

(19)



(10) **LT 4043 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

-
- (11) Patent numeris: **4043**
- (51) Int. Cl.⁶: **A61K 9/20**
A61K 9/16
A61K 31/57
A61K 47/00
- (21) Paraiškos numeris: **96-010**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1996 02 15**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1996 06 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **1996 09 25**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/DK 94/00310**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1994 08 19**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1996 02 15**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **0950/93, 1993 08 20, DK**
- (72) Išradėjas:
Karen Susanne Gram, DK
Annelise Jensen, DK
- (73) Patent savininkas:
NOVO NORDISK A/S, Novo Alle, DK-2880 Bagsvaerd, DK
- (74) Patentinis patikėtinis:
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT
-

- (54) Pavadinimas:
Nauja vartojama per burną farmacinė kompozicija, susidedanti iš
progesterono, polietilenglikolio ir priedų

- (57) Referatas:

Per burną vartojama progesterono farmacinė kompozicija, kurios sudėtyje yra polietilenglikolio ir priedo, pasirenkamo iš grupės, sudarytos iš krakmolo, celiuliozės, pektino ir tragakanto.

Šiame išradime kalbama apie progesterono arba progesterono ir estradiolio farmacinę kompoziciją, vartojamą per burną vienetinės dozės pavidalu.

Progesteronas yra steroidinis hormonas, gaminamas žinduolių kiaušidėse. Jo pagrindinė biologinė funkcija - parengti gimdos gleivinę apvaisinimui ir apvaisinto kiaušinėlio implantacijai bei palaikyti nėštumą. Nesant pastojimo, progesteronas vaidina svarbų vaidmenį gimdos gleivinės brendime, skatina jos epitelio sluoksnio pralaidumą vykstant kraujavimui mėnesinių metu.

Per dieną gaminamo progesterono kiekis moters organizme kinta priklausomai nuo mėnesinių ciklo. Folikulų brendimo fazėje progesterono yra išskiriama maždaug 1 - 2 mg per dieną, o tai serume sudaro apytiksliai 0,1 - 1,5 ng/ml. Ciklo viduryje progesterono išskiriama maždaug 10 - 20 mg per dieną, o tai serume sudaro apytiksliai 5,7 - 28,1 ng/ml. Nėštumo viduryje progesterono išskyrimas padidėja iki kelių šimtų mg per dieną.

Trūkstant progesterono, moters organizme gali kilti gimdos kraujavimo sutrikimai, amenorėja, gimdos gleivinės hiperplazija ir karcinoma, priešmenstruacinis spaudimas ir endometrioze.

Taigi akivaizdu, kad siekiant išvengti sutrikimų dėl progesterono trūkumo, reikėtų jį vartoti profilaktiškai, tuo pasiruošiant numatomam jo stygiui.

Tačiau yra pastebėta, kad vartojant per burną gerai nesusmulkintą progesteroną, jis pasižymi menku biologiniu veiklumu. Šis teiginys, kartu su faktu, jog progesterono metabolizmo, pagrindinai vykstančio kepenyse, greitis yra labai didelis, kelia abejonių dėl progesterono vartojimo per burną. Naudojant rektalines ar vaginalines žvakutes galima šiek tiek padidinti progesterono kiekį organizme, bet estetinė prasme tai nėra priimtina daugeliui moterų. Progesteroną taipgi galima įšvirkšti į raumenis. Tačiau šis kelias yra skausmingas, be to nepatogus, jei pacientė pati atlieka procedūras.

Kaip progesterono pakaitalai hormonų terapijoje, nukreiptoje įtakoti sąlygas, susidarančias dėl progesterono trūkumo, ir vartojamuose per burną kontraceptikuose buvo naudojami sintetiniai progestagenai. Tokie sintetiniai agentai gali būti gaunami atsižvelgiant į reikiamas savybes, pvz., sugėrimą ir išskyrimą. Nors kai kurių sintetinių agentų sukeliamas biologinis poveikis yra labai panašus į progesterono sukeliamą biologinį poveikį, tačiau yra gerai žinomos ir žalingos šalutinės reakcijos. Taip, tam tikri progesteronai pasižymi androgeniniu veikimu, sukeliančiu ilgalaikį gemalo virilizmo ir maskulinizacijos atsiradimo pavojų, jei buvo gydoma nėštumo metu. Kiti dariniai pasižymi ilgalaikiu estrogeniniu poveikiu. Priešingai progesteronui, kai kurie sintetiniai progesteronai nesukelia antiestrogeninio, antialdosteroninio ar antiovuliacinio poveikio.

JAV patentuose Nr. 5.116.619 ir 5.084.277 [Greco ir kt.] yra aprašomos, atitinkamai, vaginalinės progesterono tabletės ir tokių tablečių gavimo būdas. Vienas iš minėtų išradimų tikslų yra pagaminti vaginalinę tabletę, pasižyminčią ilgalaikiu biologiniu veikimu. Išradimo aprašyme nurodoma, kad vaginalinių tablečių optimalių suirimo laikų parinkimas gerokai skiriasi nuo daugelio teorinių ir praktinių kelių, naudotų nustatant juos per burną vartojamų vaistų dozėms. Pažymima, kad svarbus dalykas yra

dezintegranto parinkimas. Būtent, skirtingas drėgnumas burnoje ir makštyje, visų pirma, ir sudaro skirtingas šiose srityse sąlygas, į kurias būtina atsižvelgti. Jei vaginalinių tablečių atveju yra naudojami "superdezintegratoriai", kurie tinka vartojamoms per burną tabletėms, tai jos, įstūmus jas į makštį, gali sudaryti panašią į kempinę akytą masę. Mažesni tokių superdezintegratorių kiekiai gali suformuoti apie tabletę želatininį apvalkalą. Abiem atvejais sumažėja biologinis veiklumas. Šios problemos, kylančios vartojant vaginalines tabletes, yra išsprendžiamos krakmolo dezintegratorių pagalba. Anot Greco ir kt. patentų, optimalioje vaginalinių tablečių receptūroje yra maždaug 7 % grūdinio krakmolo. Patentuose nėra rašoma, ar krakmolai palankiai įtakoja progesterono biologinį veiklumą, vartojant jį per burną.

JAV patente Nr. 4.196.188 [Besins] aprašomas per burną vartojamas progesteronas, kuris kartu su aliejiniu tirpikliu yra minkštoje želatinos kapsulėje. Kapsuliniuose preparatuose naudojamas kristalizuotas ir sutrintas progesteronas yra susmulkinamas itin specifiniu būdu. Teigiama, kad tuo būdu susmulkinto progesterono negalima naudoti presuotų vienetinių dozių, pvz., tablečių, gamyboje, nes gaminant jas yra netinkamai pakeičiama dalelių dydžių sudėtis.

GB patento paraiškoje Nr. 2.091.552 [Carnrick] rašoma apie vienetinę progesterono dozę kartu su tinkamu farmaciniu nešikliu, kuriuo galėtų būti cholesterolio pivoliatas. Smulkesnis kompozicijos aprašymas nepateikiamas.

Vienas iš mūsų išradimo tikslų yra vartojama per burną vienetinės progesterono dozės farmacinė kompozicija, kurios sudėtyje esančios medžiagos palankiai įtakoja biologinį veiklumą.

Kitas šio išradimo tikslas yra skirta vartoti per burną vienetinės progesterono dozės farmacinė kompozicija, kuri naudojama gydant dėl progesterono trūkumo atsiradusius sutrikimus.

Dar vienas siūlomo išradimo tikslas yra vartojama per burną vienetinės progesterono dozės farmacinė kompozicija, kurios vienetinėje dozėje esama progesterono ir estradiolio.

Dar vienas šio išradimo tikslas yra vartojama per burną vienetinės progesterono dozės farmacinė kompozicija, kurioje esantis progesteronas sudaro didelę bendro tabletės masės dalį.

Pagaliau dar vienas šio išradimo tikslas - vartojamos per burną progesterono ir, esant reikalui, estradiolio farmacinės kompozicijos gavimo būdas, pasižyminčios padidintu progesterono biologiniu veiklumu.

Netikėtai buvo nustatyta, kad polietilenglikolis kartu su priedu, pasirenkamu iš grupės, kurią sudaro krakmolos, krakmolo komponentas, modifikuotas krakmolos, celiuliozė, modifikuota celiuliozė, pektinas ir tragakantas, palankiai įtakoja progesterono, skirto vartoti per burną vienetinėmis dozėmis, biologinį veiklumą.

Panašiai, platesne prasme, šiame išradime kalbama apie skirtą vartoti per burną progesterono vienetinės dozės pavidalo farmacinę kompoziciją, kurios sudėtyje esama progesterono ir polietilenglikolio bei priedo, pasirenkamo iš grupės, kurią sudaro krakmolos, krakmolo komponentas, modifikuotas krakmolos, celiuliozė, modifikuota celiuliozė, pektinas ir tragakantas.

Pagal vieną išradimo atvejį progesteronas, vartojamas vienetinėse dozėse, yra susmulkinamas.

Pagal kitą išradimo atvejį kompozicijoje yra estradiolio.

Pagal dar kitą išradimo atvejį progesterono kiekis vienetinėje dozėje yra nuo maždaug 10 mg iki maždaug 500 mg, geriau nuo maždaug 20 mg iki maždaug 300 mg, o dar geriau nuo maždaug 50 mg iki maždaug 225 mg.

Pagal dar kitą išradimo atvejį estradiolio kiekis vienetinėje dozėje yra nuo maždaug 0,1 mg iki maždaug 5,0 mg, geriau nuo maždaug 0,4 mg iki maždaug 2,0 mg.

Pagal dar kitą išradimo atvejį kompozicijoje yra polietilenglikolio, turinčio vidutinį molekulinę masę nuo maždaug 1000 iki maždaug 10.000.

Pagal dar kitą išradimo atvejį kompozicijoje yra polietilenglikolio, turinčio vidutinį molekulinę masę, lygią maždaug 6000.

Pagal dar kitą išradimo atvejį kompozicijoje yra krakmolo, kuris gaunamas iš kukurūzų.

Pagal dar kitą išradimo atvejį kompozicijoje yra krakmolo, kuris gaunamas iš bulvių.

Pagal dar kitą išradimo atvejį kompozicijoje yra krakmolo, kuris gaunamas iš ryžių.

Pagal dar kitą išradimo atvejį kompozicijoje yra krakmolo, kuris gaunamas iš kviečių.

Pagal dar kitą išradimo atvejį kompozicijoje yra krakmolo, kuris gaunamas iš tapijoko.

Pagal dar kitą išradimo atvejį kompozicijoje yra modifikuoto krakmolo.

Pagal dar kitą išradimo atvejį kompozicijoje esama krakmolo komponento, t.y. amilozės.

Pagal dar kitą išradimo atvejį kompozicijoje esama krakmolo komponento, t.y. amilopektino.

Pagal dar kitą išradimo atvejį krakmolo kiekis vienetinėje dozėje yra nuo maždaug 5 % iki maždaug 75 %, geriau nuo maždaug 15 % iki maždaug 50 %, o dar geriau nuo maždaug 21 % iki maždaug 30 % vienetinės dozės masės.

Pagal dar kitą išradimo atvejį progesterono kiekis, esantis vienetinėje dozėje, sudaro mažiausia apie 25 %, geriau mažiausia 33 % bendro vienetinės dozės svorio.

Pagal dar kitą išradimo atvejį kompozicija yra ruošama kaip vienetinė dozė, kurioje esantis progesterono arba progesterono ir estradiolio kiekis sudaro dienos normą arba jo pakanka trečdaliui ar pusei dienos poreikio. Labiausiai priimtina yra visai dienai reikiamą kiekį turinti vienetinė dozė.

Progesteronas gali būti dviejų fiziologiškai aktyvių kristalinių formų, kurios nesunkiai virsta viena kita. Šio išradimo aprašyme yra kalbama apie progesteroną, susidedantį iš abiejų formų. Daugelyje literatūrinių šaltinių progesteronas yra apibūdinamas kaip "natūralus progesteronas". Mūsų aprašyme progesteronu laikysime bet kurios kilmės progesteroną, ar jis būtų išskirtas iš biologinės, iš sintetinės, ar iš pusiau sintetinės medžiagos. Progesteronas taip pat gali būti žymimas pregn-4-en-3, 20-dionas.

Progesteronas, naudojamas šio išradimo kompozicijose, yra smulkinamas. Geriau, kai mažiausia apie 90 % dalelių skersmuo yra mažesnis nei 15 μm , apie 50 % dalelių skersmuo yra mažesnis nei 10 μm ir apie 10% dalelių skersmuo yra mažesnis nei 5 μm .

Šio išradimo aprašyme estradioliu yra laikomas 17 β -estradiolis, taipgi žymimas cis-estradioliu ar estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -dioliu.

Poletilenoglikoliai (PEG) yra skysti arba kieti polimerai, apibūdinami bendra formule $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, kurioje n yra lygus ar didesnis už 4. Apskritai, kiekvienas PEG yra apibrėžiamas skaičiumi, kuris nurodo jo molekulinę masę.

Tabletėse krakmolą dažniausia yra naudojamas kaip priedas. Paprastai jis atlieka rišiklio ar dezintegranto funkciją. Šio išradimo autoriai mano, kad

per burną vartojamų vaistų biologinio veiklumo padidinimo problemos sprendimas, įtraukiant į farmacinę kompoziciją krakmolą, yra naujas ir netikėtas.

Kukurūzų, bulvių, ryžių, kviečių bei tapiokos krakmolos yra tie krakmolo pavyzdžiai, kurie gali būti panaudojami išradime.

Daugelyje krakmolų esama dviejų tipų D-gliukopiranozės polimerų, amilozės ir amilopektino. Amilozė iš esmės yra linijinis polimeras, sudarytas iš surištų (1→4) α -D-gliukopiranozilo monomerų. Amilopektinas yra labai šakotas polimeras, sudarytas iš α -D-gliukopiranozilo monomerų, turintis 1→4 ryšius su 1→6 ryšiais atsišakojimo taškuose. Kai šiame išradime yra vartojamas bendrinis krakmolo pavadinimas, tuomet suprantama, kad jis apima ir amilozę, ir amilopektiną.

Kai kurie krakmolai prieš juos naudojant farmacinėse kompozicijose paverčiami želatina ar yra kitaip modifikuojami, pvz., paveikiant rūgštimi, oksiduojant arba hidroksialkilinant. Laikoma, kad vartojant krakmolo bendrinį pavadinimą, šia prasme suprantami ir modifikuotieji krakmolai.

Įvairių formų celiuliozė taip pat yra įprastai naudojama kaip priedas tabletėse. Ji dažniausia būna rišikliu, dezintegrantu arba tirpikliu. Celiuliozė gali būti gaunama iš natūralių žaliavų miltelių arba pluoštų pavidalu, pvz., išskiriant iš vaisių ar daržovių arba chemiškai perdirbant, pvz., alkilinant, hidroksialkilinant ar karboksimetilinant. Chemiškai perdirbtų celiuliozių pavyzdžiais yra metilceliuliozė (karmeliozė), etilceliuliozė, karboksimetilceliuliozė, hidroksipropilceliuliozė ir hidroksipropilmetil-celiuliozė. Dėl cheminio apdorojimo gali būti gaunamas

susiūtas polimeras. Tokiu pavyzdžiu yra kroskarmeliozė. Kai šiame išradime yra naudojamas bendrinis celiuliozės pavadinimas, tai turima galvoje, kad jis apima ir chemiškai apdorotą celiuliozę.

Be progesterono, PEG, priedo, pasirenkamo iš grupės, kurią sudaro krakmolos, krakmolo komponentas, perdirbtas krakmolos, celiuliozė, modifikuota celiuliozė, pektinas ir tragakantas, bei esant reikalui, estradiolio, šio išradimo farmacinėse kompozicijose gali būti vienas ar daugiau priedų, įprastai naudojamų srityje, kaip antai, skiediklių, rišiklių, dezintegrantų, tepalų, buferinių tirpalų ir konservantų. Tokių priedų pavyzdžiais yra laktozė, trigliceridai, polivinilpirolidonai, želatina, stearino rūgštis, magnio stearatas, silicio dioksidas ir talko milteliai.

Viena iš sąlygų, kuri turi būti įvykdyta, jei norima įgyvendinti aukščiau minėtą paciento savarankiškumo reikalavimą, yra ta, kad vaistai būtų patogūs vartoti. Taip, jei įmanoma, tabletės turėtų būti vartojamos kartą per dieną. Geriau, jei jos būtų priimtino dydžio ir neturėtų nemalonaus kvapo bei skonio.

Mažiausią absoliutų tabletės dydį apibrėžia, suprantama, būtinas veikliojo junginio kiekis. Praktikoje, yra būtinas tam tikras priedų kiekis. Jei tabletė per maža, ja nepatogu naudotis. Tačiau ir labai mažas veikliosios medžiagos kiekis gali būti tinkamo dydžio tabletėje, jei į tabletės sudėtį įjungiamas atitinkamas kiekis inertinio tirpiklio.

Labai didelės tabletės nepatogu nuryti ar nešioti, pavyzdžiui, mėnesiui skirtą įpakavimą rankinuke. Patogu, kai bendra tabletės masė yra nuo maždaug 50 mg iki maždaug 500 mg, dar geriau nuo maždaug 100 mg iki maždaug 300 mg.

Ijungiamų į farmacinę kompoziciją priedų rūšis ir kiekis stipriai priklauso nuo veikliojo junginio fizikinių ir cheminių savybių, bei nuo reikiamo absorbcijos būdo. Kaip jau minėta, inertinių priedų gali būti pridedama, kad padidėtų pati tabletė. Kitų priedų dedama, kad jie, veikdami kaip tepalai, rišikliai, dezintegrantai, konservantai įtakotų absorbcijos greitį, arba dėl kitų priežasčių. Jei tam, kad būtų gautos norimos farmacinės kompozicijos savybės, į tabletę bus pridėtas didelis kiekis veikliojo junginio ir priedų, tai tabletė gali būti nepatogi naudoti dėl per didelio dydžio. Mūsų paraiškos 4 pavyzdyje yra pateiktos keturios skirtingos 100 mg progesterono tablečių receptūros. Dvi receptūros, A ir D, pasižymi beveik tokiu pačiu biologiniu veiklumu. Tačiau tabletė A sveria 800 mg ir yra labai nepatogi vartoti, o tabletė D, sverianti 262,72 mg, yra tikrai priimtino dydžio.

Šio išradimo kompozicijos yra gaunamos žinomais šioje srityje būdais. Pavyzdžiui, tabletes arba kapsules, sudarytais iš išradimo kompozicijų, gauna taip:

a) sumaišo progesteroną su krakmolu, krakmolo komponentu, arba modifikuotu krakmolu, prideda priedų, išskyrus tepalą, ir pasirinktinai estradiolio;

b) granuliuoja, naudojant kaip rišiklį polietilenglikolį;

c) pasirinktinai įmaišo į granuliata tepalą; ir

d) presuoja granuliata, suformuodami tabletes arba pripildydami juo kapsules.

Išradimo tabletės gali būti padengtos arba nepadengtos. Padengtosios tabletės gali būti su cukraus danga ar plėvele, padaromais šioje srityje žinomais būdais.

Vienas išradimo atvejų yra vartojama per burną kompozicija, kuri susideda iš progesterono ir estradiolio. Tokia kompozicija, pavyzdžiui, gali būti naudojama gydant klimakterinio laikotarpio sutrikimus, profilaktiškai prieš osteoporozę ar ją gydant, ir įveikiant kitus sutrikimus vadinamosios priešingos hormonų pakeitimo terapijos pagalba.

Kitas šio išradimo atvejis yra susijęs su kompozicija, kurios sudėtyje yra tik vienas hormoninis komponentas, progesteronas. Tokia kompozicija galėtų būti panaudojama, pavyzdžiui, kaip per burną vartojamas kontraceptikas ir gydant negalavimus, kylančius dėl progesterono trūkumo, kaip antai, tam tikrus nevaisingumo atvejus, priešmenstruacinį sindromą, kraujavimo sutrikimus. Be to, tokios kompozicijos gali būti naudojamos menopauzės ir postmenopauzės laikotarpiu, taikant hormonų pakeitimo terapiją.

Išradimo kompozicijų skyrimo ligoniui tvarką nustato patyrę šios srities specialistai.

Toliau yra pateikti išradimą iliustruojantys pavyzdžiai, kurie jokių būdu neturi būti suprantami kaip mažinantys apimtį reikalavimus. Požymiai, išdėstyti žemiau eisiančiuose aprašymuose ir pavyzdžiuose, jei jais bus remiamasi atskirai ar kuriuo nors jų deriniu išradimo panaudojimo atveju, gali tapti žalingo poveikio priežastimi.

1 pavyzdys100 mg progesterono ir 1 mg estradiolio tabletės

Tinkama tabletės, kurioje yra 100 mg progesterono ir 1 mg estradiolio, sudėtis (kiekis mg):

Progesteronas	100
Estradiolis	1
Kukurūzų krakmolai	50,5
Laktozė	30,5
Polietilenglikolis-6000	33
Natrio kroskarmeliozė	9,2
Magnio stearatas	1,2
Talko milteliai	4,6
Viso	230,0

Estradiolis ir laktozė yra sumaišomi ir praleidžiami pro sietą-300. Pridedama progesterono, kukurūzų krakmolo ir natrio karmeliozės ir maišoma dar dvi minutes. Į miltelių pavidalo mišinį pridėjus polietilenglikolio-6000, jis granuliuojamas didelių apsukų maišytuve. Gautos granulės praleidžiamos pro sietą-2400 ir atvėsinaamos pratakioje vonioje. Atvėsintos granulės praleidžiamos pro sietą-1100. Pridėjus talko miltelius ir magnio stearatą, maišoma 3 min.

Tabletės presuojamos rotacinėje tablečių gamybos mašinoje.

Tabletės masė	230 mg
Tabletės skersmuo	9 mm

Vietoje kviečių krakmolo gali būti naudojama kviečių krakmolo želatina, bulvių krakmolai, bulvių krakmolo želatina, ryžių krakmolai arba kviečių krakmolai.

2 pavyzdys

50 mg progesterono ir 1 mg estradiolio tabletės

Tinkama tabletė, kurioje yra 50 mg progesterono ir 1 mg estradiolio, sudėtis (kiekis mg):

Progesteronas	50
Estradiolis	1
Kukurūzų krakmolai	31,98
Laktozė	11,97
Polietilenglikolis-6000	17,25
Natrio kroskarmeliozė	4,8
Magnio stearatas	0,6
Talko milteliai	2,4
Viso	120,0

Granuliuojama taip, kaip aprašyta 1 pavyzdyje.

Tabletės presuojamos rotacinėje tablečių gamybos mašinoje.

Tabletės masė	120,0 mg
Tabletės skersmuo	8 mm

Vietoje kviečių krakmolo gali būti naudojama kviečių krakmolo želatina, bulvių krakmolas, bulvių krakmolo želatina, ryžių krakmolas arba kviečių krakmolas.

3 pavyzdys

100 mg progesterono ir 2 mg estradiolio tabletės

Tinkama tabletės, kurioje yra 100 mg progesterono ir 2 mg estradiolio, sudėtis (kiekis mg):

Progesteronas	100
Estradiolis	2
Kukurūzų krakmolas	50,0
Laktozė	30,0
Polietilenglikolis-6000	33,05
Natrio kroskarmeliozė	9,2
Magnio stearatas	1,15
Talko milteliai	4,6
Viso	230,0

Granuliuojama taip, kaip aprašyta 1 pavyzdyje.

Tabletės presuojamos rotacinėje tablečių gamybos mašinoje.

Tabletės masė	230 mg
Tabletės skersmuo	9 mm

Vietoje kviečių krakmolo gali būti naudojama kviečių krakmolo želatina, bulvių krakmolas, želatinos krakmolo želatina, ryžių krakmolas arba kviečių krakmolas.

4 pavyzdys

Farmakodinaminių progesterono absorbcijos moters organizme tyrimų duomenys

Keturių skirtingų rūšių tablečių, turinčių 100 mg progesterono ir 2 mg estradiolio, absorbcijos kinetika buvo tiriama stebint sveikas postmenopauzės periodo moteris. Šių farmakodinaminių tyrimų metu naudotų tablečių sudėtys yra pateiktos 1 lentelėje, o duomenys, gauti ištyrus keturių receptūrų poveikį, pateikti 2 lentelėje.

1 lentelė

Tabletės sudėtinės dalys	A	B	C	D
Progesteronas	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
PEG-6000		43,5 mg	21,5 mg	63,09 mg
Kolidonas-k25		1,4 mg	1,4 mg	
Kolidonas-va64	46,5 mg			
Kviečių krakmolas	320,0 mg	18,45 mg	18,45 mg	65,66 mg
Stearino rūgštis			21,7 mg	
Želatina		0,5 mg	0,5 mg	0,5 mg
Laktozė	320,0 mg	18,45 mg	18,45 mg	18,45 mg
Estradiolis	2,00 mg	2,00 mg	2,00 mg	2,00 mg
Koloidinis silicio dioksidas		2,0 mg	2,0 mg	2,63 mg
Natrio kroskarmeliozė		9,9 mg	9,9 mg	8,48 mg
Magnio stearatas	4,20 mg	0,98 mg	0,98 mg	1,51 mg
Talko milteliai	8,00 mg	0,4 mg	0,4 mg	0,4 mg
Bendra masė	800 mg	197,6 mg	197,6 mg	262,72 mg

2 lentelė

Receptūra	Pacientų skaičius	PPK (nM x val.)	C _{max} Vidurkis (nM)	T _{max} Vidurkis (val.)
A	16	363,2	249,5	1,7
B	16	159,0	38,9	2,3
C	15	54,6	14,2	2,3
D	8	392,2	269,8	1,6

2 lentelės santrumpos: PPK - plotas po kreive, gauta nubrėžus progesterono koncentracijos (nM) kraujo plazmoje priklausomybę nuo laiko (val.); C_{max} - maksimali progesterono koncentracija (nM) kraujo serume; T_{max} - laikas (val.) nuo progesterono davimo pradžios iki to momento, kai jo koncentracija kraujo serume pasidaro didžiausia.

Iš 2 lentelėje pateiktų duomenų aišku, kad farmakodinaminės A ir D receptūros vaistų veikimo savybės yra labai panašios. Tačiau receptūros A atveju 100 mg progesterono tabletė sveria 800 mg ir yra per didelė, kad būtų patogi naudoti. Receptūros D atveju 100 mg tabletė sveria tik 262,72 mg ir todėl yra itin paranki.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Per burną vartojama farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš susmulkinto progesterono, polietilenglikolio ir priedo, pasirenkamo iš grupės, kurią sudaro krakmolai, krakmolo komponentas, modifikuotas krakmolai, celiuliozė, modifikuota celiuliozė, pektinas ir tragakantas.
2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje gali būti estradiolio.
3. Farmacinė kompozicija pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad progesterono kiekis vienetinei dozei yra nuo 10 iki 500 mg.
4. Farmacinė kompozicija pagal 2 arba 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad estradiolio kiekis vienetinei dozei yra nuo 0,1 iki 5,0 mg.
5. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš prieš tai einančių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad krakmolai yra pasirenkami iš grupės, kurią sudaro kukurūzų, bulvių, ryžių, kviečių ir tapijokos krakmolai.
6. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš prieš tai einančių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad krakmolo komponentas pasirenkamas iš grupės, kurią sudaro amilozė ir amilopektinas.
7. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš prieš tai einančių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra modifikuoto krakmolo.
8. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš prieš tai einančių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad krakmolo kiekis vienetinei dozei yra nuo 5 iki 75 masės %, geriau nuo 15 iki 55 masės %, o geriausia nuo 21 iki 30 masės %.

9. Padidinto biologinio veiklumo progesterono kompozicijos, vartojamos per burną, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ją gaunant:

- a) sumaišo susmulkintą progesteroną su priedu, pasirinktu iš grupės, kurią sudaro krakmos, krakmolo komponentas, modifikuotas krakmos, celiuliozė, pektinas ir tragakantas, ir po to prideda kitus priedus bei pasirinktinai estradiolį;
- b) granuliuoja, naudojant kaip rišiklį polietilenglikolį;
- c) pasirinktinai įmaišo į granuliata tepalą; ir
- d) presuoja granuliata, suformuodami tabletes ar pripildydami juo kapsules.