



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010105847/15, 16.07.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.07.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
19.07.2007 US 60/929,948

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2011 Бюл. № 24

(45) Опубликовано: 10.02.2014 Бюл. № 4

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 4310543 A, 12.01.1982. WO 2006/080549 A2, 03.08.2006. ЧУЕШОВ В.И. и др. Промышленная технология лекарств. в 2 томах. - Харьков: Издательство НФАУ МТК-Книга. - 2002, т.2, с.396. US 4431833 A, 14.02.1984.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 19.02.2010

(86) Заявка РСТ:
JP 2008/063222 (16.07.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/011449 (22.01.2009)

Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. А.П.Агурееву

(72) Автор(ы):

**ХАРАДА Ясухиро (JP),
КАВАСАКИ Дзюнити (JP),
НИСИМУРА Ёсие (JP),
УЕНО Рикюдзи (US)**

(73) Патентообладатель(и):

**Р-ТЕК УЕНО, ЛТД. (JP),
СУКАМПО АГ (CH)**

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ 11-ДЕЗОКСИ-ПРОСТАГЛАНДИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ, И СПОСОБ СТАБИЛИЗАЦИИ ЭТОГО СОЕДИНЕНИЯ

(57) Реферат:

Фармацевтическая композиция содержит 11-дезоксипростагландиновое соединение и эфир жирной кислоты, полученный из жирной кислоты, имеющей C6-C24 атомов углерода, и одноатомного C1-C6 спирта. 11-дезоксипростагландиновое соединение можно стабилизировать его смешиванием с указанным эфиром жирной кислоты. Предпочтительно, 11-дезоксипростагландиновое соединение

представляет собой 11-дезоксипростагландиновое соединение E₁ типа; указанным эфиром жирной кислоты, предпочтительно, является изопропилпальмитат. Также описан препарат в виде мягкой желатиновой капсулы, который содержит мягкую желатиновую оболочку капсулы, содержащую полиол и/или сахарный спирт в качестве пластификатора и

фармацевтическую композицию, включающую 11-дезоксипростагландиновое соединение и эфир жирной кислоты (в качестве наполнителя), где указанная композиция

заключена в мягкую желатиновую оболочку капсулы. Изобретение обеспечивает стабилизацию 11-дезоксипростагландинового соединения. 3 н. и 28 з.п. ф-лы, 4 табл., 2 пр.

RU 2 5 0 6 0 7 2 C 2

RU 2 5 0 6 0 7 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 9/48 (2006.01)**A61K 31/5575** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010105847/15, 16.07.2008**(24) Effective date for property rights:
16.07.2008

Priority:

(30) Convention priority:
19.07.2007 US 60/929,948(43) Application published: **27.08.2011 Bull. 24**(45) Date of publication: **10.02.2014 Bull. 4**(85) Commencement of national phase: **19.02.2010**(86) PCT application:
JP 2008/063222 (16.07.2008)(87) PCT publication:
WO 2009/011449 (22.01.2009)

Mail address:

**103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. A.P.Agureevu**

(72) Inventor(s):

**KhARADA Jasukhiro (JP),
KAVASAKI Dzijuniti (JP),
NISIMURA Esie (JP),
UENO Rijudzi (US)**

(73) Proprietor(s):

**R-TEK UENO, LTD. (JP),
SUKAMPO AG (CH)****(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING 11-DEOXY-PROSTAGLANDINE COMPOUND AND METHOD FOR STABILISING SAME**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: pharmaceutical composition contains 11-deoxy-prostaglandine compound and fatty acid ester prepared of fatty acid having C6-C24 carbon atoms, and monobasic C1-C6 alcohol. The 11-deoxy-prostaglandine compound may be stabilised by mixing it with the above fatty acid ester. Preferentially, the 11-deoxy-prostaglandine compound represents the type E₁ 11-deoxy-13,14-dihydro-15-keto-16,16-difluoro-prostaglandine compound; the above fatty acid ester is

preferentially isopropyl palmitate. What is also described is a preparation in the form of a soft gelatin capsule that comprises a soft gelatin capsule shell containing polyol and/or sugar alcohol as a softening agent, and a pharmaceutical composition containing the 11-deoxy-prostaglandine compound and the fatty acid ester (as an excipient), wherein the above composition is encapsulated into the gelatin capsule shell.

EFFECT: invention provides stabilising the 11-deoxy-prostaglandine compound.

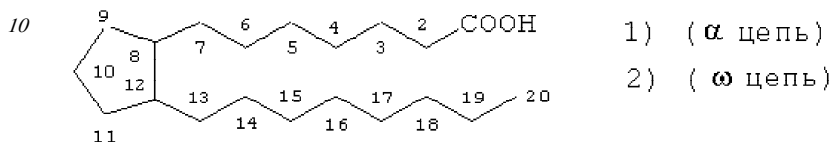
31 cl, 4 tbl, 2 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей определенное 11-дезоксипростагландиновое соединение, способу стабилизации упомянутого терапевтически эффективного 11-дезоксипростагландинового соединения и препарату в форме мягкой желатиновой капсулы, содержащего 11-дезоксипростагландиновое соединение в качестве активного ингредиента.

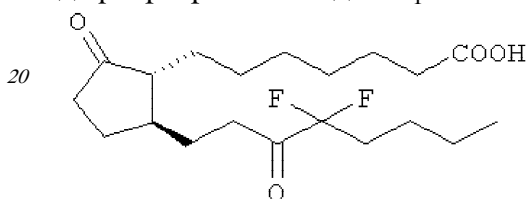
Уровень техники

Простагландин имеет структуру простановой кислоты, описываемой формулой



и существует много простагландинов, проявляющих различные терапевтические действия.

11-Дезоксипростагландиновые соединения, такие как 11-дезоксипростагландин E₁:

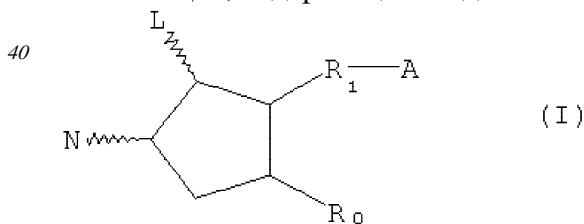


являются применимыми для лечения дисфункции центральной нервной системы, а также дисфункции периферического кровообращения (WO 2006/093348 и WO 2006/080549, причем цитированные ссылки включены в контекст в качестве ссылочного материала).

Раскрытие изобретения

Задачей настоящего изобретения является предоставление фармацевтической композиции, содержащей определенное 11-дезоксипростагландиновое соединение в стабилизированной форме. Другой задачей настоящего изобретения является предоставление способа стабилизации определенного 11-дезоксипростагландинового соединения. Следующей задачей настоящего изобретения является предоставление мягкой желатиновой капсулы.

В первом аспекте настоящего изобретения предоставлена фармацевтическая композиция, содержащая 11-дезоксипростагландиновое соединение формулы (I)



где L и N представляют собой водород, гидроксиль, галоген, низший алкил, гидроксиль(низший)алкил, низший алканойлокси или оксо, где пятичленное кольцо может необязательно иметь, по меньшей мере, одну двойную связь;

A представляет собой -CH₃, -CH₂OH, -COCH₂OH, -COOH или их функциональные производные;

R₁ представляет собой насыщенный или ненасыщенный двухвалентный низший или средний алифатический углеводород, который является незамещенным или

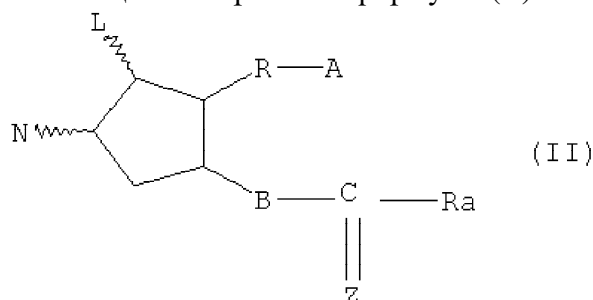
замещенным галогеном, низшим алкилом, гидроксигруппой, оксогруппой, арилом или гетероциклической группой, причем, по меньшей мере, один атом углерода в этом алифатическом углеводороде необязательно замещен атомом кислорода, азота или серы, и

R_0 представляет собой насыщенный или ненасыщенный низший или средний алифатический углеводородный остаток, который является незамещенным или замещенным галогеном, оксогруппой, гидроксигруппой, низшим алкилом, низшим алкоксигруппой, низшим алканоилоксигруппой, цикло(низшим)алкилом, цикло(низшим)алкилоксигруппой, арилом, арилоксигруппой, гетероциклической группой или гетероциклоксигруппой; низший алкоксигруппой; низший алканоилоксигруппой; цикло(низший)алкил; цикло(низший)алкилоксигруппой; арил; арилоксигруппой; гетероциклическую группу; гетероциклоксигруппу, причем, по меньшей мере, один атом углерода в алифатическом углеводороде необязательно замещен атомом кислорода, азота или серы, и эфир жирной кислоты.

Во втором аспекте настоящего изобретения предоставлен способ стабилизации указанного выше 11-дезоксипростагландинового соединения, который заключается в смешивании 11-дезоксипростагландинового соединения и эфира жирной кислоты.

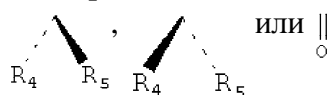
В третьем аспекте настоящего изобретения предоставлен препарат в форме мягкой желатиновой капсулы, который содержит мягкую желатиновую оболочку капсулы, содержащую полиол и/или "сахарный" спирт (сахар, у которого альдегидная группа восстановлена в спирт) в качестве пластификатора, и фармацевтическую композицию, содержащую указанное выше 11-дезоксипростагландиновое соединение и фармацевтически приемлемый наполнитель, где композиция включена в желатиновую оболочку капсулы.

Более предпочтительно 11-дезоксипростагландиновое соединение, применяемое в настоящем изобретении формулы (II)



в которой В представляет собой одинарную связь, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2=\text{C}\equiv\text{C}-$;

Z представляет собой



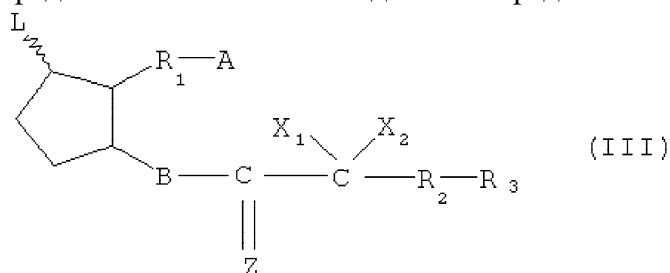
где R_4 и R_5 представляют собой водород, гидроксигруппу, галоген, низший алкил, низший алкоксигруппу или гидроксигруппу(низший)алкил, где R_4 и R_5 не являются одновременно гидроксигруппой или низшим алкоксигруппой;

R_a представляет собой насыщенный или ненасыщенный низший или средний алифатический углеводородный остаток, который является незамещенным или замещенным галогеном, оксогруппой, гидроксигруппой, низшим алкилом, низшим алкоксигруппой, низшим алканоилоксигруппой, цикло(низшим)алкилом, цикло(низшим)алкилоксигруппой, арилом, арилоксигруппой, гетероциклической группой или гетероциклоксигруппой; низший алкоксигруппой; низший алканоилоксигруппой; цикло(низший)алкил; цикло(низший)алкилоксигруппой; арил, арилоксигруппой;

гетероциклическую группу; гетероциклоксигруппу, причем, по меньшей мере, один атом углерода в этом алифатическом углеводороде необязательно замещен атомом кислорода, азота или серы, и

L, N, A и R₁ имеют такие же значения, как указаны выше.

Группа особенно предпочтительных 11-дезоксипростагландиновых соединений среди вышеописанных соединений представлена формулой (III)



где X₁ и X₂ представляют собой водород, низший алкил или галоген;

R₂ представляет собой одинарную связь или низший алкилен;

R₃ представляет собой низший алкил, низший алкокси, низший алканоилокси, цикло(низший)алкил, цикло(низший)алкилокси, арил, арилокси, гетероциклическую группу или гетероциклоксигруппу и, по меньшей мере, один атом углерода в алифатическом углеводороде необязательно замещен атомом кислорода, азота или серы, и

L, A, B, R₁ и Z имеют такие же значения, как указаны выше.

Осуществление изобретения

В указанной выше формуле термин "ненасыщенный" в определениях для R₁ и R_a означает алифатический углеводород, который включает в себя одну или несколько двойных связей и/или тройных связей, которые изолированно, отдельно или последовательно присутствуют между атомами углерода основных и/или боковых цепей. Согласно обычной номенклатуре, ненасыщенная связь между двумя последовательными (соседними) положениями представлена обозначением низшего числа двух положений и ненасыщенная связь между двумя удаленными положениями представлена обозначением обоих положений.

Термин "низший или средний алифатический углеводород" относится к углеводородной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей 1-14 атомов углерода (для боковой цепи предпочтительно 1-3 атома углерода) и предпочтительно 1-10, особенно 6-10 атомов углерода для R₁ и 1-10, особенно 1-8 атомов углерода для R_a.

Термин "галоген" включает в себя атом фтора, хлора, брома и иода.

Термин "низший" на всем протяжении описания изобретения предназначен для включения группы, имеющей 1-6 атомов углерода, если не оговорено иначе.

Термин "низший алкил" относится к насыщенной углеводородной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей 1-6 атомов углерода и включает в себя, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил.

Термин "низший алкокси" относится к группе низший алкил-О-, где низший алкил имеет значения, указанные выше.

Термин "гидрокси(низший)алкил" относится к низшему алкилу, который имеет значения, указанные выше и который замещен, по меньшей мере, одной гидроксигруппой, такому как гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил и 1-

метил-1-гидроксиэтил.

Термин "низший алканоилокси" относится к группе, представленной формулой RCO-O-, в которой RCO- представляет собой ацильную группу, образованную окислением низшей алкильной группы, которая имеет значения, указанные выше, такую как ацетил.

Термин "цикло(низший)алкил" относится к циклической группе, образованной циклизацией низшей алкильной группы, которая имеет значения, указанные выше, но содержит три или более атомов углерода, и включает в себя, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин "цикло(низший)алкилокси" относится к группе цикло(низший)алкил-O-, в которой цикло(низший)алкил имеет значения, указанные выше.

Термин "арил" может включать в себя незамещенные или замещенные ароматические углеводородные кольца (предпочтительно моноциклические группы), например, фенил, нафтил, толил и ксилл. Примерами заместителей являются атом галогена и галогензамещенный низший алкил, где атом галогена и низший алкил имеют значения, указанные выше.

Термин "арилокси" относится к группе, представленной формулой ArO-, где Ar представляет собой арил, который имеет значения, указанные выше.

Термин "гетероциклическая группа" может включать в себя от моно- до трициклической, предпочтительно моноциклическую гетероциклическую группу, которая является 5-14-, предпочтительно 5-10-членным кольцом, имеющим необязательно замещенный атом углерода и 1-4, предпочтительно 1-3 из 1 или 2 типов гетероатомов, выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы. Примеры гетероциклической группы включают в себя фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, имидазолил, пиразолил, фуразанил, пиранил, пиридил, пиридазинил, пиримидил, пиразинил, 2-пирролинил, пирролидинил, 2-имидазолинил, имидазолидинил, 2-пиразолинил, пиразолидинил, пиперидино, пиперазинил, морфолино, индолил, бензотиенил, хинолил, изохинолил, пуринил, хиназолинил, карбазолил, акридинил, фенантридинил, бензимидазолил, бензимидазолинил, бензотиазолил, фенотиазинил. Примеры заместителя в этом случае включают в себя галоген и галогензамещенную низшую алкильную группу, где атом галогена и низшая алкильная группа имеют значения, указанные выше.

Термин "гетероциклоксигруппа" означает группу, представленную формулой Hc-O-, в которой Hc представляет собой гетероциклическую группу, которая имеет значения, указанные выше.

Термин "функциональное производное" А включает в себя соли (предпочтительно фармацевтически приемлемые соли), простые эфиры, сложные эфиры и амиды.

Подходящие "фармацевтически приемлемые соли" включают в себя обычно применяемые нетоксичные соли, например, соль неорганического основания, такую как соль щелочного металла (такую как соль натрия и соль калия), соль щелочноземельного металла (такую как соль кальция и соль магния), соль аммония; или соль органического основания, например, соль амина (такую как соль метиламина, соль диметиламина, соль циклогексиламина, соль бензиламина, соль пиперидина, соль этилендиамина, соль этаноламина, соль диэтанолламина, соль триэтанолламина, соль трис(гидроксиметиламино)этана, соль монометилмоноэтанолламина, соль прокаина и соль кофеина), соль основной аминокислоты (такую как соль аргинина и соль лизина), соль тетраалкиламмония и тому подобное. Эти соли можно получать общепринятым способом, например, из

соответствующей кислоты и основания или реакцией взаимообмена солей.

Примеры простых эфиров включают в себя алкиловые простые эфиры, например, низшие алкиловые эфиры, такие как метиловый эфир, этиловый эфир, пропиловый эфир, изопропиловый эфир, бутиловый эфир, изобутиловый эфир, втор-бутиловый эфир, трет-бутиловый эфир, пентиловый эфир и 1-циклопропилэтиловый эфир; и средние и высшие алкиловые эфиры, такие как октиловый эфир, диэтилгексильный эфир, лауриловый эфир и цетиловый эфир; ненасыщенные простые эфиры, такие как олеиловый эфир и линолениловый эфир; низшие алкениловые простые эфиры, такие как виниловый эфир, аллиловый эфир; низшие алкиниловые простые эфиры, такие как этиниловый эфир и пропиниловый эфир; гидрокси(низший)алкиловые простые эфиры, такие как гидроксиэтиловый эфир и гидроксиизопропиловый эфир; низший алкокси(низший)алкиловые простые эфиры, такие как метоксиметиловый эфир и 1-метоксиэтиловый эфир; необязательно замещенные ариловые простые эфиры, такие как фениловый эфир, тозилловый эфир, втор-бутилфениловый эфир, трет-бутилфениловый эфир, салициловый эфир, 3,4-диметоксифениловый эфир и бензамидофениловый эфир; и арил(низший)алкиловые простые эфиры, такие как бензиловый эфир, тритиловый эфир и бензгидриловый эфир.

Примеры сложных эфиров включают в себя алифатические сложные эфиры, например, низшие алкиловые сложные эфиры, такие как метиловый эфир, этиловый эфир, пропиловый эфир, изопропиловый эфир, бутиловый эфир, изобутиловый эфир, втор-бутиловый эфир, трет-бутиловый эфир, пентиловый эфир и 1-циклопропилэтиловый эфир; низшие алкениловые сложные эфиры, такие как виниловый эфир и аллиловый эфир; низшие алкиниловые сложные эфиры, такие как этиниловый эфир и пропиниловый эфир; гидрокси(низший)алкиловый сложный эфир, такой как гидроксиэтиловый эфир; низший алкокси(низший)алкиловые сложные эфиры, такие как метоксиметиловый эфир и 1-метоксиэтиловый эфир; и необязательно замещенные ариловые сложные эфиры, такие как, например, фениловый эфир, тозилловый эфир, трет-бутилфениловый эфир, салициловый эфир, 3,4-диметоксифениловый эфир и бензамидофениловый эфир; и арил(низший)алкиловые сложные эфиры, такие как бензиловый эфир, тритиловый эфир и бензгидриловый эфир.

Амид А означает группу, представленную формулой $-\text{CONR}'\text{R}''$, в которой каждый из R' и R'' представляет собой атом водорода, низший алкил, арил, алкил- или арилсульфонил, низший алкенил и низший алкинил, и включает в себя, например, низшие алкиламиды, такие как метиламид, этиламид, диметиламид и диэтиламид; ариламиды, такие как аниlid и толуидид; и алкил- или арилсульфониламиды, такие как метилсульфониламид, этилсульфониламид и толилсульфониламид.

Предпочтительные примеры L включают в себя гидрокси и оксо, которые обеспечивают образование структуры 5-членного кольца так называемого простагландина, особенно простагландина типа F (PGF) и типа E (PGE).

Предпочтительными примерами А являются $-\text{COOH}$, его фармацевтически приемлемая соль, эфир и амид.

Предпочтительным примером В является $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, который обеспечивает образование структуры соединения так называемого 13,14-дигидротипа.

Предпочтительным примером X_1 и X_2 является водород или, по меньшей мере, один из них представляет собой галоген, более предпочтительно, оба из них представляют собой галоген, особенно атомы фтора, которые обеспечивают образование структуры соединения так называемого 16,16-дифтортипа.

Предпочтительный R₁ представляет собой углеводород, содержащий 1-10 атомов углерода, предпочтительно 6-8 атомов углерода. Кроме того, по меньшей мере, один атом углерода в алифатическом углеводороде необязательно замещен атомом

кислорода, азота или серы.

Примеры R₁ включают в себя, например, следующие группы:

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-,
 -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-,
 -CH₂-CH=CH-CH₂-O-CH₂-,
 -CH₂-C≡C-CH₂-O-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-,
 -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-,
 -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- и
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-.

Предпочтительный R_a представляет собой углеводород, содержащий 1-10 атомов углерода, более предпочтительно 1-8 атомов углерода и особенно 5-7 атомов углерода. Углеводород R_a может дополнительно иметь одну или две боковые цепи, причем каждая имеет один атом углерода.

Предпочтительным R₂ является одинарная связь.

Предпочтительным R₃ является низший алкил и более предпочтительно алкил, имеющий 4-6 атомов углерода. Низший алкил R₃ может дополнительно иметь одну или две боковые цепи, причем каждая имеет один атом углерода.

Типичными примерами настоящих соединений являются соединения 11-дезоксидигидро-13,14-дигидро-16,16-дифтор-PGE или -PGF, соединения 11-дезоксидигидро-15-кето-16,16-дифтор-PGE или -PGF, соединения 2-декарбокси-2-(2-карбоксиэтил)-11-дезоксидигидро-15-кето-16,16-дифтор-PGE или -PGF или соединения 11-дезоксидигидро-15-кето-16,16-дифтор-20-этил-PGE или -PGF или его производное или аналог.

Предпочтительные примеры соединений могут включать в себя 11-дезоксидигидро-15-кето-16,16-дифтор-PGE₁, 11-дезоксидигидро-16,16-дифтор-PGF₁, изопропиловый эфир 11-дезоксидигидро-15-кето-16,16-дифтор-PGF₁, изопропиловый эфир 2-декарбокси-2-(2-карбоксиэтил)-11-дезоксидигидро-15-кето-16,16-дифтор-PGF₁, 2-декарбокси-2-(2-карбоксиэтил)-11-дезоксидигидро-15-кето-16,16-дифтор-PGF₁, изопропиловый эфир 11-дезоксидигидро-15-кето-16,16-дифтор-20-метил-PGF₁, 11-дезоксидигидро-15-кето-16,16-дифтор-20-этил-PGF₁, метиловый эфир 11-дезоксидигидро-15-кето-16,16-дифтор-PGF₁, изопропиловый эфир 11-дезоксидигидро-15-кето-16,16-дифтор-20-этил-PGF₁ или изопропиловый эфир 11-

дезоксиг-13,14-дигидро-15-кето-16,16-дифтор-20-этил-PGF_{1α}.

В настоящем изобретении 11-дезоксипростагландиновое соединение формулы (I) включает в себя любые изомеры формулы (I), в том числе индивидуальные таутомерные изомеры, их смеси, или оптические изомеры, их смеси, рацемическую смесь и другие пространственные изомеры.

Некоторые из соединений, применяемых в настоящем изобретении, можно получить способом, описанным в WO 2006/080549 и WO 2006/093348 и ссылках, цитированных в контексте (эти цитированные ссылки включены в контекст в качестве ссылки).

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения содержит описанное выше 11-дезоксипростагландиновое соединение и эфир жирной кислоты.

Примеры эфиров жирных кислот, применяемых в настоящем изобретении, могут включать в себя эфиры жирных кислот, полученных из жирной кислоты и спирта, например, насыщенные или ненасыщенные глицериды, которые могут иметь разветвленную цепь. Предпочтительные эфиры жирных кислот могут включать в себя жирную кислоту со средней или высшей цепью, имеющую, по меньшей мере, C₆, предпочтительно C₆-24 атомов углерода, например, капроновую кислоту (C₆), каприловую кислоту (C₈), каприновую кислоту (C₁₀), лауриновую кислоту (C₁₂), миристиновую кислоту (C₁₄), пальмитиновую кислоту (C₁₆), пальмитолеиновую кислоту (C₁₆), стеариновую кислоту (C₁₈), олеиновую кислоту (C₁₈), линолевую кислоту (C₁₈), линоленовую кислоту (C₁₈), рицинолевую кислоту (C₁₈) и арахидовую кислоту (C₂₀). Предпочтительные спирты, которые входят в состав эфира жирной кислоты, могут содержать одноатомный C₁-6-спирт и полиолы, такие как глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль.

Предпочтительные эфиры жирных кислот могут включать в себя глицерид насыщенной или ненасыщенной жирной кислоты, который может иметь разветвленную цепь, эфир глицерина и жирной кислоты и эфир пропиленгликоля и жирной кислоты. Два или более глицерида можно применять в виде смеси.

Примерами смеси глицеридов являются смесь триглицерида каприловой кислоты и триглицерида каприновой кислоты, растительные масла, такие как касторовое масло, кукурузное масло, оливковое масло, кунжутное масло, рапсовое масло, салатное масло, хлопковое масло, рыжиковое масло, арахисовое масло, пальмовое масло и подсолнечное масло.

Предпочтительно применяют также эфир жирной кислоты, полученный из жирной кислоты и одноатомного спирта. Эфиром жирной кислоты предпочтительно может быть эфир C₈-C₂₀-жирной кислоты и одноатомного C₂-C₃-спирта, такой как изопропилмиристат, изопропилпальмитат, этиллинолеат и этилолеат.

Композицию настоящего изобретения можно получить растворением или диспергированием описанного выше 11-дезоксипростагландинового соединения в эфире жирной кислоты. Когда 11-дезоксипростагландиновое соединение трудно непосредственно растворить в эфире жирной кислоты, каждое из них можно растворить в растворителе, в котором оба из них являются соответственно растворимыми, и затем растворы можно объединить.

Количество эфира жирной кислоты в композиции относительно количества 11-дезоксипростагландинового соединения не ограничивается, при условии, что 11-дезоксипростагландиновое соединение является стабильным в композиции. В общем, количество эфира жирной кислоты на одну часть 11-дезоксипростагландинового соединения может быть 1-5000000, предпочтительно 5-1000000 и наиболее предпочтительно 10-500000 массовых частей.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может дополнительно содержать физиологически приемлемые добавки, которые не оказывают отрицательное действие на стабильность соединения формулы (I). Добавки, которые можно применять в настоящем изобретении, включают в себя, но не ограничиваются перечисленным, эксципиенты, разбавители, наполнители, растворители, смазывающие вещества, адъюванты, связывающие вещества, дезинтегрирующие агенты, покрытия, капсулирующие агенты, основы мазей, основы суппозиторий, аэрозоли, эмульгаторы, диспергирующие агенты, суспензии, агенты, повышающие вязкость, изотонические агенты, буферы, анальгезирующие агенты, консерванты, антиоксиданты, корригенты, отдушки, красящие средства и функциональные агенты, такие как циклодекстрин, биологически разрушаемые полимеры. Добавки можно выбрать из добавок, описанных в любом из обычных учебников в фармацевтической области. Композиция настоящего изобретения может дополнительно содержать один или несколько других фармацевтически активных ингредиентов.

Согласно настоящему изобретению, лекарственная форма композиции в частности не ограничивается, предпочтительно она является формой, подходящей для перорального введения. Более предпочтительно, композиция настоящего изобретения имеет форму капсулы, такой как твердая капсула или мягкая капсула.

Известно, что раствор сахарного спирта, полученный из кукурузного крахмала и глицерина, можно применять в качестве пластификатора для изготовления мягких желатиновых капсул. Известно также, что раствор сахарного спирта, полученный из кукурузного крахмала и глицерина, ухудшает стабильность 11-дезоксипростагландинового соединения, описываемого в заявке, рассматриваемой в данный момент, при смешивании непосредственно с этим соединением и поэтому в данной области техники можно предположить, что сахарные спирты или полиолы являются неприменимыми в качестве пластификатора для изготовления мягкой желатиновой капсулы, в которую включают 11-дезоксипростагландиновое соединение изобретения в качестве активного ингредиента. Автором изобретения неожиданно было обнаружено, что мягкая желатиновая оболочка капсулы, изготовленная из желатина и сахарного спирта или полиола в качестве пластификатора не будет ухудшать стабильность 11-дезоксипростагландинового соединения изобретения, когда композицию, содержащую 11-дезоксипростагландиновое соединение и эфир жирной кислоты включают в мягкую желатиновую оболочку капсулы.

Согласно настоящему изобретению, композицию, которой заполняют мягкую желатиновую оболочку капсулы, можно получить растворением или диспергированием вышеуказанного 11-дезоксипростагландинового соединения в фармацевтически приемлемом наполнителе, который является жидким при комнатной температуре. Когда 11-дезоксипростагландиновое соединение трудно непосредственно растворить в наполнителе, каждый из них можно растворить в растворителе, в котором оба из них являются соответственно растворимыми, и затем растворы можно объединить.

Фармацевтически приемлемым наполнителем может быть любой из таких наполнителей, применяемых для изготовления лекарственных средств, при условии, что они не ухудшают стабильность активного ингредиента, 11-дезоксипростагландинового соединения.

Предпочтительным вариантом осуществления композиции, которой заполняют мягкую желатиновую оболочку капсулы, является композиция, содержащая 11-дезоксипростагландиновое соединение и эфир жирной кислоты.

Количество наполнителя в композиции относительно количества 11-дезоксипростагландинового соединения не ограничивается, при условии, что 11-дезоксипростагландиновое соединение является стабильным в конечном препарате. В общем, количество наполнителя на одну часть 11-дезоксипростагландинового соединения может быть 1-5000000, предпочтительно 5-1000000 и наиболее предпочтительно 10-500000 массовых частей.

Согласно настоящему изобретению, фармацевтическая композиция, которой заполняют мягкую желатиновую капсулу, может дополнительно содержать масляный растворитель, другой чем эфир жирной кислоты, такой как минеральное масло, жидкий парафин и токоферол.

Полиолами, применяемыми в настоящем изобретении, являются спирты, имеющие две или три гидроксигруппы. Предпочтительные примеры полиолов могут включать в себя глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль.

Пластификатор в виде сахарного спирта, применяемый в настоящем изобретении, является спиртом, полученным восстановлением водородом альдегидной группы сахара. Примеры его могут содержать сорбит, маннит, мальтит, лактит, палатинит, ксилит и эритрит, и раствор сахарных спиртов, полученный из кукурузного крахмала, т.е. смесь сорбита, сорбитана, маннита, и гидрированный гидролизат крахмала, гидрированный сироп мальтозного крахмала, т.е. смесь мальтита, сорбита и олигосахаридного спирта.

Предпочтительные сахарные спирты могут включать в себя сорбит, сорбитан, мальтит, раствор сахарных спиртов, полученный из кукурузного крахмала, и сироп гидрированного мальтозного крахмала. Особенно предпочтительно применяют раствор сахарных спиртов, полученный из кукурузного крахмала и доступный на рынке под названием "анидрисорб" или "полисорб".

Согласно изобретению, количество сахарного спирта, применяемого для получения оболочки мягкой желатиновой капсулы, конкретно не ограничивают, при условии, что физические свойства образовавшейся капсулы не ухудшаются. В общем, количество сахарных спиртов, применяемых в качестве пластификатора, составляет 20-60 массовых частей, предпочтительно 30-50 массовых частей на 100 массовых частей желатина.

Препарат в виде мягкой желатиновой капсулы, содержащий 11-дезоксипростагландиновое соединение в качестве активного ингредиента, можно изготовить заполнением композиции, содержащей 11-дезоксипростагландиновое соединение и фармацевтически приемлемый наполнитель, в мягкую желатиновую оболочку капсулы, изготовленную из желатина и пластификатора, полиола и/или сахарного спирта. Поэтому полученный препарат в виде мягкой желатиновой капсулы может сохранять стабильность 11-дезоксипростагландинового соединения в течение продолжительного периода времени. Изготовление мягкой желатиновой оболочки капсулы, а также заполнение оболочки композицией можно проводить согласно общепринятому способу.

Настоящее изобретение будет описано более подробно при помощи нижеследующих примеров, которые иллюстрируются только в качестве только примеров и ни в коем случае не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Пример 1

Соединение 1: 11-дезоксипростагландин-13,14-дигидро-15-кето-16,16-дифтор-PGF₁

Соединение растворяли в наполнителе, показанном ниже в таблице 1, с получением

раствора с концентрацией 250 мкг/г. Затем раствор помещали в прочный стеклянный контейнер и нагревали при 55°C. Точное количество соединения 1 в растворе определяли при помощи ВЭЖХ (день 0). Контейнер выдерживали при 55°C в течение 10 дней и после этого точное количество соединения 1 определяли при помощи ВЭЖХ (день 10).

Определение количества соединения проводили следующим образом. Приблизительно 0,2 г образца смешивали точно с 2 мл раствора внутреннего стандарта и затем с растворяющим агентом, показанным в таблице 1, получая при этом 5 мл раствора образца. Приблизительно 5 мг эталонного стандартного соединения 1 точно взвешивали и добавляли в ацетонитрил, получая точно 50 мл раствора. Отбирали точно 1 мл раствора и добавляли к нему точно 4 мл раствора внутреннего стандарта и затем добавляли растворяющий агент, получая при этом 10 мл эталонного раствора.

Флуоресцентный агент для мечения добавляли к соответствующему раствору, раствор перемешивали и выдерживали при комнатной температуре в течение более чем 30 минут. После этого к раствору добавляли 2% уксусной кислоты в ацетонитриле, раствор перемешивали и подвергали реакции при комнатной температуре в течение более, чем 30 минут с получением раствора образца и раствора стандарта. Затем соответствующий раствор в количестве, которое теоретически дает 3,6 нг соединения 1, загружали в колонку и анализировали в следующих условиях.

Условия анализа ВЭЖХ:

колонка: колонка из нержавеющей стали размером 5 мм×25 см, заполненная обработанным октадецилсиланом силикагелем для ВЭЖХ (5 мкм);

подвижная фаза: смесь ацетонитрила (чистота для ВЭЖХ) и перхлоратного буфера; температура: 35°C;

детектор: спектрофотофлуорометр.

Результаты показаны в таблице 1.

Таблица 1				
Стабильность соединения 1: выдерживали при 55°C				
	наполнитель	растворяющий агент	день 0 ¹⁾	день 10 ¹⁾
1	триглицерид жирной кислоты со средней длиной цепи ²⁾	ацетонитрил	94,1%	97,0%
2	кукурузное масло	этилацетат	93,1%	94,8%
3	соевое масло	ацетонитрил	98,2%	94,6%
4	эфир глицерина и жирной кислоты ³⁾	ацетонитрил	93,3%	96,4%
5	эфир пропиленгликоля и жирной кислоты ⁴⁾	ацетонитрил	93,9%	92,1%
6	Пропилмальмитат	ацетонитрил	93,9%	96,7%
1) процент в расчете на теоретическое количество (250 мкг/г)				
2) Миглиол 812N, входящие в его состав жирные кислоты: 2,0% NMT капроновой кислоты (C6), 50,0-80,0% каприловой кислоты (C8), 20,0-50,0% каприновой кислоты (C10), 3,0% лауриновой кислоты (C12 NMT) и 1,0% (NF/EP) NMT миристиновой кислоты (C14).				
3) Инвитор 742, общее содержание моноглицеридов 44-55%.				
4) Рикемал PO-100V, моноолеат пропиленгликоля, Riken Vitamin Co., Ltd.				

Сравнительный пример 1

Согласно тому же способу, как описано в примере 1, измеряли стабильность соединения 1 в различных наполнителях. Результаты показаны в таблице 2.

Таблица 2				
Стабильность соединения 1: выдерживали при 55°C				
	наполнитель	Растворяющий агент	день 0 ¹⁾	день 10 ¹⁾
1	- (только соединение 1)	ацетонитрил	95,4%	82,8%

2	концентрированный глицерин	метанол	20,9%	20,0%
3	сироп гидрированного мальтозного крахмала	ацетонитрил/вода (1:1)	5,1%	3,5%
4	раствор сахарного спирта, полученный из кукурузного крахмала	метанол	3,8%	5,6%
5	макрогол 400 (полиэтиленгликоль)	ацетонитрил	92,2%	80,7%
6	полисорбат 80	ацетонитрил	92,1%	64,5%
7	олеиновая кислота	метанол	61,9%	51,6%
1) Процент в расчете на теоретическое количество (250 мкг/г).				

Согласно результатам примера 1 и сравнительного примера 1, стабильность соединения 1 значительно повышали смешиванием его с эфиром жирной кислоты, таким как глицерид. В противоположность этому, стабильность соединения 1 была низкой в полиоле, таком как глицерин, сахар, сахарный спирт, полиэтиленгликоль, полисорбат 80, и жирной кислоте.

Пример получения (мягкая желатиновая капсула)

Применяли соединение 1: 11-дезоксид-13,14-дигидро-15-кето-16,16-дифтор-PGE₁.

Пример препарата

Раствор сахарного спирта, полученный из кукурузного крахмала, 60 массовых частей, добавляли к подходящему количеству воды, раствор перемешивали и нагревали. Затем к раствору добавляли 100 массовых частей желатина с получением раствора желатина. Соединение 1 растворяли в триглицериде жирной кислоты со средней длины цепи (чистота USP/NF), получая при этом жидкую смесь, содержащую 120 мкг/г соединения 1. Раствор желатина и жидкую смесь загружали в машину образования мягких капсул и их наполнения с получением капсулы, содержащей жидкую смесь, и капсулу сушили с получением мягкой желатиновой капсулы с подходящей твердостью.

Пример 2

Мягкие желатиновые капсулы, полученные в примере препарата, хранили при 40°C в течение 6 месяцев или при 55°C в течение одного месяца. После этого 20 капсул подвергали набуханию в очищенной воде и к ним добавляли 10 мл этилацетата (чистота для ВЭЖХ). Капсулу затем открывали разрезанием и получали содержащуюся в ней жидкость. К жидкости добавляли 1 мл раствора внутреннего стандарта на 100 мкг теоретического количества соединения 1 и добавляли этилацетат (чистота для ВЭЖХ) так, чтобы теоретическая концентрация соединения 1 была 10 мкг/мл, получая при этом раствор образца.

С другой стороны, точно взвешивали приблизительно 0,025 г стандартного соединения 1 и добавляли его в этилацетат (чистота для ВЭЖХ) для получения точно 100 мл раствора. Отмеряли 2 мл раствора, добавляли к нему точно 5 мл раствора внутреннего стандарта и добавляли этилацетат (сорт ВЭЖХ), так чтобы общее количество было 50 мл, получая при этом стандартный раствор соединения 1.

К образцу и стандартным растворам добавляли флуоресцентный агент для мечения, растворы перемешивали и подвергали реакции при комнатной температуре.

Соответствующий раствор в количестве, которое теоретически давало 3,6 нг соединения, 1 загружали в колонку и анализировали в следующих условиях.

Условия анализа ВЭЖХ:

колонка: колонка из нержавеющей стали размером 5 мм×25 см, заполненная обработанным октадецилсиланом силикагелем для ВЭЖХ (5 мкм);

подвижная фаза: смесь ацетонитрил чистоты, пригодной для ВЭЖХ: метанол чистоты, пригодной для ВЭЖХ: ацетат аммония (0,05 моль/л);

температура: 35°C;

детектор: спектрофотометр.

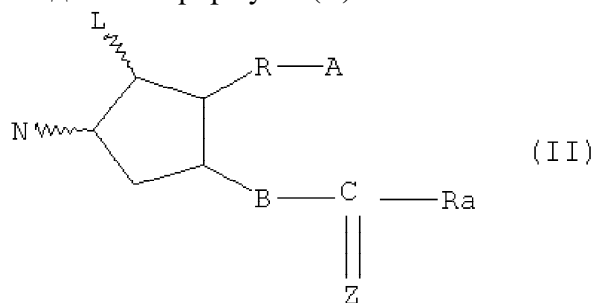
Количество соединения 1 в растворе образца определяли с применением кривой, построенной посредством метода однократной калибровки. Результаты показаны ниже в таблицах 3 и 4

Таблица 3					
Стабильность соединения 1: выдерживали при 40°C					
Раствор желатина		количества соединения 1 после 1, 3 и 6 месяцев (% по сравнению с днем 0)			
желатин	раствор сахарного спирта	начальное	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
100	60	100	99,8	98,0	98,8
Таблица 4					
Стабильность соединения 1: выдерживали при 55°C					
раствор желатина		Количества соединения 1 после 1, 2 и 4 недель (% по сравнению с днем 0)			
желатин	раствор сахарного спирта	начальное	1 неделя	3 недели	6 недель
100	60	100	100,2	100,0	99,5

Смесь раствор сахарного спирта/полиол, которая снижала стабильность соединения 1 при непосредственном смешивании с соединением, не будет влиять на стабильность при применении в качестве пластификатора.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, содержащая 11-дезоксипростагландиновое соединение формулы (II)



где L и N представляют собой водород, гидроксиль, галоген, низший алкил, гидроксиль(низший)алкил, низший алканойлокси или оксо, где пятичленное кольцо может необязательно иметь, по меньшей мере, одну двойную связь;

A представляет собой -CH₃, -CH₂OH, -COCH₂OH, -COOH или соль, простой эфир, сложный эфир или амид этого;

B представляет собой одинарную связь, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -C≡C-CH₂- или -CH₂-C≡C-;

Z представляет собой =O;

R₁ представляет собой насыщенный или ненасыщенный двухвалентный низший или средний алифатический углеводород, который является незамещенным или замещенным галогеном, низшим алкилом, гидроксиль, оксо, арилом или гетероциклической группой, причем, по меньшей мере, один атом углерода в этом алифатическом углеводороде необязательно замещен атомом кислорода, азота или серы, и

Ra представляет собой насыщенный или ненасыщенный низший или средний алифатический углеводородный остаток, который является незамещенным или замещенным галогеном, оксо, гидроксиль, низшим алкилом, низшим алкокси, низшим алканойлокси, цикло(низшим)алкилом, цикло(низшим)алкойлокси, арилом, арилокси, гетероциклической группой или гетероциклилоксигруппой; низший алкокси; низший

алканоилокси; цикло(низший)алкил; цикло(низший)алкилокси; арил, арилокси; гетероциклическую группу; гетероциклоксигруппу, причем, по меньшей мере, один атом углерода в этом алифатическом углеводороде необязательно замещен атомом кислорода, азота или серы, и эфир жирной кислоты, полученный из жирной кислоты, имеющей C6-C24 атомов углерода, и одноатомного C1-C6-спирта.

2. Композиция по п.1, где указанное 11-дезоксипростагландиновое соединение представляет собой 11-дезоксипростагландиновое соединение.

3. Композиция по п.1, где указанное 11-дезоксипростагландиновое соединение представляет собой 11-дезоксипростагландиновое соединение.

4. Композиция по п.1, где указанное 11-дезоксипростагландиновое соединение представляет собой 11-дезоксипростагландиновое соединение.

5. Композиция по п.1, где указанное 11-дезоксипростагландиновое соединение представляет собой 11-дезоксипростагландиновое соединение.

6. Композиция по п.1, где указанное 11-дезоксипростагландиновое соединение представляет собой 11-дезоксипростагландиновое соединение E типа или F типа.

7. Композиция по п.1, где указанное простагландиновое соединение представляет собой 11-дезоксипростагландиновое соединение E типа или F типа.

8. Композиция по п.1, где указанное 11-дезоксипростагландиновое соединение представляет собой 11-дезоксипростагландиновое соединение E₁ типа.

9. Композиция п.1, где указанный эфир жирной кислоты смешивают с масляным носителем, другим, чем эфир жирной кислоты.

10. Композиция по п.9, где указанным масляным носителем является минеральное масло.

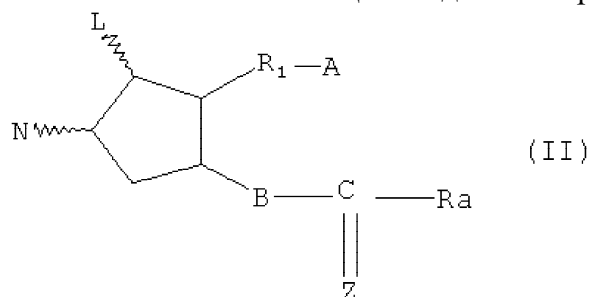
11. Композиция по п.1, где указанным эфиром жирной кислоты является эфир жирной кислоты, имеющей C6-C24 атома углерода, и C1-C6-одноатомного спирта.

12. Композиция по п.1, где указанным эфиром жирной кислоты является изопропилпальмитат.

13. Композиция по п.1, которая является лекарственной формой, подходящей для перорального введения.

14. Композиция по п.13, которая изготовлена в виде капсулы.

15. Способ стабилизации 11-дезоксипростагландинового соединения формулы (II):



где L и N представляют собой водород, гидроксигруппу, галоген, низший алкил, гидроксигруппу(низший)алкил, низший алканоилокси или оксо, где пятичленное кольцо может необязательно иметь, по меньшей мере, одну двойную связь;

А представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ или соль, простой эфир, сложный эфир или амид этого;

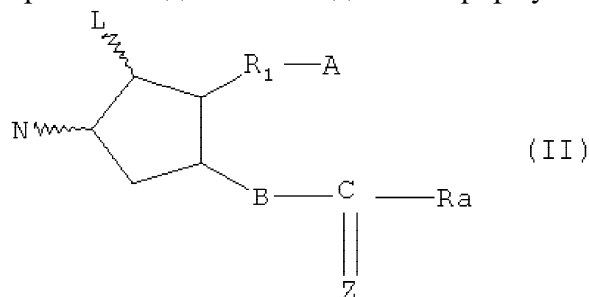
В представляет собой одинарную связь, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$;

Z представляет собой $=\text{O}$;

R_1 представляет собой насыщенный или ненасыщенный двухвалентный низший или средний алифатический углеводород, который является незамещенным или замещенным галогеном, низшим алкилом, гидроксигруппой, оксогруппой, арилом или гетероциклической группой, причем, по меньшей мере, один атом углерода в этом алифатическом углеводороде необязательно замещен атомом кислорода, азота или серы, и

Ra представляет собой насыщенный или ненасыщенный низший или средний алифатический углеводородный остаток, который является незамещенным или замещенным галогеном, оксогруппой, гидроксигруппой, низшим алкилом, низшим алкоксигруппой, низшим алканойлоксигруппой, цикло(низшим)алкилом, цикло(низшим)алкоксигруппой, арилом, арилоксигруппой, гетероциклической группой или гетероциклоксигруппой; низший алкоксигруппа; низший алканойлоксигруппа; цикло(низший)алкил; цикло(низший)алкоксигруппа; арил, арилоксигруппа; гетероциклическую группу; гетероциклоксигруппу, причем, по меньшей мере, один атом углерода в этом алифатическом углеводороде необязательно замещен атомом кислорода, азота или серы, который заключается в смешивании 11-дезоксипростагландинового соединения с эфиром жирной кислоты, полученным из жирной кислоты, имеющей C_6 - C_{24} атомов углерода, и одноатомного C_1 - C_6 -спирта.

16. Препарат в виде мягкой желатиновой капсулы, который содержит мягкую желатиновую оболочку капсулы, содержащую полиол и/или сахарный спирт в качестве пластификатора и фармацевтическую композицию, содержащую 11-дезоксипростагландиновое соединение формулы (II):



где L и N представляют собой водород, гидроксигруппу, галоген, низший алкил, гидроксигруппу(низший)алкил, низший алканойлоксигруппу или оксогруппу, где пятичленное кольцо может необязательно иметь, по меньшей мере, одну двойную связь;

А представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ или соль, простой эфир, сложный эфир или амид этого;

В представляет собой одинарную связь, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$;

Z представляет собой $=\text{O}$;

R_1 представляет собой насыщенный или ненасыщенный двухвалентный низший или средний алифатический углеводород, который является незамещенным или замещенным галогеном, низшим алкилом, гидроксигруппой, оксогруппой, арилом или гетероциклической группой, причем, по меньшей мере, один атом углерода в этом алифатическом углеводороде необязательно замещен атомом кислорода, азота или серы, и

Ра представляет собой насыщенный или ненасыщенный низший или средний алифатический углеводородный остаток, который является незамещенным или замещенным галогеном, оксо, гидрокси, низшим алкилом, низшим алкокси, низшим алканоилокси, цикло(низшим)алкилом, цикло(низшим)алкилокси, арилом, арилокси, гетероциклической группой или гетероциклилоксигруппой; низший алкокси; низший алканоилокси; цикло(низший)алкил; цикло(низший)алкилокси; арил, арилокси; гетероциклическую группу; гетероциклоксигруппу, причем, по меньшей мере, один атом углерода в этом алифатическом углеводороде необязательно замещен атомом кислорода, азота или серы, и эфир жирной кислоты (в качестве наполнителя), где указанная фармацевтическая композиция заключена в мягкую желатиновую оболочку капсулы.

17. Препарат в виде мягкой желатиновой капсулы по п.16, где указанное 11-дезоксипростагландиновое соединение представляет собой 11-дезоксидигидро-простагландиновое соединение.

18. Препарат в виде мягкой желатиновой капсулы по п.16, где указанное 11-дезоксипростагландиновое соединение представляет собой 11-дезоксидигидро-15-кето-простагландиновое соединение.

19. Препарат в виде мягкой желатиновой капсулы по п.16, где указанное 11-дезоксипростагландиновое соединение представляет собой 11-дезоксидигидро-15-кето-простагландиновое соединение.

20. Препарат в виде мягкой желатиновой капсулы по п.16, где указанное 11-дезоксипростагландиновое соединение представляет собой 11-дезоксидигидро-16-моно- или -дигалоген-простагландиновое соединение.

21. Препарат в виде мягкой желатиновой капсулы по п.16, где указанное 11-дезоксипростагландиновое соединение представляет собой 11-дезоксидигидро-16-моно- или -дигалоген-простагландиновое соединение.

22. Препарат в виде мягкой желатиновой капсулы по п.16, где указанное 11-дезоксипростагландиновое соединение представляет собой 11-дезоксидигидро-15-кето-16-моно- или -дигалоген-простагландиновое соединение.

23. Препарат в виде мягкой желатиновой капсулы по п.16, где указанное 11-дезоксипростагландиновое соединение представляет собой 11-дезоксидигидро-15-кето-16-моно- или -дигалоген-простагландиновое соединение.

24. Препарат в виде мягкой желатиновой капсулы по п.16, где указанное 11-дезоксипростагландиновое соединение представляет собой 11-дезоксидигидро-15-кето-16-моно- или -дифтор-простагландиновое соединение.

25. Препарат в виде мягкой желатиновой капсулы по п.16, где указанное 11-дезоксипростагландиновое соединение представляет собой 11-дезоксидигидро-15-кето-16-моно- или -дигалоген-простагландиновое соединение Е или F.

26. Препарат в виде мягкой желатиновой капсулы по п.16, где указанное 11-дезоксипростагландиновое соединение представляет собой 11-дезоксидигидро-15-кето-16-моно- или -дифтор-простагландиновое соединение Е типа или F типа.

27. Препарат в виде мягкой желатиновой капсулы по п.16, где указанное 11-дезоксипростагландиновое соединение представляет собой 11-дезоксидигидро-15-кето-16,16-дифтор-простагландиновое соединение E₁.

28. Препарат в виде мягкой желатиновой капсулы по п.16, где указанным эфиром жирной кислоты является глицерид.

29. Препарат в виде мягкой желатиновой капсулы по п.16, где указанным полиолом является глицерин.

30. Препарат в виде мягкой желатиновой капсулы по п.16, где указанный сахарный спирт выбран из группы, состоящей из сорбита, сорбитана, мальтита, раствора сахарных спиртов, полученного из кукурузного крахмала, сиропа гидрированного мальтозного крахмала и их смеси.

⁵ 31. Препарат в виде мягкой желатиновой капсулы по п.30, где указанный сахарный спирт в основном состоит из сорбита и сорбитана.

10

15

20

25

30

35

40

45

50