



ESPAÑA

10 ES	11	458967	10 AI
	21		
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		19-5-77	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
58702/1976	21-5-76	Japón
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION DE PROSTA-GLANDINA ESTABILIZADA.		
20 DIC. 1977		
71 SOLICITANTE (S)		
YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
No 5-1 Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuoh-ku, Tokyo, Japón		
72 INVENTOR (ES)		
Kiyoshi Okazaki, Hiroitsu Kawada; Hidemi Shimizu, Tadayoshi Ohmura y Jun Sekino.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

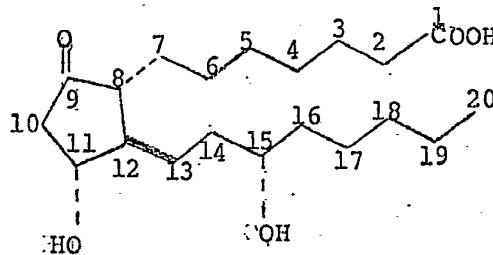
5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición seca y estabilizada de compuestos del grupo de la prostaglandina E (en adelante denominados compuestos del grupo PGE). Más especialmente, esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición del grupo PGE seca y estabilizada, preparada a partir de un compuesto del grupo PGE con lactato cálcico y/o amilopectina.

10 La composición de esta invención es especialmente adecuada para preparados farmacéuticos.

Además, la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un preparado farmacéutico estabilizado, obtenido a partir de la composición del grupo PGE seca y estabilizada, antes mencionada.

15 Los compuestos del grupo PGE son descritos mediante la siguiente fórmula estructural básica:



25 Los compuestos que presentan la estructura básica antes descrita se caracterizan por el grupo oxo en la posición 9 y el grupo hidroxilo en la posición 11 e incluyen los compuestos PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>3</sub>, etc, que son denominados de acuerdo con el número y posición del doble enlace en la molécula. Los compuestos del grupo PGE de esta invención incluyen los compuestos que contienen sustituyentes como metilo, metoxi, hidroxilo,

30

1 oxo, etc; en diversas posiciones de la estructura. Son ejem-  
plos adecuados los siguientes: 16-metil-PGE<sub>2</sub>, 3-metil-PGE<sub>2</sub>,  
3,6(R)-dimetil-PGE<sub>2</sub>, 17-oxo-15-epi-PGE<sub>2</sub>, 16(R)-hidroxi-PGE<sub>2</sub>,  
éster metílico de 15(R)-metil-PGE<sub>2</sub>, éster metílico de 15(S)-  
5 metil-PGE<sub>2</sub>, éster metílico de 16,16-dimetil-PGE<sub>2</sub>, 4(R), 16(R)-  
dimetil-PGE<sub>2</sub>, 4(R), 16(S)-dimetil-PGE<sub>2</sub>, 4(S), 16(R)-dimetil-  
PGE<sub>2</sub>, 4(S), 16(S)-dimetil-PGE<sub>2</sub>, 16(R,S)-metil-20-metoxi-PGE<sub>2</sub>  
y 16(S)-metil-20-metoxi-PGE<sub>2</sub>.

Descripción de la técnica anterior

10 Los compuestos del grupo PGE presentan, incluso a peque-  
ñas dosis, diversos efectos fisiológicos tales como control  
de la fuerza de contracción del útero, actividad hipotensora,  
tratamiento y profilaxis de las úlceras del aparato digesti-  
vo, control del metabolismo de los lípidos, actividad bronco-  
15 dilatadora, etc.

Sin embargo, la aplicación de los compuestos del grupo  
PGE en diversos campos ha sido gravemente perturbada por su  
inestabilidad, especialmente en solución (véase Brummer,  
20 J. Pharm.Pharmacol., 23, 804-805 (1971) y Karmin y colabora-  
dores, European J. Pharmacol., 4, 416-420 (1968)).

Para la preparación de una composición estable de PGE<sub>2</sub>,  
se conocían antes de ahora varios métodos; la patente estado-  
unidense n° 3.749.800 describe una solución de reserva concen-  
25 trada de PGE<sub>2</sub> en un alcohol anhidro, miscible con agua, far-  
macológicamente aceptable; la patente belga n° 790.840 des-  
cribe una solución en un disolvente orgánico dipolar aprótico,  
anhidro, como N,N-dimetilacetamida. Estos métodos son aplica-  
dos a los preparados concentrados para inyección y estos pre-  
parados se diluyen en el momento de su administración. En la  
30 patente estadounidense n° 3.851.052 se describe una composi-

1 ción del grupo PGE estabilizada con un sulfito metálico alcalino; sin embargo, el efecto estabilizante de este método se limita a una solución de reserva de compuestos del grupo PGE en alcohol junto con un sulfito metálico alcalino y la potencia de la solución se convierte solamente en alrededor del 70 % cuando la solución se mantiene durante 13 días a 5 60°C.

10 La patente estadounidense n° 3.826.823 describe una dispersión sólida de prostaglandina en polivinilpirrolidona (PVP). En este procedimiento, la PVP, altamente higroscópica, tiene tendencia a absorber la humedad del aire y, por consiguiente, la dispersión sólida es difícil de pulverizar y suele ser pegajosa debido a la absorción de la humedad del aire; además, se ha informado que la PVP produce hepatotoxicidad y puede no ser adecuada para los preparados farmacéuticos. 15

La patente estadounidense n° 3.903.297 describe derivados sustituidos de prostaglandina y sus formulaciones; sin embargo, no se menciona la estabilidad de estas formulaciones.

20 La patente estadounidense n° 3.917.874 se refiere a una composición liofilizada de prostaglandina F<sub>1</sub> junto con manitol.

25 En la patente alemana publicada n° 2.451.161, algunos de los presentes inventores describen una composición de prostaglandina estabilizada por adición de compuestos tiólicos, dextrina, dextrano, alquil(inferior)celulosa o una sal del ácido desoxicólico.

#### Objetos de la invención

30 El objeto fundamental de esta invención es proporcionar composiciones de prostaglandina secas y estabilizadas, que contienen un compuesto del grupo PGE con lactato cálcico y/o

1 amilopectina, que pueden ser preparadas mediante un proceso  
sencillo y manejable para la producción industrial. Otro ob-  
jeto de esta invención es proporcionar los preparados farma-  
c<sup>5</sup>éuticos que contienen las composiciones de prostaglandina  
citadas para su administración práctica.

Descripción detallada de la invención

La composición de esta invención comprende un compuesto  
del grupo PGE, lactato cálcico y/o amilopectina y la propor-  
ción preferida de lactato cálcico o amilopectina es de 2 a  
10 2000 partes en peso por cada parte en peso del compuesto  
del grupo PGE. Generalmente la composición de esta invención  
se prepara de la siguiente forma: se disuelve un compuesto  
del grupo PGE en agua, un disolvente orgánico como metanol,  
15 etanol o dioxano o una mezcla de los mismos, junto con lacta-  
to cálcico y/o amilopectina, se ajusta el pH de la solución  
a 2-8,5 cuando se utiliza agua como disolvente y, después de  
tratamiento por un método convencional, como filtración, etc,  
el producto se seca por un método convencional como liofiliza-  
ción, secado en corriente de aire, secado a vacío, secado por  
20 atomización, etc, para formar un polvo seco.

Además, el compuesto del grupo PGE requiere un largo pe-  
riodo de tiempo para disolverse por completo en agua y, aunque  
es soluble en agua, se prefiere, en el caso de disolver un com-  
puesto del grupo PGE en agua, aplicar un tratamiento previo  
25 para aumentar la superficie de contacto de dicho compuesto  
del grupo PGE con el agua en la vasija de disolución, cuyo  
tratamiento consiste en disolver una vez el compuesto del  
grupo PGE en un disolvente orgánico como etanol, acetato de  
etilo, etc y después destilar el disolvente para formar una  
30 película delgada extendida sobre la superficie interna de la

1

vasija.

5

La invención también se refiere a diversos tipos de preparados farmacéuticos obtenidos mediante las composiciones del grupo PGE antes descritas, por ejemplo tabletas, gránulos, polvos, cápsulas, inyecciones, rótulas, píldoras, supositorios, ungüentos, papelillos, linimentos y jarabes secos. Estos preparados se obtienen por adición, si es necesario, de ingredientes o aditivos como agentes isotónicos, preservativos, analgésicos, agentes ligantes, desintegrantes, lubricantes, excipientes, etc, así como agentes colorantes, aromatizantes, saborizantes, etc, a la composición del grupo PGE antes mencionada y formando preparados utilizando la mezcla por métodos convencionales.

10

15

El lactato cálcico empleado en esta invención puede ser anhidro o hidratado, por ejemplo pentahidratado y por el término amilopectina se entiende la amilopectina de almidón, un polímero no lineal de glucosa conocido por Amioca (Merck Index, novena edición, 500 (1976)), que se agregan al compuesto del grupo PGE individualmente o en combinación.

20

La estabilidad y el procedimiento de producción de las composiciones del grupo PGE y de los preparados farmacéuticos de esta invención serán explicados mediante el experimento y los ejemplos siguientes.

25

#### Ensayo de estabilidad

30

Cada una de las composiciones secas contenidas en un envase y descritas en la Tabla I se disuelve en 1 ml de agua y, después de ajustar el pH de la solución a 3 o menos mediante la adición de ácido cítrico, la composición se extrae con acetato de etilo, se seca y después se concentra. A continuación el concentrado completo se somete a cromatografía en ca-

1 pa fina de gel de sílice y se desarrolla con una mezcla de  
cloroformo, metanol, ácido acético y agua (90:8:1:0,8 en  
5 volumen). Después se pulveriza sobre la película una solu-  
ción etanólica al 5 % de ácido molíbdico y, después de calen-  
tar durante 10 minutos a 105-110°C para desarrollar el co-  
10 lor, se mide la absorbancia de cada mancha de compuesto del  
grupo PGE y de sus productos de descomposición (el correspon-  
diente grupo de la prostaglandina A y de la prostaglandina B),  
utilizando un cromatoexplorador Shimazu CS-900 de doble lon-  
gitud de onda (fabricado por K.K. Shimazu Seissakusho) y se  
15 calcula el contenido en compuesto del grupo de la prostaglan-  
dina E en la muestra mediante la relación entre las áreas de  
los picos de cada mancha. La relación empleada en este cálcu-  
lo es la relación entre el contenido de compuesto del grupo  
PGE en la muestra que se encuentra en el envase después de  
20 preservar durante 6 días a 60°C y el contenido de un compues-  
to del grupo de la prostaglandina E en la composición seca  
mantenida en el envase y preparada en cada uno de los Ejem-  
plos 1 a 8. Los resultados se encuentran en la Tabla I.

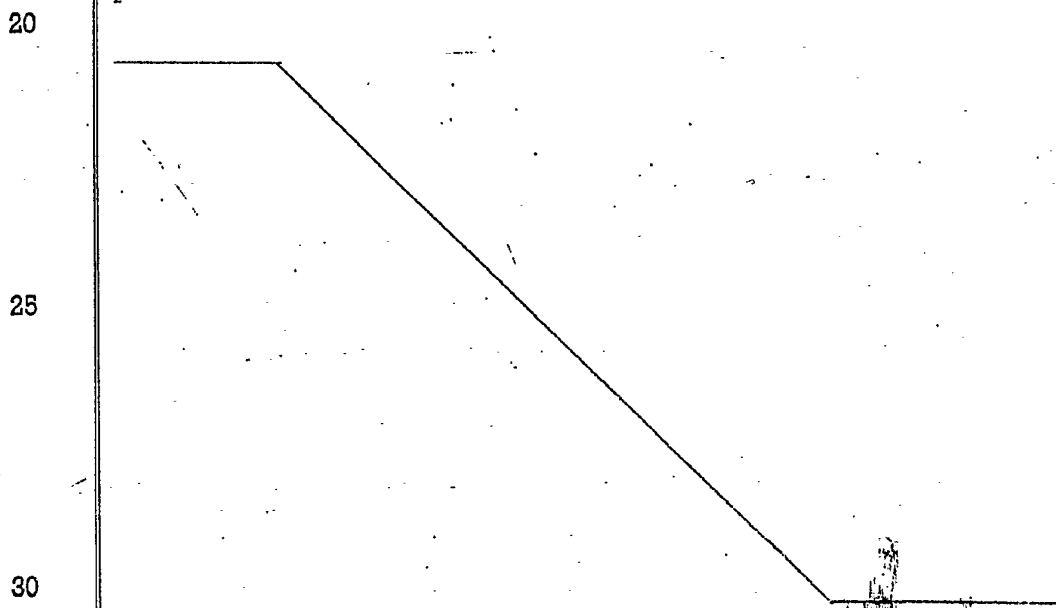


TABLA I

Grupo de la prostaglandina E (25 g/envase)	Agente estabilizante Cantidad en un envase	Ensayo de estabilidad, % re sidual (preservación a 60°C)				Ej. n°
		6 días	14 días	20 días	20 días	
16 (S)-metil-20-metoxi-PGE <sub>2</sub> (I)	30 mg Pentahidra- to de lac- tato cálcico	82,2	70,6	64,4		1
"	50 mg	82,0	71,6	66,5		2
"	10 mg	78,5	62,3	53,2		3
"	-	7,7	0	0		4
4 (R),16 (R)-dimetil-PGE <sub>2</sub> (II)	30 mg Pentahidrato de lactato cálcico	84,8				4
"	Ninguno	6				5
4 (S),16 (R)-dimetil-PGE <sub>2</sub> (III)	30 mg Pentahidrato de lactato cálcico	85,8				5
"	Ninguno	5,9				6
4 (S),16 (S)-dimetil-PGE <sub>2</sub> (IV)	30 mg Pentahidrato de lactato cálcico	91,2				6
"	Ninguno	6				7
4 (R),16 (S)-dimetil-PGE <sub>2</sub> (V)	30 mg Pentahidrato de lactato cálcico	85,8				7
"	Ninguno	6,4				8
(I)	amilopectina	76,0				8
"	Ninguno	7,7				8

TABLA I

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Grupo de la prostaglandina E (25 g/envase)	Agente estabilizante		Ensayo de estabilidad (preserv)	
	Agente	Cantidad en un envase	6 días	14 días
16(S)-metil-20-metoxi-PGE <sub>2</sub> (I)	Pentahidrato de lactato cálcico	30 mg	82,2	70,6
"	"	50 mg	82,0	71,6
"	"	10 mg	78,5	62,3
"	ninguno	-	7,7	0
4(R),16(R)-dimetil-PGE <sub>2</sub> (II)	Pentahidrato de lactato cálcico	30 mg	84,8	
"	ninguno	-	6	
4(S),16(R)-dimetil-PGE <sub>2</sub> (III)	Pentahidrato de lactato cálcico	30 mg	85,8	
"	ninguno	-	5,9	
4(S),16(S)-dimetil-PGE <sub>2</sub> (IV)	Pentahidrato de lactato cálcico	30 mg	91,2	
"	ninguno	-	6	
4(R),16(S)-dimetil-PGE <sub>2</sub> (V)	Pentahidrato de lactato cálcico	30 mg	85,8	
"	ninguno	-	6,4	
(I)	amilopectina	20 mg	76,0	
"	ninguno	-	7,7	

TABLA I

<u>Concentración</u> <u>en</u> <u>envase</u>	<u>Ensayo de estabilidad, % re</u> <u>sidual (preservación a 60°C)</u>			<u>Ej. n°</u>
	<u>6 días</u>	<u>14 días</u>	<u>20 días</u>	
30 mg	82,2	70,6	64,4	1
50 mg	82,0	71,6	66,5	2
10 mg	78,5	62,3	53,2	3
-	7,7	0	0	-
30 mg	84,8			4
-	6			-
30 mg	85,8			5
-	5,9			-
30 mg	91,2			6
-	6			-
30 mg	85,8			7
-	6,4			-
20 mg	76,0			8
-	7,7			-

1           La cantidad requerida del aditivo lactato cálcico y/o amilopectina con respecto al compuesto del grupo PGE es considerablemente inferior a la de los aditivos conocidos.

5           Además, el producto seco de esta invención es fácilmente tamizado en partículas finas sin tratamiento previo tal como molienda o molturación y simplifica la etapa de pulverización.

          Por lo tanto, esta invención presenta ventajas económicas en aplicaciones industriales.

10           La composición de esta invención se disuelve instantáneamente en el agua y esta gran solubilidad permite el tratamiento rápido de los pacientes cuando se preparan inyecciones tales como ampollas liofilizadas.

15           Los preparados de esta invención, en forma de tabletas, gránulos o polvos, se disuelven y desintegran dentro de un periodo de 4 minutos y liberan rápidamente el compuesto del grupo PGE medicinal, mientras que los preparados convencionales generalmente requieren más de 10 minutos.

20           Esta elevada solubilidad y corto tiempo de desintegración contribuyen a su interés como preparados médicos.

          Los siguientes Ejemplos 1 a 9 ilustran la producción de las composiciones del grupo PGE de esta invención en forma de polvo.

EJEMPLO 1

25           En una vasija de 2 litros se introduce una solución de 50 mg de 16(S)-metil-20-metoxi-prostaglandina E<sub>2</sub> (denominada en adelante compuesto (I), en 1 ml de etanol y, después de extender la solución sobre la pared de la vasija y ventilar la  
30           misma con una corriente de nitrógeno para evaporar el etanol,

1 se añaden al residuo 60 g del acetato cálcico y 1500 ml de  
agua destilada para disolver el lactato cálcico y, después de  
ajustar el pH del sistema por adición de hidróxido sódico,  
se disuelve el compuesto (I) con agitación. A continuación  
5 se agrega agua destilada a la solución hasta llegar a un vo-  
lumen total de 2000 ml. La solución se filtra y liofiliza en  
una bandeja por los métodos convencionales. El producto só-  
lido obtenido se tamiza.

EJEMPLOS 2 a 9

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 en las condi-  
ciones indicadas en la Tabla II, se obtienen polvos que con-  
tienen prostaglandina.

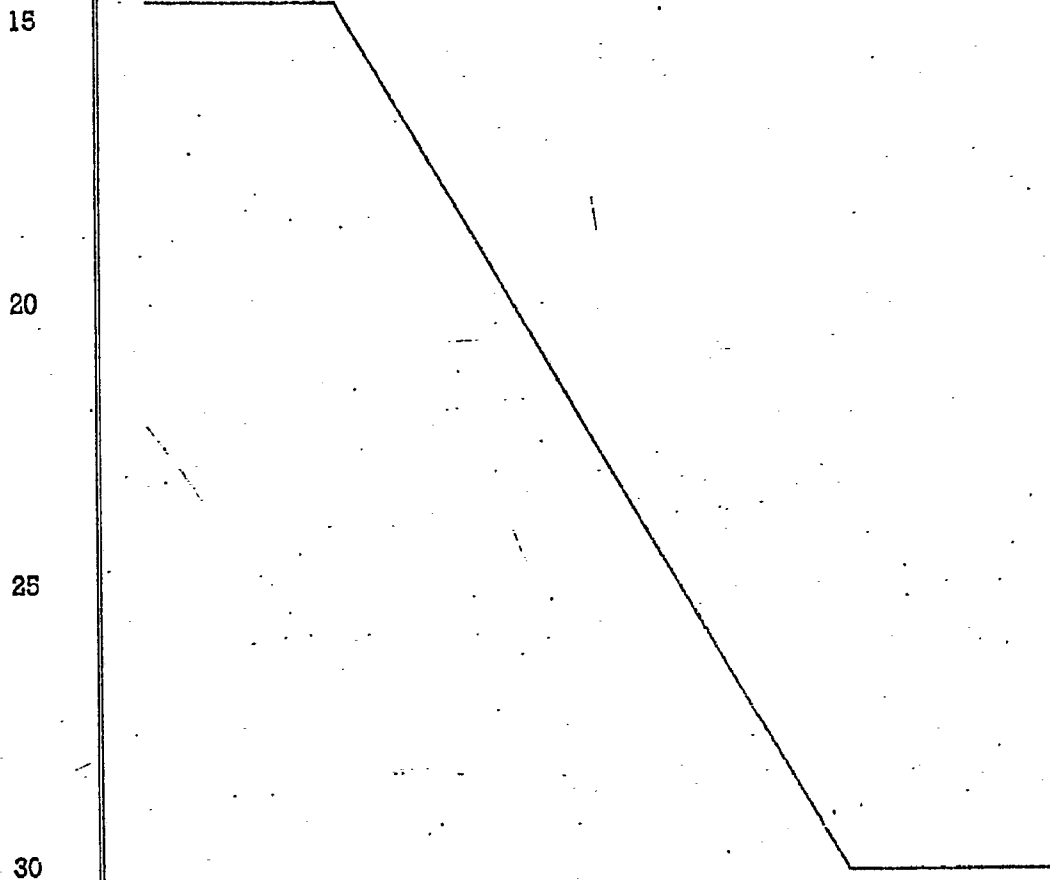


TABLA II

Ej. n.º	Grupo de la pros-taglandina E (50 mg)	Aditivo (g)	Disolvente (l)	pH	Método de filtración	Envase de secado	Temperatura del disolvente durante el secado (°C)	Método de secado		
2	(I)	pentahidrato de lactato cálcico	100	agua	2	6,5	aseptico	vial	-40	liofilización
3	(II)	"	20	"	"	6	convencional	bandeja	"	"
4	(III)	"	60	"	"	7	"	evaporador rotatorio	5	secado a presión reducida
5	(III)	"	"	"	"	3	"	bandeja	-40	liofilización
6	(IV)	"	"	"	"	6	"	evaporador rotatorio	5	secado a presión reducida
7	(V)	"	"	"	"	7,5	"	bandeja	-40	liofilización
8	(I)	amillopectina	40	"	"	6,5	"	vial	"	"
9	(I)	pentahidrato de lactato cálcico, amilopectina	20	"	"	6	"	bandeja	"	"
10		amillopectina	40							



TABLA II

Disolvente	(l)	pH	Método de filtración	Envase de secado	Temperatura del disolvente durante el secado (°C)	Método de secado
agua	2	6,5	aseptico	vial	-40	liofilización
"	"	6	convencional	bandeja	"	"
"	"	7	"	evaporador rotatorio	5	secado a presión reducida
"	"	3	"	bandeja	-40	liofilización
"	"	6	"	evaporador rotatorio	5	secado a presión reducida
"	"	7,5	"	bandeja	-40	liofilización
"	"	6,5	"	vial	"	"
"	"	6	"	bandeja	"	"

1            Los Ejemplos 10 a 23 ilustran el procedimiento de obten-  
ción de los preparados farmacéuticos de esta invención.

EJEMPLOS 10 a 23

5            Utilizando los polvos que contienen prostaglandina (de-  
nominados PG-Pol.) preparados en los Ejemplos 1-9, se obtienen  
preparados farmacéuticos con las composiciones indicadas en  
la Tabla III.

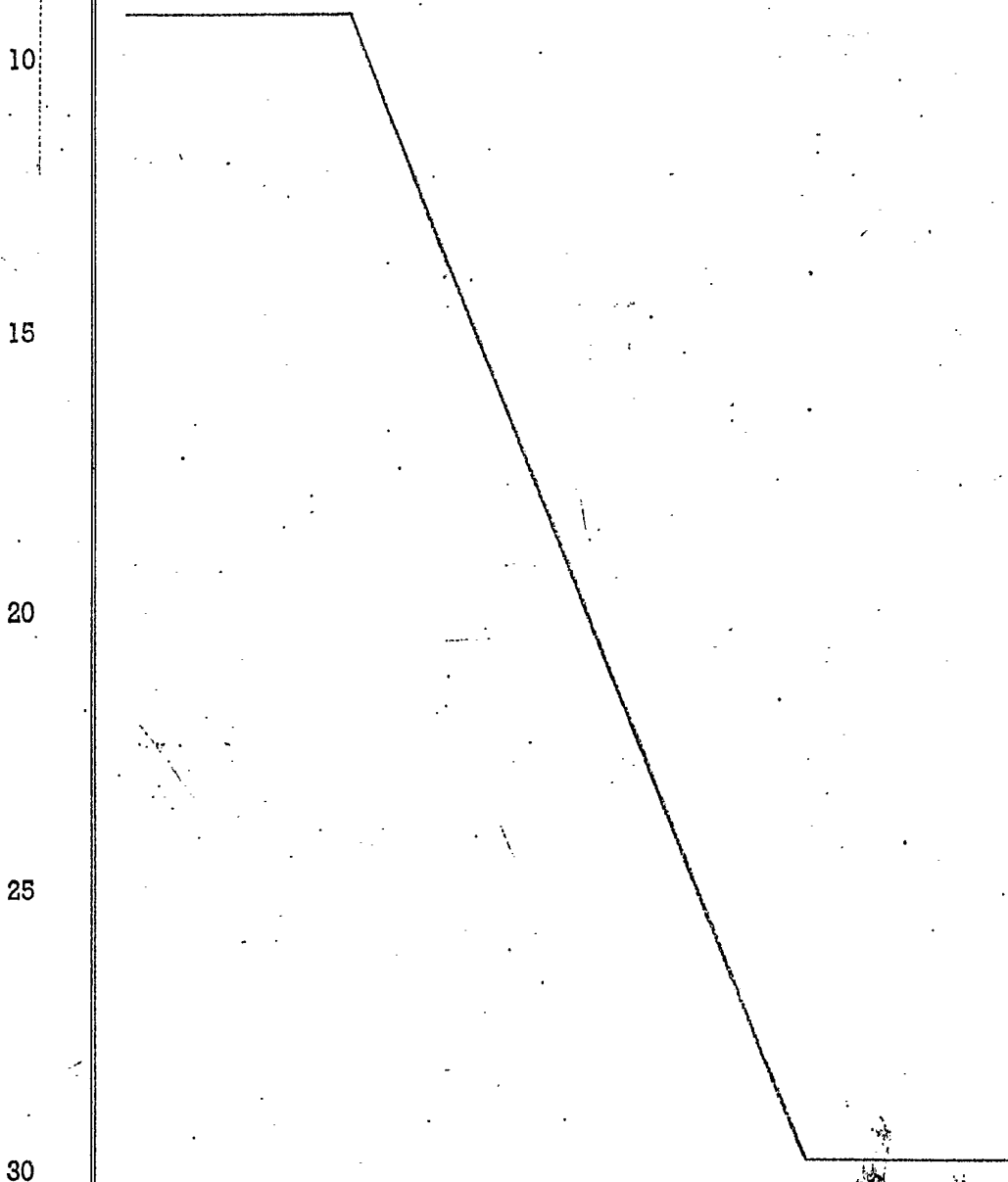


TABLA III

Ej. n°	Ingrediente	mg/tableta	Preparación	Porcentaje residual al cabo de 6 días a 60°C
10	PG-Pol. (obtenido en el Ejemplo 1)	30		
	celulosa cristalina	120		
	hidrógeno-fosfato cálcico	87	tableta	97
	carboximetilcelulosa cálcica	4	(compresión directa)	(8)
	anhídrido silícico ligero	1		
	talco	4		
	estearato magnésico	4		
	(Esta composición es denominada Composición 1)			
11	PG-Pol. (obtenido en el Ejemplo 3)	10		
	celulosa cristalina	140		
	hidrógeno-fosfato cálcico	87	tableta (compresión directa)	91 (7)
	carboximetilcelulosa sódica	4		
	anhídrido silícico ligero	1		
	talco	4		
	estearato magnésico	4		
	(Esta composición es denominada Composición 2)			
12	PG-Pol. (obtenido en el Ejemplo 1)	30		
	celulosa cristalina	151		
	hidroxipropilcelulosa	3	tableta (granulado en mojado)	93 (7,5)
	almidón	10		
	talco	4		
	estearato magnésico	2		
	(Esta composición es denominada Composición 3)			

TABLA III

1	Ej. n°	Ingrediente	mg/tableta
5	10	PG-Pol. (obtenido en el Ejemplo 1)	30
		celulosa cristalina	120
		hidrógeno-fosfato cálcico	87
		carboximetilcelulosa cálcica	4
		anhídrido silícico ligero	1
		talco	4
10		estearato magnésico	4
		(Esta composición es denominada Composición 1)	
	11	PG-Pol. (obtenido en el Ejemplo 3)	10
		celulosa cristalina	140
		hidrógeno-fosfato cálcico	87
15		carboximetilcelulosa sódica	4
		anhídrido silícico ligero	1
		talco	4
		estearato magnésico	4
20		(Esta composición es denominada Composición 2)	
	12	PG-Pol. (obtenido en el Ejemplo 1)	30
		celulosa cristalina	151
		hidroxipropilcelulosa	3
		almidón	10
25		talco	4
		estearato magnésico	2
		(Esta composición es denominada Composición 3)	
30			

TABLA III

	<u>mg/tableta</u>	<u>Preparación</u>	<u>Porcentaje residual al cabo de 6 días a 60°C</u>
	30		
	120		
	87	tableta (compresión directa)	97 (8)
	4		
	1		
	4		
	4		
1)	10		
	140		
	87	tableta (compresión directa)	91 (7)
	4		
	1		
	4		
	4		
2)	30		
	151		
	3	tableta (granulado en mojado)	93 (7,5)
	10		
	4		
	2		

3)

TABLA III (continuación)

Ej. n°	Ingrediente	mg/tableta	Preparación	Porcentaje residual al cabo de 6 días a 60°C
13	PG-Pól. (obtenido en el Ejemplo 3)	10		
	celulosa cristalina	171		
	hidroxipropilcelulosa	3	tableta (granulado en mojado)	89 (7)
	carboximetilcelulosa cálcica	10		
	talco	4		
	estearato magnésico	2		
	(Esta composición es denominada Composición 4)			
14	PG-Pól. (obtenido en el Ejemplo 3)	10		
	celulosa cristalina	171		
	hidroxipropilcelulosa	3	tableta (granulado en mojado)	87 (6)
	carboximetilcelulosa sódica	10		
	talco	4		
	estearato magnésico	2		
	(Esta composición es denominada Composición 5)			
15	PG-Pól. (obtenido en el Ejemplo 1)	30		
	lactosa	250		
	almidón	50	polvo	87 (8)
	D-manitol	100		
	(Esta composición es denominada Composición 6)			
16	PG-pol. (obtenido en el Ejemplo 1)	30		
	lactosa	300		
	almidón	85	cápsulas	85 (7,5)
	D-manitol	2,5		
	talco	10		
	estearato magnésico	2,5		
	(Esta composición es denominada Composición 7)			

TABLA III (continúa)

Ej. n°	Ingrediente	mg/tableta	Preparación
1			
13	PG-Pol. (obtenido en el Ejemplo 3)	10	
	celulosa cristalina	171	
5	hidroxipropilcelulosa	3	tableta
	carboximetilcelulosa cálcica	10	
	talco	4	
	estearato magnésico	2	
10	(Esta composición es denominada Composición 4)		
14	PG-Pol. (obtenido en el Ejemplo 3)	10	
	celulosa cristalina	171	
	hidroxipropilcelulosa	3	tableta
	carboximetilcelulosa sódica	10	
15	talco	4	
	estearato magnésico	2	
	(Esta composición es denominada Composición 5)		
15	PG-Pol. (obtenido en el Ejemplo 1)	30	
	lactosa	250	
20	almidón	50	polvo
	D-manitol	100	
	(Esta composición es denominada Composición 6)		
16	PG-pol. (obtenido en el Ejemplo 1)	30	
25	lactosa	300	
	almidón	85	cápsula
	D-manitol	2,5	
	talco	10	
	estearato magnésico	2,5	
30	(Esta composición es denominada Composición 7)		

TABLA III (continuación)

	<u>mg/tableta</u>	<u>Preparación</u>	<u>Porcentaje residual al cabo de 6 días a 60°C</u>
3)	10		
	171		
	3	tableta (granulado en mojado)	89 (7)
	10		
	4		
	2		
5n 4)			
3)	10		
	171		
	3	tableta (granulado en mojado)	87 (6)
	10		
	4		
	2		
5n 5)			
1)	30		
	250		
	50	polvo	87 (8)
	100		
5n 6)			
1)	30		
	300		
	85	cápsulas	85 (7,5)
	2,5		
	10		
	2,5		
n 7)			

TABLA III (continuación)

Ej. n°	Ingrediente	mg/tableta	Preparación	Porcentaje residual a cabo de 6 días a 60°C
17	Composición 1 (PG-Pol. obtenido en el Ejemplo 4)		tableta (compresión directa)	97 (6)
18	Composición 2 (PG-Pol. obtenido en el Ejemplo 5)		tableta (compresión directa)	96 (5,5)
19	Composición 6 (PG-Pol. obtenido en el Ejemplo 6)		polvo	96 (6)
20	Composición 7 (PG-Pol. obtenido en el Ejemplo 7)		cápsulas	90 (6)
21	PG-Pol. (obtenido en el Ejemplo 8) celulosa cristalina hidrógeno-fosfato cálcico	20 130 87		
	carboximetilcelulosa sódica	4	tableta	87
	anhídrido silícico ligero	1	(granulado en mojado)	(7,5)
	talco	4		
	estearato magnésico	4		
22	Composición 3 (PG Pol. obtenido en el Ejemplo 4)		tableta (granulado en mojado)	93 (5)
23	PG-Pol. (obtenido en el Ejemplo 9) celulosa cristalina hidrógeno-fosfato cálcico	30 120 87		
	carboximetilcelulosa cálcica	4	tableta (compresión directa)	98 (7)
	anhídrido silícico ligero	1		
	talco	4		
	estearato magnésico	4		

TABLA III (continu

1

5

10

15

20

25

30

Ej. n°	Ingrediente	mg/tableta	
17	Composición 1		table
	(PG-Pol. obtenido en el Ejemplo 4)		(compr
18	Composición 2		table
	(PG-Pol. obtenido en el Ejemplo 5)		(compr
19	Composición 6		polvo
	(PG-Pol. obtenido en el Ejemplo 6)		
20	Composición 7		cápsu
	(PG-Pol. obtenido en el Ejemplo 7)		
21	PG-Pol. (obtenido en el Ejemplo 8)	20	
	celulosa cristalina	130	
	hidrógeno-fosfato cálcico	87	
	carboximetilcelulosa sódica	4	table
	anhídrido silícico ligero	1	(gran
	talco	4	
	estearato magnésico	4	
22	Composición 3		table
	(PG Pol. obtenido en el Ejemplo 4)		(gran
23	PG-Pol. (obtenido en el Ejemplo 9)	30	
	celulosa cristalina	120	
	hidrógeno-fosfato cálcico	87	table
	carboximetilcelulosa cálcica	4	(compr
	anhídrido silícico ligero	1	
	talco	4	
	estearato magnésico	4	

TABLA III (continuación)

mg/tableta	Preparación	Porcentaje residual al cabo de 6 días a 60°C
	tableta	97
	(compresión directa)	(6)
	tableta	96
	(compresión directa)	(5,5)
	polvo	96
		(6)
	cápsulas	90
		(6)
20		
130		
87		
4	tableta	87
1	(granulado en mojado)	(7,5)
4		
4		
	tableta	93
	(granulado en mojado)	(5)
30		
120		
87	tableta	98
4	(compresión directa)	(7)
1		
4		
4		

1

En la tabla anterior, los números entre paréntesis en la columna de la derecha son los porcentajes residuales de PGE en el PG-Pol. preparado exclusivamente a partir de PGE para controlar el efecto estabilizante.

5

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

10

1. Un procedimiento para la preparación de una composición de prostaglandina estabilizada que consiste en disolver un compuesto del grupo de la prostaglandina E en agua, en un disolvente orgánico o en una mezcla de los mismos, junto con lactato cálcico y/o amilopectina y sécar la solución para formar un polvo seco.

15

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto del grupo de la prostaglandina E es 16(S)-metil-20-metoxi-prostaglandina E<sub>2</sub>, 4(R), 16(R)-dimetil-prostaglandina E<sub>2</sub>, 4(S), 16(R)-dimetil-prostaglandina E<sub>2</sub>, 4(R), 16(S)-dimetil-prostaglandina E<sub>2</sub> o 4(S), 16(S)-dimetil-prostaglandina E<sub>2</sub>.

20

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde se utilizan de 2 a 2000 partes de lactato cálcico y/o de amilopectina por cada parte de compuesto del grupo de la prostaglandina E.

25

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION DE PROSTAGLANDINA ESTABILIZADA.

30

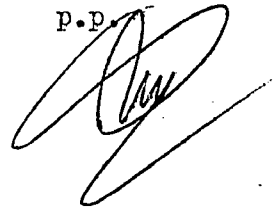


1            Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de diecisiete pá-  
ginas mecanografiadas.

5            Madrid, 19 mayo 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30