиторіїв, що застосовуються для лікування вульвовагінального кандидозу, при цьому ефективність супозиторіїв, що містять сертаконазол порівнюють з супозиторіями, що містять еконазол (Dellenbach P, Thomas JL, Guerin V, et al: Topical treatment of vaginal candidosis with sertaconazole and econazole sustained-release suppositories. Int J Gynecol Obstet 2000; 71:S47-S52). 310 жінок з симптомами та ознаками вульвовагініту включали в дане рандомізоване дослідження. Існувала тенденція до більшої ефективності сертаконазолу, так як частота мікологічних рецидивів була нижчою, ніж при застосуванні еконазолу. Пацієнтів лікували 300 мг супозиторіїв сертаконазолу і 150 мг супозиторіїв еконазолу з уповільненим вивільненням. Результати оцінювали через 1 тиждень після лікування і пацієнти, лікування яких не було успішним, здобували другий супозиторій. 96 відсотків пацієнтів були інфіковані *Candida albicans* (Кандіда біла). 105 жінок не були клінічно вилікувані через 1 тиждень (49 в групі сертаконазолу і 56 в групі еконазолу) і проходили повторне лікування.

Повторне введення було необхідне, тому що рецидив симптомів відбувався з високою частотою після застосування одноразової дози незалежно від застосованого активного компоненту або його ефективності. Основна причина цієї проблеми полягає головним чином в основі супозиторіїв, яка не може проникати у вузькі складки слизової мембрани по краю матки і піхви. Отже, деякі активні патогени можуть залишатися на даній поверхні і здатні викликати високий відсоток мікологічного рецидиву.

Поліетиленгліколі застосовували як основу супозиторіїв протягом довго періоду часу. Як відомо, перевагами супозиторіїв на основі поліетиленгліколю порівняно з супозиторіями на основі олії є більш сприятлива адгезія і властивості розповсюдження. Дані факти представлені у Прикладі 2 (порівняльний дослід з моделлю 2.1, 2.2)

Додатковою важливою вимогою до інтравагінальних супозиторіїв є те, що вони повинні досягати всіх частин стінки піхви, включаючи вузькі складки слизової мембрани. Це може забезпечувати розвиток дії на всю поверхню піхви.

Відомі супозиторії, в яких активний компонент розчинений або суспендований в залежності від характеру зазначеного активного компонента.

Розчинений активний компонент швидко діє, але через погану адгезивну здатність й в'язкість розчину він важко прилипає до стінки піхви і незабаром залишає інфіковану область, тому період дії лікарського засобу скорочений, а ймовірність рецидиву підвищена. Ще одним недоліком супозиторіїв, що містять розчинений активний компонент є те, що введення необхідно повторювати багато раз в ході лікування.

Еконазол (як правило, у вигляді протигрибкових похідних імідазолу) погано розчинний у воді і маслі або в поліетилєнглїколевій основі супозиторію. Отже, зазначені активні компоненти застосовують у формі суспензії. Зазначена суспензія відповідає терапевтичним вимогам, тому частки прилипають до слизової мембрани піхви і забезпечують терапевтично ефективну кількість (тобто мікрограм) активного компоненту автоуповільненим чином. Дія супозиторіїв, які складаються тільки з суспендованого активного компоненту, є тривалим, але вказана дія розвивається повільно і існує більш низька ймовірність того, що активний компонент досягне інфікованої області у відповідній концентрації.

Фармацевтичні композиції, що виявляють сприятливі властивості цих двох лікарських форм і застосовуються одночасно, не відомі з рівня техніки.

Відомо, що деякі композиції, що містять поліетилєнглїколь як носій, містять активний компонент частково в розчиненій і частково в осадженій формі. Але у випадку даних композицій активний компонент осаджується при охолодженні композиції випадковим чином і, отже, кількість, розмір часток і дисперсія зазначеного осадженого активного компоненту є випадковими. Співвідношення осадженого і розчиненого активного компоненту є довільним і невідтворюваних, більше того, вказане співвідношення може змінюватися в процесі зберігання.

Метою цього винаходу є одержання фармацевтичного складу, який може забезпечувати присутність активного компоненту в інфікованій області у відповідній формі, відповідній кількості і концентрації протягом достатнього періоду часу для надання бажаної дії і де активний компонент здатний досягати всіх частин стінки піхви, включаючи вузькі складки слизової мембрани.

Короткий опис винаходу

Даний винахід ґрунтується на відкритті, що сприятливі властивості даних двох лікарських форм можна комбїнувати в одній композиції.

Несподівано виявили, що композицію згідно з цим винаходом можна відтворено виготовити таким чином, що заздалегідь певна частина активного компоненту розчинена, а решта перебуває в суспендованій формі. Лікарська форма згідно з цим винаходом має більш сприятливі властивості щодо розвитку терапевтичного ефекту, у порівнянні з композиціями, що містять активний компонент тільки в суспендованій або в розчиненій формі. Дане спостереження можна пояснити тим, що розчинений активний компонент швидко надає дію і може проникати набагато глибше, а суспендована частина активного компоненту може підтримувати даний ефект протягом тривалого періоду часу. Даний ефект посилюється в'язкістю і адгезією носія.

Даний винахід відноситься до вагінального супозиторію, що містить протигрибковий активний компонент одночасно в суспендованій і розчиненій формі, при цьому співвідношення суспендованого і розчиненого активного компоненту є відтворюваним і не змінюється в ході зберігання. Співвідношення суспендованого і розчиненого активного компоненту може варіювати залежно від характеру активного компонента.

Додатковим аспектом цього винаходу є спосіб одержання супозиторіїв, в якому заздалегідь певну частину активного компоненту розчиняють у суміші, яка містить поліетилєнглїколь та інші ексципієнти, після чого зазначену суміш охолоджують і решту активного компонента суспендують у вказаній суміші у твердій формі.

Детальний опис винаходу

Даний винахід відноситься до вагінального супозиторію, що містить протигрибковий активний компонент одночасно в суспендованій і розчиненій формі, при цьому співвідношення суспендованого і розчиненого активного компоненту є відтворюваним і не змінюється в ході зберігання.

Співвідношення суспендованого і розчиненого активного компоненту може варіюватися залежно від характеру активного компоненту.

Іншим аспектом цього винаходу є супозиторій, в якому заздалегідь певна частина активного компоненту розчинена в суміші, яка містить поліетиленгліколь, та інші ексципієнти і решта активного компоненту суспендована у вказаній суміші у твердій формі. Співвідношення суспендованого і розчиненого активного компоненту може варіювати залежно від властивостей

5 активного компоненту.

Іншим аспектом цього винаходу є спосіб одержання супозиторію на основі поліетиленгліколю, що містить протигрибковий активний компонент в розчиненій і суспендованій формі. Супозиторій згідно з цим винаходом отримують шляхом розчинення заздалегідь певної частини активного компоненту в основі супозиторію, що містить

10 поліетиленовий компонент, охолодження зазначеної суміші, потім шляхом суспендування решти активного компоненту у вказаній суміші.

Температура плавлення основи супозиторію згідно з цим винаходом становить приблизно 48-52°C, отже, вона не розчиняється при температурі тіла. Однак вона помірно гігроскопічна і розчинна у воді, отже, вона перетворюється в рідину, утворює в'язку суміш і розчиняється вже

15 під дією мінімальної вагінальної рідини.

Після перетворення на рідину і під час розчинення суспендована частина активного компоненту вивільняється і частки активного компоненту поширюються по стінці піхви, таким чином утворюючи перший ефективний "фронт". Супозиторії згідно з цим винаходом також містить другий ефективний "фронт". Даний "фронт" утворюється шляхом розчинення основи

20 супозиторії в рідинах організму, яка проникає в замкнуті простори і між вузькими складками слизової мембрани. Під час розчинення поліетиленгліколь розбавляється водою, отже, через зменшення розчинності активний компонент осаджується у формі мікрочастинок в місці розчинення (тобто між вузькими складками слизової мембрани), таким чином утворюючи другий ефективний "фронт".

Композиція супозиторію на основі поліетиленгліколю і полісорбату згідно з цим винаходом переважно містить активний компонент, вибраний з еконазолу, нітрату еконазолу, біфоназолу, бутконазолу, клотримазолу, кроконазолу, фентіконазолу, кетоназолу, міконазолу, омокконазолу, оксіконазол, сулконазолу і/або тіокконазолом, більш переважно еконазолу і/або нітрату еконазолу, або фармацевтично прийнятної солі зазначених речовин в якості

30 протигрибкового активного компоненту. Фармацевтична композиція згідно з цим винаходом переважно містить від 150 мг до 300 мг еконазолу і/або нітрату еконазолу.

Фармацевтична композиція згідно з цим винаходом може містити полісорбат як ексципієнти. Зазначений компонент супозиторію, що є полісорбатом, може бути полісорбат 20, полісорбат 60 і/або полісорбат 80, переважно полісорбат 60. Компонент супозиторію, що є полісорбатом, переважно присутнім в кількості 1,5 мас. %.

Компонент супозиторія, що є полімером поліетиленгліколя, може бути будь-яким з відомих поліетиленгліколів з молекулярною масою від 100 до 4000, переважно Макрогол 1500, Макрогол 1000 і/або Макроголстеарат. Відомі поліетиленгліколи з молекулярною масою від 100 до 4000 можуть являти собою, наприклад, такі речовини: ПЕГ 100, ПЕГ 200, ПЕГ 400, ПЕГ 540, ПЕГ 600,

40 ПЕГ 900, ПЕГ 1000, ПЕГ 1450, ПЕГ 1540, ПЕГ-2000, ПЕГ 3000, ПЕГ 3350, ПЕГ 4000. Комерційно доступні основи супозиторія, що містять поліетиленгліколь також можуть бути застосовані в якості основи супозиторії згідно з цим винаходом.

Кількість основи супозиторії переважно становить в десять разів більше кількості активного компоненту.

Додатковим аспектом цього винаходу є спосіб одержання супозиторії, в якому суміші супозиторія вливають; переважно розплавлену суміш вливають у попередню закритую порожнину для формування супозиторії. Дана оболонка може бути застосована в якості кінцевої упаковки супозиторії. Супозиторій згідно з цим винаходом переважно отримують шляхом розчинення заздалегідь певної частини активного компоненту, переважно 20 відсотків містить

50 поліетиленгліколь основі супозиторію. Полісорбат спочатку розчиняють в поліетиленгліколі. Після розчинення активного компоненту суміш охолоджують. Наступна стадія є суспендування решти активного компоненту у вказаній суміші.

Основною перевагою цього винаходу є те, що композиція супозиторії дозволяє активному компоненту не тільки мати протигрибковий або протизапальну дію, але також може проникати і поглинатися між вузькими складками слизової мембрани по краю матки і піхви, таким чином ефективно знижуючи розвиток рецидиву.

Даний винахід додатково пояснено за допомогою наступних Прикладів без обмеження обсягу цього винаходу зазначеними Прикладами.

Приклади

60 Приклад 1: Дослідження дисперсії активного компоненту

Механізм розподілу активного компоненту зображений на Фіг. 1 і 2. Частину супозиторії, отриманої згідно Прикладу 3, помістили у воду з температурою тіла в чашку Петрі, і сегмент залишали на 5 хвилин. На Фіг. 1 можна побачити нерозплавлений сегмент. Навколо нерозплавленого сегменту присутнє біле кільце, яке є вивільненим суспендованим активним компонентом. Навколо зазначеного білого кільця можна побачити радіальну смугу мікрокристалів, які осіли з розчину при зменшенні концентрації внаслідок розведення.

Мікроскопічну структуру смуги мікрокристалів можна побачити більш докладно на Фіг. 2. На вказаній Фіг. 2 показана матриця, частки суспендованого активного компоненту, які були суспендовані в матриці і осіли з матриці після плавлення, а також мікрокристали, які осіли з розчину при зменшенні концентрації.

Приклад 2: Порівняльний приклад

Для того щоб продемонструвати, що супозиторій на основі поліетиленгліколю має більш сприятливу адгезію і властивості розповсюдження в порівнянні з супозиторіями на маслянистій основі виконували деякі модельні експерименти. Результати зазначених експериментів підсумовані нижче.

2.1. Тестування зісковзування

Виконували порівняльні експерименти для дослідження адгезивних властивостей слизової мембрани з застосуванням комерційно доступної супозиторії на маслянистій основі і супозиторію з Прикладу 3. Мета експерименту полягала у встановленні того, який супозиторій на маслянистій основі або на основі поліетиленгліколю має кращі адгезивні властивості відносно слизової *in vitro*.

Супозиторії з середньою масою 3,3 г відливали з обох сумішей і суміш позначали кристалічним фіолетовим для полегшення спостереження.

Шар желатину товщиною 1 мм, влитий в 19 мм чашку Петрі, служив в якості моделі слизової оболонки. Поверхню желатину розподіляли по 20 мл 0,5 процентної метилцелюлозної слизової оболонки безпосередньо перед експериментом. Експерименти проводили при температурі тіла, 37°C.

При 37°C маслянистий супозиторій плавив і супозиторій згідно з цим винаходом перетворювали в рідину шляхом додавання 1,5 мл води. Суміші рівно наносили на моделі горизонтально так, щоб вся поверхня моделі була покрита. Через 5 хвилин зазначені моделі розташовували вертикально і результати оцінювали через 1 хвилину. На Фіг. 3 показані результати: супозиторій на маслянистій основі можна побачити з лівого боку, а супозиторій згідно з цим винаходом можна побачити з правого боку Фіг. 3.

Оцінка:

Можна зробити висновок, що супозиторій на маслянистій основі зісковзував з поверхні і стікав у верхню частину моделі, адгезія зазначеного супозиторію не була задовільною. Суміш згідно з цим винаходом прилипла по всій поверхні моделі і стікання не спостерігали. Дана суміш мала більш сприятливі адгезивні властивості.

2.2. Експеримент з моделлю піхви

Для того щоб продемонструвати поведінку супозиторії в піхві проводили експеримент з діалізною мембраною за винятком того, що вказану модель застосовували для прямого спостереження замість вимірювання виділення активного компонента (Yamazaki M, Itoh S, Sasaki N, Tanabe K, Uchiyama M. Modification of the dialysis membrane method for drug release from suppositories. Pharm Res 1993; 10:927-929).

Супозиторій на маслянистій основі і супозиторій згідно з цим винаходом поміщали в мембрану згідно Фіг. 4.

Мембрани досліджували на водяній бані при 37°C. Через 10 хвилин маслянистий супозиторій плавився, тоді як супозиторій на основі поліетиленгліколю починав розчинятися через низьку вологості, яка могла проникати через мембрану, як це можна бачити на Фіг. 5.

На Фіг. 6 Показано стан супозиторіїв через 1 годину. Можна побачити, що маслянистий супозиторій повністю розтанув і маса супозиторію була притиснута до отвору вздовж складок мембрани через тиск води (тиск в тканинах організмів). Супозиторій згідно з цим винаходом повністю не танув, а суспензія проникала у вузькі складки мембрани, незважаючи на тиск води і заповнювала доступне місце.

Висновки:

Зазначені експерименти підтверджують попередні дані про те, що супозиторії на основі поліетиленгліколю мають набагато більш сприятливу адгезію і властивості розповсюдження в порівнянні з супозиторіями на маслянистій основі.

Приклад 3: Що містить еконазол вагінальний супозиторій

Наступну композицію застосовували для одержання одного супозиторію з 3300 г:

Еконазол: 300 мг
 Основа: 3000 мг
 Композиція основи:
 Полісорбат 60 1,5 %
 Макрогол 1500 98,5 %
 Виготовлення супозиторія (~ 1 кг/300 штук):

Розплавляють 985 г Макроголу 1500 і 15 г Полісорбату 60 розчиняють у розплавленій масі. Потім температуру доводять до 60°C і зважують 900 г суміші. 18 г еконазолу розчиняють в суміші при безперервному перемішуванні (це становить 20 відсотків від загального вмісту еконазола). Після повного розчинення суміш доводять до 55°C і 72 г еконазолу, що залишилися

супендуються у вказаній суміші. Суміш безперервно перемішують до вливання. Масу супозиторії вливають у попередньо закриту покриту ПЕ порожнину для формування ПВХ типу форми Егвека і після застигання нагріванням запаюють шви зазначеної форми.

Приклад 4: Вагінальний супозиторій, що містить нітрат еконазолу

Композиція супозиторію і спосіб виготовлення супозиторію такі ж, як описані в Прикладі 3. У разі застосування нітрату еконазолу в основі розчиняють 85 відсотків (85 г) активного компоненту і супендують 15 відсотків (15 г) активного компоненту.

Приклад 5: Вагінальний супозиторій, що містить міконазол

Композиція супозиторію і спосіб виготовлення супозиторію такі ж, як описані в Прикладі 3. У разі застосування міконазолу в основі розчиняють 66 відсотків (66,7 г) активного компоненту і супендують 33 відсотки (33,3 г) активного компоненту.

Приклад 6: Вагінальний супозиторій, що містить нітрат міконазолу

Композиція супозиторію і спосіб виготовлення супозиторії такі ж, як описані в Прикладі 3. У разі застосування нітрату міконазолу в основі розчиняють 70 відсотків (70 г) активного компоненту і супендують 30 відсотків (30 г) активного компоненту.

Приклад 7: Вагінальний супозиторій, що містить кетоконазол

Композиція супозиторію і спосіб виготовлення супозиторію такі ж, як описані в Прикладі 3. У разі застосування кетоконазолу в основі розчиняють 80 відсотків (80 г) активного компоненту і супендують 20 відсотків (20 г) активного компоненту.

Приклад 8: Що містить метронідазол вагінальний супозиторій

Композиція супозиторію і спосіб виготовлення супозиторію такі ж, як описані в Прикладі 3. У разі застосування метронідазолу в основі розчиняють 90 відсотків (90 г) активного компоненту і супендують 10 відсотків (10 г) активного компоненту-

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб виготовлення вагінального супозиторія, що містить протигрибковий або протизапальний активний компонент одночасно в супендованій і розчиненій формах, який включає попереднє розчинення певної частини активного компонента в суміші поліетиленгліколю та інших ексципієнтів, розчинених у ній, охолодження зазначеної суміші і супендування решти активного компонента у вказаній суміші.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що протигрибковий активний компонент являє собою еконазол, нітрат еконазолу, біфоназол, бутоконазол, клотримазол, кроконазол, фентиконазол, кетоконазол, метронідазол, міконазол, нітрат міконазолу, омоконазол, оксиконазол, сулконазол та/або тіоконазол, переважно еконазол та/або нітрат еконазолу, або фармацевтично прийнятну сіль зазначених речовин.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що супозиторій містить від 150 до 300 мг еконазолу і/або нітрату еконазолу.

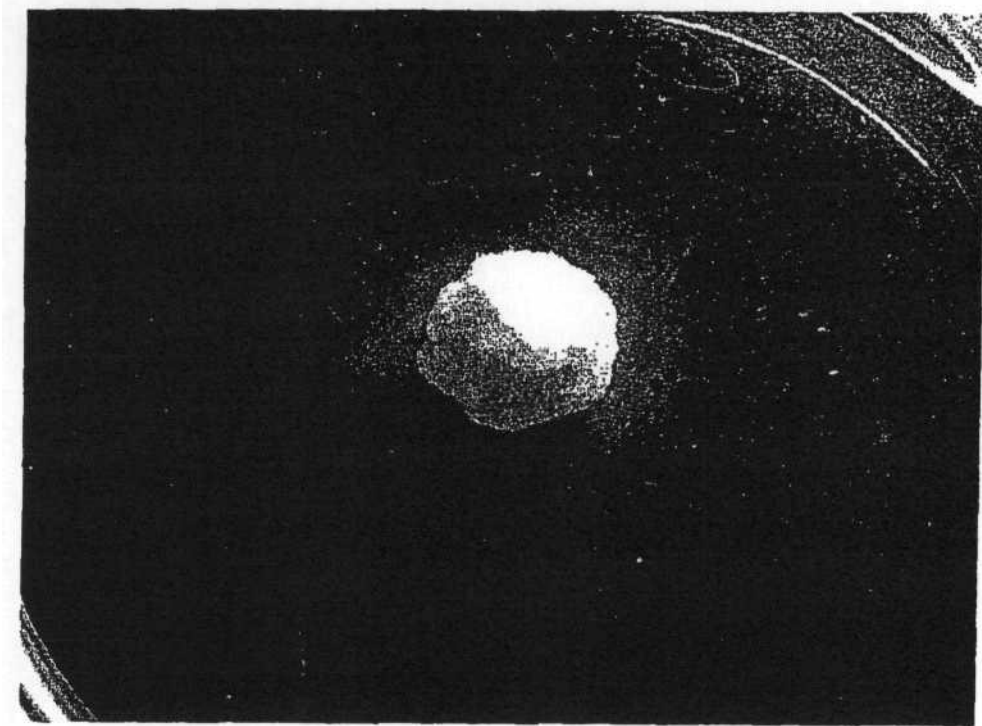
4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що супозиторій містить полісорбат в масі супозиторія як ексципієнт і зазначений полісорбат є полісорбатом 20, полісорбатом 60 і/або полісорбатом 80, переважно полісорбатом 60.

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що компонент супозиторія, який є полімером поліетиленгліколю, являє собою поліетиленгліколь з молекулярною масою від 100 до 4000, переважно Макрогол 1500, Макрогол 1000 і/або Макроголстеарат.

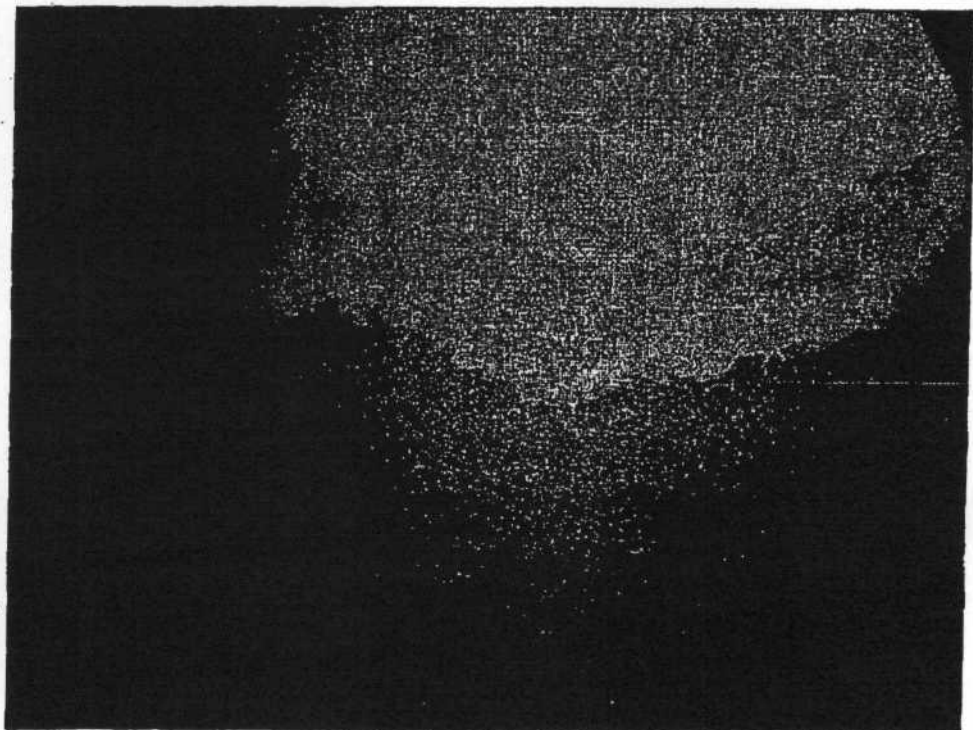
6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що супозиторій містить десятикратну кількість активного компонента як основи супозиторія.

7. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що основа супозиторія містить 1,5 % полісорбату, переважно полісорбату 60.

8. Спосіб виготовлення вагінального супозиторія за п. 1, який **відрізняється** тим, що включає вливання маси супозиторія; переважно вливання розплавленої суміші в попередньо закриту порожнину для формування супозиторія.



Фіг. 1



Фіг. 2

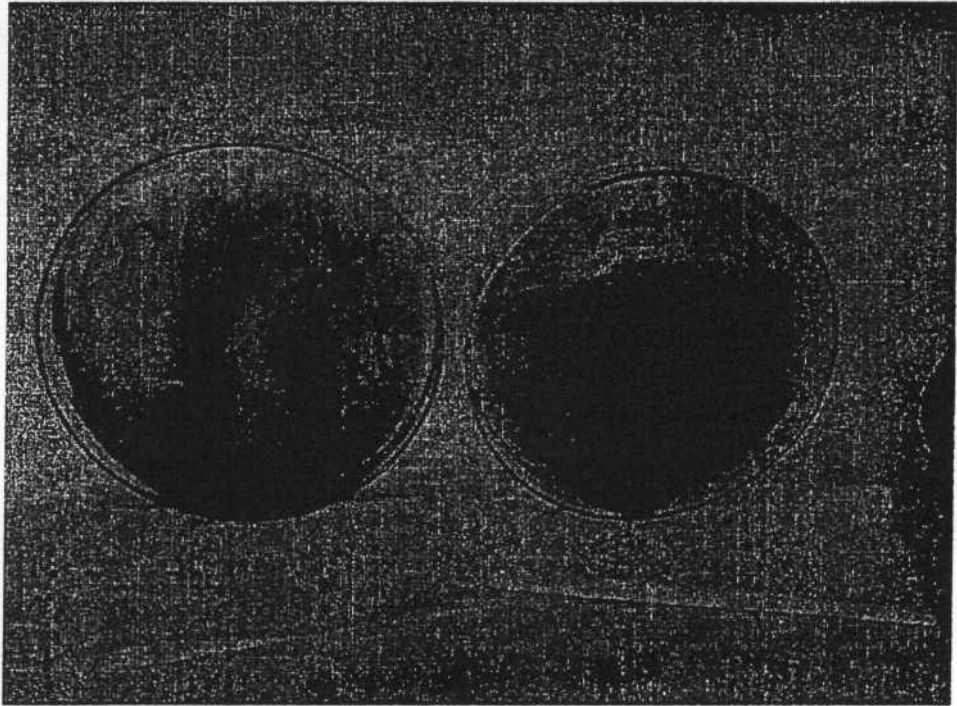


Fig. 3

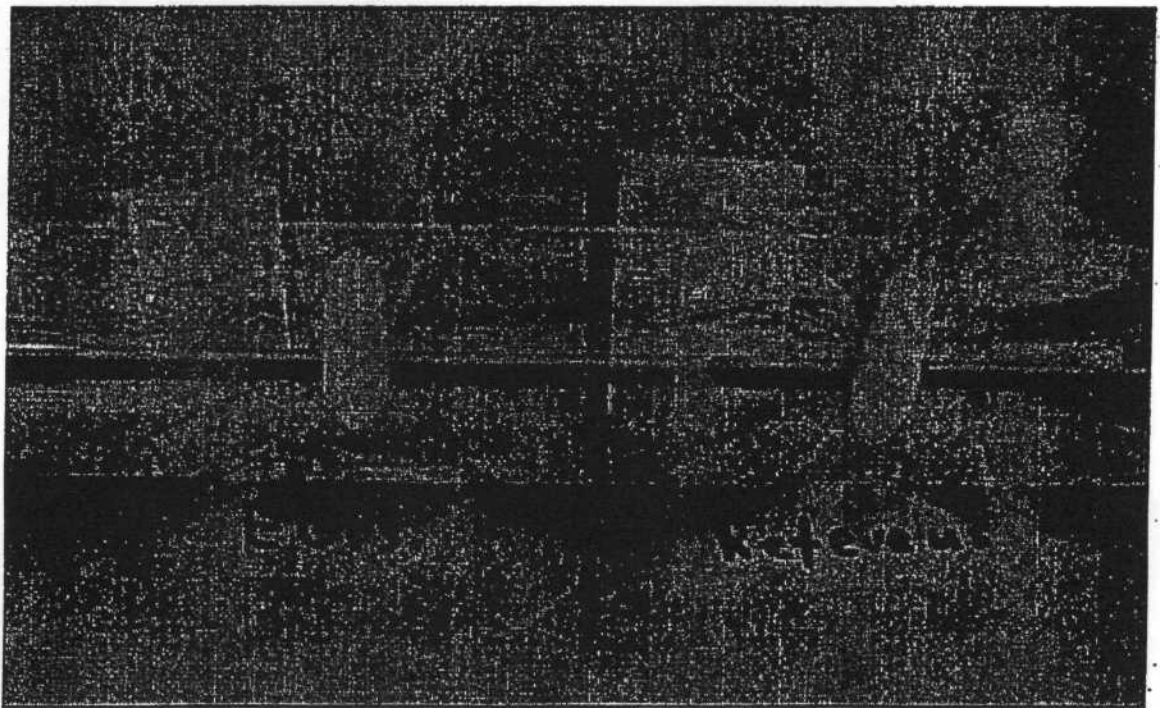


Fig. 4

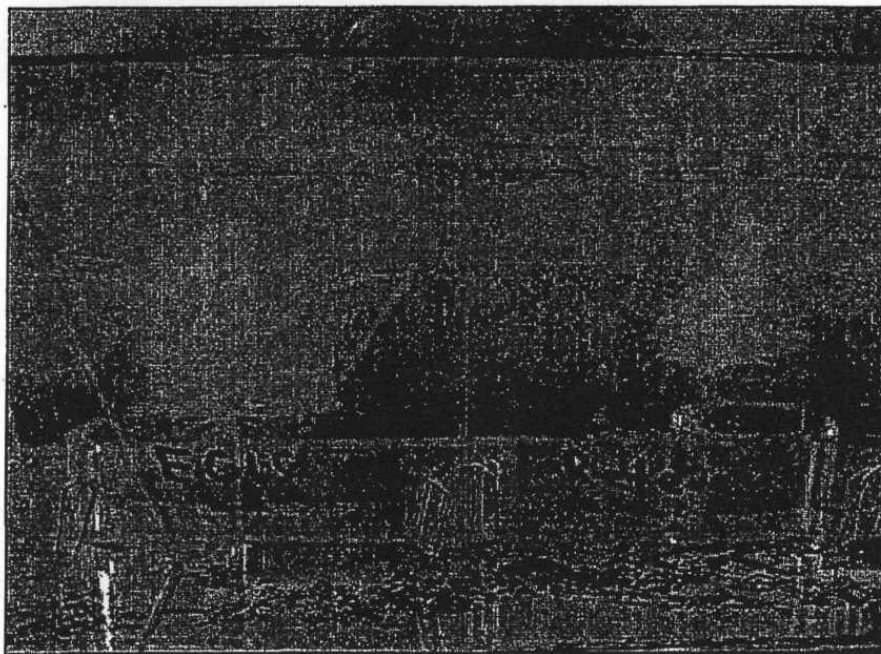


Fig. 5

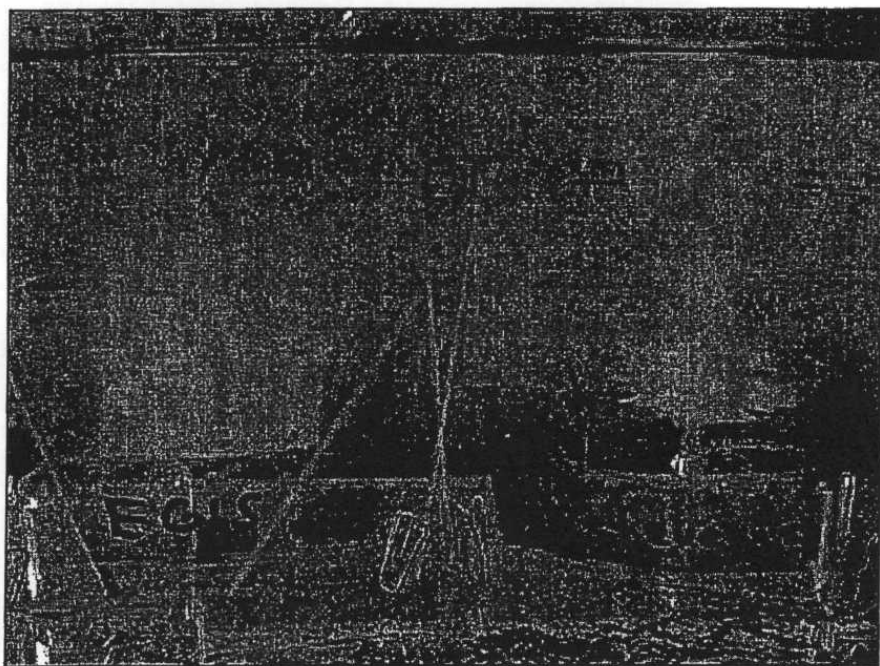


Fig. 6

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601