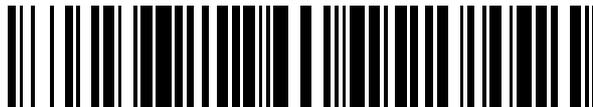


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 590**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07707560 .4**

96 Fecha de presentación: **23.01.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1978944**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2008**

54 Título: **Formulación de cápsula de gelatina blanda**

30 Prioridad:

24.01.2006 US 761360 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

12.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

12.12.2012

73 Titular/es:

**R-TECH UENO, LTD. (50.0%)
1-7, UCHISAIWAI-CHO, 1-CHOME CHIYODA-KU
TOKYO 1000011, JP y
SUCAMPO AG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HASHITERA, YUKIKO;
HIRATA, RYU;
HARADA, YASUHIRO y
UENO, RYUJI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 392 590 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

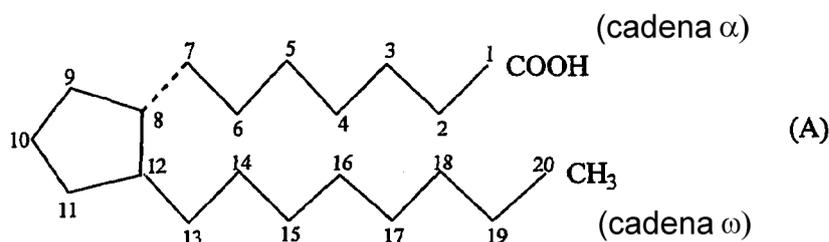
Formulación de cápsula de gelatina blanda

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una formulación de cápsula de gelatina blanda de un compuesto de 15-ceto-prostaglandina terapéuticamente eficaz.

10 **Técnica anterior**

Las prostaglandinas (en lo sucesivo en este documento denominadas PG) son miembros de la clase de los ácidos carboxílicos orgánicos, que están contenidas en tejidos u órganos del ser humano y otros mamíferos, y muestran un amplio intervalo de actividades fisiológicas. Las PG que se encuentran en la naturaleza (PG primarias) tienen, como una propiedad estructural general de las mismas, un esqueleto de ácido proanoico como se muestra en la fórmula (A):



Por otro lado, algunos análogos sintéticos tienen esqueletos modificados. Las PG primarias se clasifican en PGA, 20
PGB, PGC, PGD, PGE, PGF, PGG, PGH, PGI y PGJ en base a la propiedad estructural del resto de anillo de cinco miembros y se clasifican adicionalmente en los siguientes tres tipos por el número y posición del enlace insaturado en el resto de la cadena de carbono.

Tipo 1 (subíndice 1): 13,14-insaturado-15-OH

Tipo 2 (subíndice 2): 5,6- y 13,14-diinsaturado-15-OH

Tipo 3 (subíndice 3): 5,6-, 13,14- y 17,18-triinsaturado-15-OH.

25 Adicionalmente, las PGF se clasifican en base a la configuración del grupo hidroxilo en la posición 9 en el tipo α (en el que el grupo hidroxilo tiene configuración α) y el tipo β (en el que el grupo hidroxilo tiene configuración β).

30 Además, algunas 15-ceto-PG (PG que tienen un grupo oxo en la posición 15 en lugar del grupo hidroxilo) y las 13,14-dihidro-15-ceto-PG se han conocido como sustancias producidas de forma natural por acciones enzimáticas durante el metabolismo de las PG primarias y algunas tienen algún efecto terapéutico. Las 15-ceto-PG se han desvelado en los documentos USP N° 5.073.569, 5.534.547, 5.225.439, 5.166.174, 5.428.062, 5.380.709, 5.886.034, 6.265.440, 5.106.869, 5.221.763, 5.591.887, 5.770.759 y 5.739.161.

35 Por ejemplo, los compuestos de 15-ceto-16-halógeno prostaglandina son útiles como catárticos (documento USP N° 5.317.032). Para tratar enfermedades gastrointestinales, el agente se formula preferentemente como una forma de dosificación administrable por vía oral. En general, los compuestos de PG son menos solubles en agua y resultan significativamente inestables en presencia de agua. Se ha propuesto una formulación encapsulada que comprende un compuesto de 15-ceto-16-halógeno PG y un disolvente que pueda mantener la estabilidad del compuesto, tal 40 como glicérido (documento WO01/027099 (USP 6.583.174)).

La carcasa elástica de una cápsula de gelatina blanda, en general, incorpora un plastificante además de gelatina. Los ejemplos de plastificante incluyen glicerina, propilenglicol, sorbitol, maltitol, solución de alcohol de azúcar derivado de almidón de maíz (Anidrisorb™, Polysorb™), es decir, una mezcla de sorbitol, sorbitano, manitol e hidrolizado de almidón hidrogenado, jarabe de almidón de maltosa hidrogenado, es decir, una mezcla de maltitol, 45 sorbitol y alcohol de oligosacárido.

Sumario de la invención

50 Un objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación administrable por vía oral de un compuesto de 15-ceto-prostaglandina que tiene excelente estabilidad durante su vida útil.

Por consiguiente, la presente solicitud proporciona una formulación de cápsula de gelatina blanda de un compuesto de 15-ceto-prostaglandina, que comprende:

55

una carcasa para cápsula de gelatina blanda que comprende gelatina y un alcohol de azúcar como un plastificante, y una mezcla que comprende un compuesto de 15-ceto-prostaglandina y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que se carga en la carcasa.

5 La invención proporciona también un método para mejorar la estabilidad de un compuesto de 15-ceto-prostaglandina que comprende disolver la 15-ceto-prostaglandina en un disolvente farmacéuticamente aceptable e incorporar la solución en una cápsula de gelatina blanda cuya carcasa comprende gelatina y alcohol de azúcar como plastificante.

10 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La nomenclatura de los compuestos de PG usada en este documento se basa en el sistema de numeración del ácido prostanoico representado en la fórmula (A) anterior.

15 La fórmula (A) muestra un esqueleto básico del compuesto C-20 PG, pero la presente invención no se limita a aquellos que tienen el mismo número de átomos de carbono. En la fórmula (A), la numeración de los átomos de carbono que constituyen el esqueleto básico de los compuestos de PG empieza en el ácido carboxílico (numerado 1) y los átomos de carbono en la cadena α se numeran de 2 a 7 hacia el anillo de cinco miembros, aquellos en el anillo son de 8 a 12, y aquellos en la cadena ω son de 13 a 20. Cuando el número de átomos de carbono disminuye en la cadena α , el número se suprime por orden empezando desde la posición 2; y cuando el número de átomos de carbono aumenta en la cadena α , los compuestos se nombran como compuestos de sustitución que tienen sustituyentes respectivos en la posición 2 en lugar del grupo carboxi (C-1). Análogamente, cuando el número de átomos de carbono disminuye en la cadena ω , el número se suprime por orden empezando desde la posición 20; y cuando el número de átomos de carbono aumenta en la cadena ω , los compuestos se nombran como compuestos de sustitución que tienen sustituyentes respectivos en la posición 20. La estereoquímica de los compuestos es la misma que la de la fórmula (A) anterior a menos que se especifique de otra manera.

En general, cada una de PGD, PGE y PGF representa un compuesto de PG que tiene grupos hidroxilo en las posiciones 9 y/u 11, pero en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones también incluyen aquellos que tienen sustituyentes distintos de los grupos hidroxilo en las posiciones 9 y/u 11. Tales compuestos se denominan compuestos de 9-deshidroxilo-9-sustituido-PG o compuestos de 11-deshidroxilo-11-sustituido-PG. Un compuesto de PG que tiene hidrógeno en lugar del grupo hidroxilo se nombra simplemente como compuesto de 9- u 11-deshidroxilo.

Como se ha indicado anteriormente, la nomenclatura de los compuestos de PG está basada en el esqueleto de ácido prostanoico. Sin embargo, en el caso de que el compuesto tenga una construcción parcial similar a la de la prostaglandina, puede usarse la abreviatura "PG". De esta manera, un compuesto PG cuya cadena α esté extendida en dos átomos de carbono, es decir, que tenga 9 átomos de carbono en la cadena α , se nombra como compuesto de 2-descarboxi-2-(2-carboxietil)-PG. Análogamente, un compuesto de PG que tenga 11 átomos de carbono en la cadena α se nombra como compuesto de 2-descarboxi-2-(4-carboxibutil)-PG. Adicionalmente, un compuesto de PG cuya cadena ω se amplíe en dos átomos de carbono, es decir, que tenga 10 átomos de carbono en la cadena ω se nombra como compuesto de 20-etil-PG. Estos compuestos, sin embargo, pueden nombrarse también de acuerdo con las nomenclaturas de la IUPAC.

El compuesto de 15-ceto-PG usado en la presente invención puede ser cualquier derivado de una PG siempre y cuando tenga un grupo oxo en la posición 15 en lugar del grupo hidroxilo, y pueden incluir adicionalmente un compuesto que tenga un doble enlace entre las posiciones 13 y 14 (compuesto de 15-ceto-PG tipo 1), dos dobles enlaces entre las posiciones 13 y 14 y las posiciones 5 y 6 (compuesto de 15-ceto-PG tipo 2) y tres dobles enlaces entre las posiciones 5 y 6, las posiciones 13 y 14 y las posiciones 17 y 18 (compuesto de 15-ceto-PG tipo 3) y un derivado de los mismos, en el que el enlace entre las posiciones 13 y 14 es un enlace sencillo, en lugar del doble enlace (compuesto de 13,14-dihidro-15-ceto-PG).

Los ejemplos del análogo que incluye compuestos de sustitución o derivados incluyen un compuesto de PG cuyo grupo carboxi en el extremo de la cadena alfa está esterificado; la sal fisiológicamente aceptable del mismo; un derivado insaturado que tiene un doble enlace entre las posiciones 2 y 3 o un triple enlace entre las posiciones 5 y 6; los compuestos de PG que tienen un sustituyente o sustituyentes en el átomo o átomos de carbono en la posición o posiciones 3, 5, 6, 16, 17, 18, 19 y/o 20; y compuestos de PG que tienen un grupo alquilo inferior o hidroxilo alquilo inferior en la posición 9 y/u 11 en lugar del grupo hidroxilo.

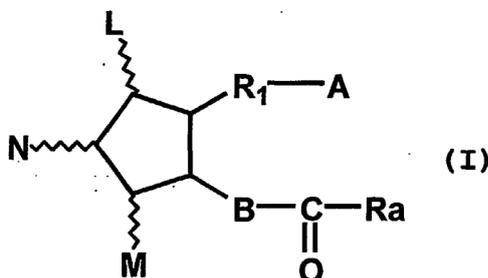
De acuerdo con la presente invención, los sustituyentes preferidos en el átomo de carbono en la posición o posiciones 3, 17, 18 y/o 19 incluyen alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente metilo y etilo. Los sustituyentes preferidos en el átomo de carbono en la posición 16 incluyen alquilo inferior, tal como metilo y etilo, hidroxilo, un átomo de halógeno tal como cloro y flúor y arilo tal como trifluorometilfenoxi. Los sustituyentes preferidos en el átomo de carbono en la posición 17 incluyen un átomo de halógeno tal como cloro y flúor. Los sustituyentes preferidos en el átomo de carbono en la posición 20 incluyen alquilo inferior saturado o insaturado, tal como alquilo C₁₋₄, alcoxi inferior tal como alcoxi C₁₋₄ y alcoxi alquilo inferior tal como alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄. Los

sustituyentes preferidos en el átomo de carbono en la posición 5 incluyen átomos de halógeno tales como cloro y flúor. Los sustituyentes preferidos en el átomo de carbono en la posición 6 incluyen un grupo oxo que forma un grupo carbonilo. La estereoquímica de las PG que tienen un sustituyente hidroxilo, alquilo inferior o hidroxilo alquilo inferior en el átomo de carbono en las posiciones 9 y 11 puede ser α , β o una mezcla de las mismas.

5 Adicionalmente, los derivados descritos anteriormente pueden tener una cadena ω más corta que la de las PG primarias y un sustituyente tal como alcoxi, ciclohexilo, ciclohexiloxi, fenoxi y fenilo en el extremo de la cadena ω troncada.

10 Los compuestos especialmente preferidos incluyen un compuesto de 13,14-dihidro-15-ceto-PG que tiene un solo enlace entre las posiciones 13 y 14; un compuesto de 15-ceto-16-mono o 16,16-di-halógeno PG que tiene al menos un átomo de halógeno, especialmente flúor, en el átomo de carbono de la posición 16; un compuesto de 15-ceto-PGE que tiene un grupo hidroxilo en la posición 9 y un grupo oxo en la posición 11 del anillo de cinco miembros.

15 Un compuesto de prostaglandina preferido usado en la presente invención se representa mediante la fórmula (I):



en la que L, M y N son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, hidroxilo alquilo inferior, alcanoiloxi inferior u oxo, en la que al menos uno de L y M es un grupo distinto de hidrógeno, y el anillo de cinco miembros puede tener al menos un doble enlace;

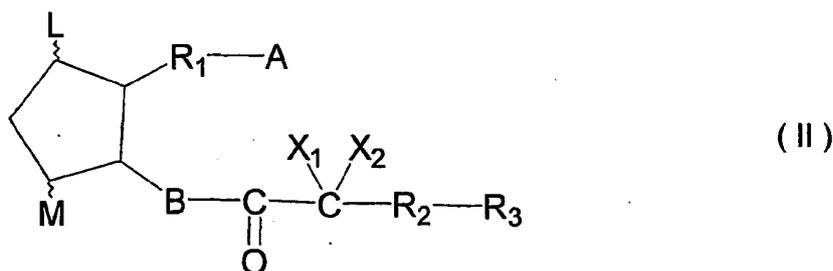
20 A es -CH₃, o -CH₂OH, -COCH₂OH, -COOH o un derivado funcional de los mismos;

B es -CH₂-CH₂-, -CH=CH- o -C≡C-;

R₁ es un residuo de hidrocarburo alifático inferior o medio, bivalente, saturado o insaturado, que está no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo inferior, hidroxilo, oxo, arilo o un grupo heterocíclico, y al menos un átomo de carbono en el hidrocarburo alifático está opcionalmente sustituido con oxígeno, nitrógeno o azufre; y

25 Ra es un residuo de hidrocarburo alifático inferior o medio, saturado o insaturado, que está no sustituido o sustituido con halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, cicloalquilo inferior, cicloalquilo inferior, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o grupo heterocíclico; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; cicloalquilo inferior; cicloalquilo inferior; alquiloariloxi; grupo heterocíclico; grupo heterocíclico.

30 Un compuesto de prostaglandina más preferido usado en la presente invención está representado por la fórmula (II):



en la que L y M son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, hidroxilo alquilo inferior, alcanoiloxi inferior u oxo, en la que al menos uno de L y M es un grupo distinto de hidrógeno y el anillo de cinco miembros puede tener uno o más dobles enlaces;

35 A es -CH₃, o -CH₂OH, -COCH₂OH, -COOH o un derivado funcional de los mismos;

B es -CH₂-CH₂-, -CH=CH- o -C≡C-;

X₁ y X₂ son hidrógeno, alquilo inferior o halógeno;

R₁ es un residuo de carburo alifático inferior a medio, bivalente, saturado o insaturado, que está no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo inferior, hidroxilo, oxo, arilo o grupo heterocíclico, y al menos uno del átomo de carbono en el hidrocarburo alifático está opcionalmente sustituido con oxígeno, nitrógeno o azufre;

40 R₂ es un enlace sencillo o alquilen inferior; y

R₃ es alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, cicloalquilo inferior, cicloalquilo inferior, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o grupo heterocíclico.

45

- 5 En la fórmula anterior, el término "insaturado" en las definiciones para R_1 y R_a se pretende que incluya al menos uno o más de los dobles enlaces y/o triples enlaces que están presentes de forma aislada, separada o en serie entre los átomos de carbono de las cadenas principales y/o secundarias. De acuerdo con la nomenclatura habitual, un enlace insaturado entre dos posiciones en serie se representa denotando el número inferior de las dos posiciones, y un enlace insaturado entre dos posiciones distales se representa denotando ambas de las posiciones.
- 10 La expresión "hidrocarburo alifático inferior o medio" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 14 átomos de carbono (para una cadena lateral, es preferible de 1 a 3 átomos de carbono) y preferentemente de 1 a 10, especialmente de 6 a 10 átomos de carbono para R_1 y de 1 a 10, especialmente de 1 a 8 átomos de carbono para R_a .
- El término "halógeno" abarca flúor, cloro, bromo y yodo.
- 15 El término "inferior" pretende incluir un grupo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono a menos que se especifique otra cosa.
- El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo.
- 20 El término "alcoxi inferior" se refiere a un grupo de alquilo inferior -O-, en el que el alquilo inferior es como se ha definido anteriormente.
- El término "hidroxi alquilo inferior" se refiere a un alquilo inferior como se ha definido anteriormente que está sustituido con al menos un grupo hidroxilo tal como hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo y 1-metil-1-hidroxietilo.
- 25 El término "alcanoiloxi inferior" se refiere a un grupo representado por la fórmula RCO-O-, en la que RCO- es un grupo acilo formado por oxidación de un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente, tal como acetilo.
- 30 El término "cicloalquilo inferior" se refiere a un grupo cíclico formado por ciclación del grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente pero contiene tres o más átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- El término "cicloalquilo inferior" se refiere al grupo cicloalquilo inferior -O-, en el que cicloalquilo (inferior) es como se ha definido anteriormente.
- 35 El término "arilo" puede incluir anillos de hidrocarburo aromáticos no sustituidos o sustituidos (preferentemente grupos monocíclicos), por ejemplo, fenilo, toliilo, xililo. Los ejemplos de los sustituyentes son átomo de halógeno y halo alquilo (inferior), en el que el átomo de halógeno y el alquilo inferior es como se ha definido anteriormente.
- 40 El término "ariloxi" se refiere a un grupo representado por la fórmula ArO-, en la que Ar es arilo como se ha definido anteriormente.
- El término "grupo heterocíclico" puede incluir de mono a tri-cíclico, preferentemente grupo heterocíclico monocíclico que es un anillo de 5 a 14, preferentemente de 5 a 10 miembros que tiene un átomo de carbono opcionalmente sustituido y de 1 a 4, preferentemente de 1 a 3 o 1 o 2 tipos de heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos del grupo heterocíclico incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 2-pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, indolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, quinazolinilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, benzimidazolilo, benzimidazolinilo, benzotiazolilo, fenotiazinilo. Los ejemplos del sustituyente en este caso incluyen halógeno y un grupo alquilo inferior sustituido con halógeno, en el que el átomo de halógeno y el grupo alquilo inferior son como se han descrito anteriormente.
- 45 El término "grupo heterocíclico" puede incluir de mono a tri-cíclico, preferentemente grupo heterocíclico monocíclico que es un anillo de 5 a 14, preferentemente de 5 a 10 miembros que tiene un átomo de carbono opcionalmente sustituido y de 1 a 4, preferentemente de 1 a 3 o 1 o 2 tipos de heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos del grupo heterocíclico incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 2-pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, indolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, quinazolinilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, benzimidazolilo, benzimidazolinilo, benzotiazolilo, fenotiazinilo. Los ejemplos del sustituyente en este caso incluyen halógeno y un grupo alquilo inferior sustituido con halógeno, en el que el átomo de halógeno y el grupo alquilo inferior son como se han descrito anteriormente.
- 50 El término "grupo heterocíclico" puede incluir de mono a tri-cíclico, preferentemente grupo heterocíclico monocíclico que es un anillo de 5 a 14, preferentemente de 5 a 10 miembros que tiene un átomo de carbono opcionalmente sustituido y de 1 a 4, preferentemente de 1 a 3 o 1 o 2 tipos de heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos del grupo heterocíclico incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 2-pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, indolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, quinazolinilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, benzimidazolilo, benzimidazolinilo, benzotiazolilo, fenotiazinilo. Los ejemplos del sustituyente en este caso incluyen halógeno y un grupo alquilo inferior sustituido con halógeno, en el que el átomo de halógeno y el grupo alquilo inferior son como se han descrito anteriormente.
- 55 El término "grupo heterocíclico" puede incluir de mono a tri-cíclico, preferentemente grupo heterocíclico monocíclico que es un anillo de 5 a 14, preferentemente de 5 a 10 miembros que tiene un átomo de carbono opcionalmente sustituido y de 1 a 4, preferentemente de 1 a 3 o 1 o 2 tipos de heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos del grupo heterocíclico incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 2-pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, indolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, quinazolinilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, benzimidazolilo, benzimidazolinilo, benzotiazolilo, fenotiazinilo. Los ejemplos del sustituyente en este caso incluyen halógeno y un grupo alquilo inferior sustituido con halógeno, en el que el átomo de halógeno y el grupo alquilo inferior son como se han descrito anteriormente.
- 60 El término "derivado funcional" de A incluye sales, preferentemente sales farmacéuticamente aceptables, éteres, ésteres y amidas.
- Las "sales farmacéuticamente aceptables" adecuadas incluyen sales formadas con bases no tóxicas usadas convencionalmente en el campo farmacéutico, por ejemplo una sal con una base inorgánica tal como una sal de metal alcalino (tal como una sal sódica y una sal potásica), una sal de metal alcalinotérreo (tal como sal de calcio y sal de magnesio), una sal de amonio; o una sal con una base orgánica, por ejemplo, una sal de amina incluyendo tal como sal de metilamina, sal de dimetilamina, sal de ciclohexilamina, sal de bencilamina, sal de piperidina, sal de etilendiamina, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal de tris(hidroximetilaminoetano),
- 65

sal de monometil-monoetanolamina, sal de procaína y sal de cafeína), una sal de amonioácido básica (tal como sal de arginina y sal de lisina), una sal de tetraalquil amonio y similares. Estas sales pueden prepararse mediante un proceso convencional, por ejemplo a partir del ácido y base correspondiente o por intercambio de sal.

5 Los ejemplos de éteres incluyen éteres de alquilo, por ejemplo, éteres de alquilo inferior tales como éter metílico, éter etílico, éter propílico, éter isopropílico, éter butílico, éter isobutílico, éter t-butílico, éter pentílico, y 1-ciclopropil etil éter; y éteres de alquilo medio o superior tales como éter octílico, dietilhexil éter, éter laurílico y éter cetílico; éteres insaturados tales como éter oleílico y éter linolenílico; éteres de alqueno inferior tales como éter vinílico, éter alílico; éteres de alquino inferior tales como éter etínico y éter propínico; éteres de hidroxialquilo inferior tales como éter hidroxietílico y éter hidroxisopropílico; éteres de alcoxi inferior alquilo inferior tales como éter metoximetílico y éter 1-metoxietílico; éteres de arilo opcionalmente sustituidos tales como éter fenílico, éter tosílico, éter t-butilfenílico, éter salicílico, éter 3,4-di-metoxifenílico y éter benzamidofenílico y éteres de aril alquilo inferior tales como éter bencílico, éter tritílico y éter benzhidrílico.

15 Los ejemplos de ésteres incluyen ésteres alifáticos, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior tales como éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, éster t-butílico, éster pentílico y éster 1-ciclopropiletílico; los ésteres de alqueno inferior tales como éster vinílico y éster alílico; ésteres de alquino inferior tales como éster etínico y éster propínico; éster de hidroxialquilo inferior tal como éster de hidroxietilo; ésteres de alcoxi inferior alquilo inferior tales como éster metoximetílico y éster 1-metoxietílico; y ésteres de arilo opcionalmente sustituido tales como, por ejemplo, éster de fenílico, éster tolílico, t-butilfenil éster, éster salicílico, éster 3,4-di-metoxifenílico y éster benzamidofenílico; y éster de aril alquilo inferior tal como éster bencílico, éster tritílico y éster benzhidrílico.

25 La amida de A significa un grupo representado por la fórmula-CONR'R'' en la que cada R' y R'' es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, alquil- o aril-sulfonilo, alqueno inferior y alquino inferior e incluye por ejemplo amidas de alquilo inferior tales como metilamida, etilamina, dimetilamida y dietilamida, arilamidas tales como anilida y toluidida; y alquil- o aril-sulfonilamidas tales como metilsulfonilamida, etilsulfonilamida y tolilsulfonilamida.

30 Los ejemplos preferidos de L y M incluyen hidroxil y oxo y especialmente M es hidroxil y L es oxo que tiene una estructura de anillo de 5 miembros del denominado tipo PGE.

El ejemplo preferido de A es -COOH, su sal farmacéuticamente aceptable, éster o amida del mismo.

35 El ejemplo preferido de B es -CH₂-CH₂-, que proporciona la estructura del denominado tipo 13,14-dihidro.

El ejemplo preferido de X₁ y X₂ es aquel en el que al menos uno de ellos es halógeno, más preferentemente ambos son halógeno, especialmente flúor, que proporciona una estructura del denominado tipo 16,16-difluoro.

40 El R₁ preferido es un residuo de hidrocarburo que contiene 1-10 átomos de carbono, preferentemente de 6 a 10 átomos de carbono. Adicionalmente, al menos un átomo de carbono en el hidrocarburo alifático está opcionalmente sustituido con oxígeno, nitrógeno o azufre.

Los ejemplos R₁ incluyen, por ejemplo, los siguientes grupos

- 45
- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 - CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-,
 - CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-,
 - CH₂-CEC-CH₂-CH₂-CH₂-,
 - CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-,

50

 - CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C-CH₂-,
 - CH₂-CH=CH-CH₂-O-CH₂-,
 - CH₂-CEC-CH₂-O-CH₂-,
 - CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 - CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

55

 - CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-,
 - CH₂-CEC-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 - CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-,
 - CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 - CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

60

 - CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-,
 - CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, y
 - CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-.

65 El R_a preferido es un hidrocarburo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono. R_a puede tener una o dos cadenas secundarias que tienen un átomo de carbono.

La configuración del anillo y las cadenas α y/u ω en las fórmulas (I) y (II) anteriores pueden ser iguales o diferentes que el de las PG primarias. Sin embargo, la presente invención incluye también una muestra de un compuesto que tiene una configuración tipo primaria y un compuesto de una configuración de tipo que no es primario.

5 El ejemplo típico de los presentes compuestos son el compuesto 13,14 dihidro-15-ceto-16-mono- o 16,16-di-fluoro PGE y su derivado o análogo.

En la presente invención, el compuesto de 15-ceto-PG puede estar en el equilibrio ceto-acetal por formación de un hemiacetal entre el hidroxilo en la posición 11 y el ceto en la posición 15.

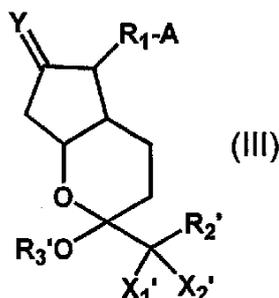
10 Por ejemplo, se ha revelado que cuando ambos X_1 y X_2 son átomos de halógeno, especialmente átomos de flúor, el compuesto contiene un isómero tautomérico, compuesto bicíclico.

Si tales isómeros tautoméricos como los anteriores están presentes, la proporción de ambos isómeros tautoméricos varía con la estructura del resto de la molécula o la clase de sustituyente presente. En ocasiones un isómero puede estar presente predominantemente en comparación con el otro. Sin embargo, debe apreciarse que la presente invención incluye ambos isómeros.

Adicionalmente, los compuestos de 15-ceto-PG usados en la invención incluyen el compuesto bicíclico y análogos o derivados de los mismos.

20

El compuesto bicíclico se representa mediante la fórmula (III):



en la que A es $-\text{CH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ o un derivado funcional del mismo;

25 X_1' y X_2' son hidrógeno, alquilo inferior o halógeno;

Y es



en las que R_4' y R_5' son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxilo alquilo inferior, en las que R_4' y R_5' no son hidroxilo y alcoxi inferior al mismo tiempo;

30 R_1 es un residuo de hidrocarburo alifático inferior o medio, bivalente, saturado o insaturado, que está no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo inferior, hidroxilo, oxo, arilo o grupo heterocíclico, y al menos uno del átomo de carbono en el hidrocarburo alifático está opcionalmente sustituido con oxígeno, nitrógeno o azufre;

35 R_2' es un residuo de hidrocarburo alifático inferior o medio, saturado o insaturado, que está no sustituido o sustituido con halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, cicloalquilo inferior, cicloalquiloxi inferior, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o grupo heterocíclicoxi; alquilo inferior; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; cicloalquilo inferior; cicloalquiloxi inferior; arilo; ariloxi; grupo heterocíclico; grupo heterocíclicoxi; y

R_3' es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, arilo o grupo heterocíclico.

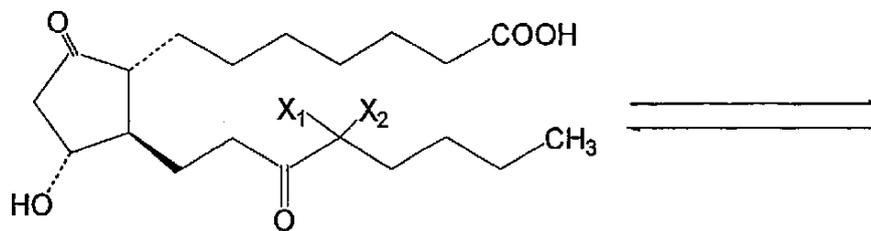
40 Adicionalmente, aunque los compuestos usados en la invención pueden representarse mediante una fórmula o nombre basado en el tipo ceto independientemente de la presencia o ausencia de los isómeros, debe observarse que tal estructura o nombre no pretende excluir el compuesto tipo acetal.

45 En la presente invención cualquiera de los isómeros, tales como los isómeros tautoméricos individuales, la mezcla de los mismos o isómeros ópticos, la mezcla de los mismos, una mezcla racémica y otros isómeros estéricos pueden usarse con el mismo fin.

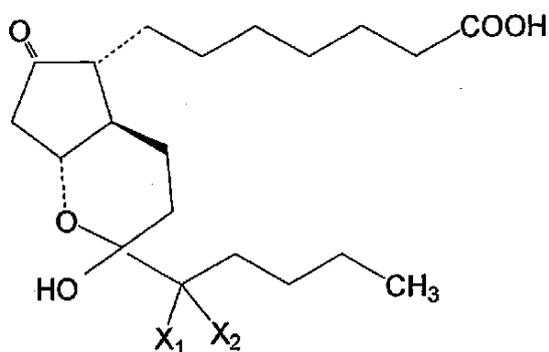
Algunos de los compuestos usados en la presente invención pueden prepararse por el método desvelado en los documentos USP N° 5.073.569, 5.166.174, 5.221.763, 5.212.324, 5.739.161 y 6.242.485.

50 Se sabe que el compuesto de 13,14-dihidro-15-ceto-prostaglandina que tiene la fórmula como se muestra a

continuación (Tautómero I) puede estar en equilibrio con su isómero tautomérico (tautómero II) (Véanse los documentos USP 5.166.174, USP 5.225.439, USP 5.284.858, USP 5.380.709, USP 5.428.062 y US. 5.886.034).



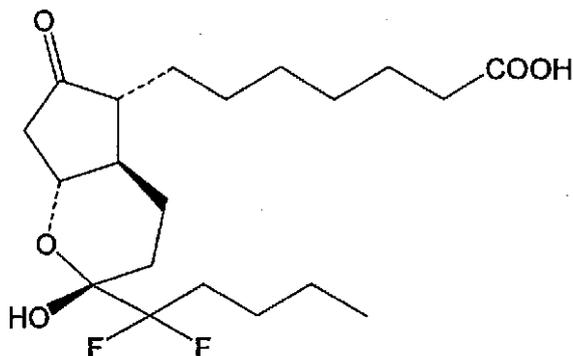
Tautómero I



Tautómero II

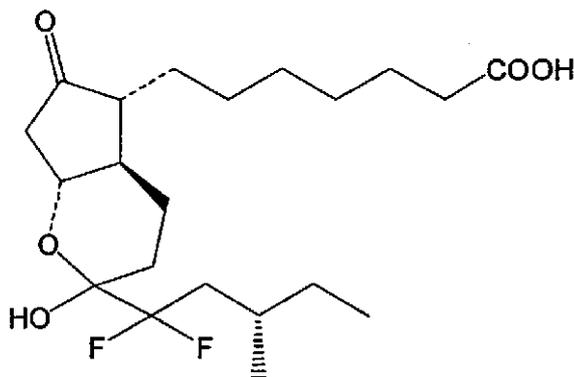
- 5 Se considera que el átomo o átomos de halógeno en X_1 y/o X_2 promueven la formación del anillo bicíclico, tal como el compuesto 1 o 2 a continuación. Además, en ausencia de agua, los compuestos tautoméricos como antes existen predominantemente en forma del compuesto bicíclico. En medios acuosos, se supone que el enlace de hidrógeno ocurre entre la molécula de agua y, por ejemplo, el grupo ceto en la cadena de hidrocarburo, impidiendo de esta
- 10 manera la formación del anillo bicíclico. Las estructuras bicíclicas/monocíclicas, por ejemplo, pueden estar presentes en una proporción de 6:1 en D_2O ; 10:1 en CD_3OD-D_2O y 96:4 en $CDCl_3$. En la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones, la mezcla tautomérica que contiene el compuesto bicíclico en una proporción aún mayor a sustancialmente 100% de compuesto bicíclico está dentro de esta invención.
- 15 La realización del compuesto bicíclico de la presente invención incluye los Compuestos 1 y 2 mostrados a continuación.

Compuesto 1:



- 20 Ácido 7-[(2R,4aR,5R,7aR)-2-(1,1-difluoropentil)-2-hidroxi-6-oxooctahidrociclopenta[b]piran-5-il]heptanoico

Compuesto 2:



5 Ácido 7-((4aR, 5R, 7aR)-2-[(3S)-1,1-difluoro-3-metilpentil]-2-hidroxi-6-oxooctahidrociclopenta[b]piran-5-il)heptanoico

De acuerdo con la presente invención, el vehículo farmacéuticamente aceptable no está específicamente limitado siempre y cuando el vehículo pueda dispersar la 15-ceto-PG en su interior y no deteriore significativamente la estabilidad del compuesto. En vista de la fabricación de la formulación de cápsulas de gelatina blanda, se usa un disolvente que es líquido a temperatura ambiente. Una solución, dispersión o mezcla de la 15-ceto-PG en el disolvente puede cargarse en la cápsula.

Los ejemplos de los vehículos farmacéuticamente aceptables usados preferentemente en la presente invención pueden ser ésteres de ácido graso, es decir, un éster o ácido graso y un alcohol, y polioles.

15 El ácido graso preferido que consiste en el éster de ácido graso es un ácido graso de cadena media o superior que tiene al menos C6, preferentemente C6-24 átomos de carbono, por ejemplo ácido caproico (C6), ácido caprílico (C8), ácido cáprico (C10), ácido láurico (C12) y ácido mirístico (C14), ácido palmítico (C16), ácido palmitoleico (C16), ácido esteárico (C18), ácido oleico (C18), ácido linoleico (C18), ácido linolénico (C18), ácido ricinólico (C18) y ácido araquídico (C20). Los alcoholes preferidos que consisten en el éster de ácido graso pueden comprender un alcohol monovalente C1-6 y polioles tales como glicerina, polietilenglicol y propilenglicol.

Los ésteres de ácido graso preferidos pueden incluir un glicérido de un ácido graso saturado o insaturado que puede tener una cadena ramificada y un éster de ácido graso de propilenglicol. Pueden usarse dos o más glicéridos como una mezcla. Los ejemplos de la mezcla de glicéridos son una mezcla de triglicérido de ácido caprílico y triglicérido de ácido cáprico, aceites vegetales tales como aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de colza, aceite para ensaladas, aceite de semilla de algodón, aceite de camelia, aceite de cacahuete, aceite de palma y aceite de girasol.

Un éster derivado de un ácido graso y un alcohol monovalente se usa también preferentemente como un vehículo farmacéuticamente aceptable. El éster de ácido graso puede ser preferentemente un éster de ácido graso C8-20 y un alcohol monovalente C2-3, tal como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, linoleato de etilo y oleato de etilo.

Los ejemplos de polioles pueden incluir preferentemente alcoholes que tienen dos o tres grupos hidroxilo tales como glicerina, polietilenglicol y propilenglicol.

De acuerdo con la presente invención, la mezcla que se carga en la carcasa de la cápsula de gelatina blanda puede obtenerse disolviendo o dispersando el compuesto de 15-ceto-prostaglandina descrito anteriormente en el vehículo farmacéuticamente aceptable descrito anteriormente que es líquido a temperatura ambiente. Cuando es difícil disolver el compuesto de 15-ceto-PG directamente en el vehículo, cada uno de ellos puede disolverse en un disolvente en el que ambos son solubles respectivamente y después las soluciones pueden combinarse.

La cantidad del disolvente en la mezcla respecto a la cantidad del compuesto de 15-ceto-PG no está limitada siempre y cuando el 15-ceto-PG sea estable en la formulación final. En general, la cantidad del vehículo por una parte del compuesto de 15-ceto-PG puede ser 1-5.000.000, preferentemente, 5-1.000.000 y más preferentemente, 10-500.000 partes en peso.

La mezcla usada en la invención puede comprender adicionalmente un disolvente de aceite tal como aceite mineral, parafina líquida y tocoferol. La mezcla de la presente invención puede comprender adicionalmente otro ingrediente farmacéuticamente activo.

En una realización preferida, la composición de la presente invención está sustancialmente libre de agua. El término "sustancialmente libre de agua" significa que la composición no contiene agua que se haya añadido intencionadamente. Se entiende que muchos materiales contienen agua que es captada de la atmósfera o que está presente como un complejo de coordinación en su estado normal. El agua captada por los materiales higroscópicos o presente como un hidrato está presente permisiblemente en las composiciones de esta realización. De acuerdo con la realización, cualquier agua que esté presente en la composición no debería estar presente en cantidades tales que el agua tenga un efecto perjudicial para la composición de la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, la carcasa de la cápsula de gelatina blanda se fabrica a partir de gelatina y un alcohol de azúcar como un plastificante.

El alcohol de azúcar usado en la presente invención es un alcohol obtenido por reducción de hidrógeno del grupo aldehído de un sacárido. Por ejemplo, sorbitol, manitol, maltitol, lactitol, palatinit, xilitol, eritritol, solución de alcohol de azúcar derivado de almidón de maíz, es decir, una mezcla de sorbitol, sorbitano, manitol e hidrolizado de almidón hidrogenado, jarabe de almidón de maltosa hidrogenado, es decir, una mezcla de maltitol, sorbitol y alcohol de oligosacáridos. Los alcoholes de azúcar preferidos pueden incluir sorbitol, maltitol, solución de alcohol de azúcar derivado de almidón de maíz y jarabe de almidón de maltosa hidrogenado. Especialmente, la solución de alcohol de azúcar derivada de almidón de maíz y disponible en el mercado con el nombre "Anidrisorb™" o "Polysorb™" se usa preferentemente.

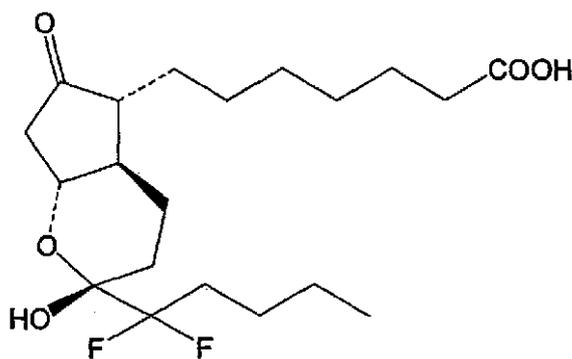
De acuerdo con la invención, la cantidad de alcohol de azúcar usado para preparar la carcasa de la cápsula de gelatina blanda no está limitada específicamente, siempre y cuando no se deterioren las propiedades físicas de la cápsula resultante. En general, la cantidad de plastificante de alcohol de azúcar es de 20 a 60 partes en peso, preferentemente de 30 a 50 partes en peso por 100 partes en peso de gelatina.

La formulación de cápsula de gelatina blanda del compuesto de 15-ceto-PG puede fabricarse de acuerdo con una manera convencional usando la mezcla líquida descrita anteriormente y una mezcla de gelatina y plastificante.

La presente invención se explicará con más detalle mediante los siguientes ejemplos, que se ilustran a modo de ejemplo únicamente y no pretenden limitar del alcance de la presente invención.

Ejemplo de referencia 1

El compuesto 1 se disolvió en un vehículo mostrado en la tabla 1 a continuación para dar una solución de 240 µg/g (muestra). La concentración precisa del compuesto 1 en la muestra se determinó mediante HPLC (día 0). Después, la muestra se puso en un recipiente de vidrio fuerte y se mantuvo a 55 °C durante 10 días, y después la concentración precisa del compuesto 1 en la muestra se determinó mediante HPLC (día 10).



Compuesto 1

La determinación de la concentración del compuesto en la muestra se realizó como sigue. Aproximadamente 0,2 g de la muestra se mezclaron con exactamente 2 ml de la solución de patrón interno y después con un agente de disolución mostrado en la Tabla 1 para dar 5 ml de la solución de muestra. Aproximadamente 12 mg del compuesto 1 como patrón de referencia se pesaron con precisión y se añadieron con acetonitrilo para dar exactamente una solución de 100 ml. Se obtuvieron exactamente 0,8 ml de la solución y se añadieron con exactamente 4 ml de la solución de patrón interno, y después se añadieron con el agente de disolución para dar 10 ml de solución patrón.

El agente de marcado fluorescente se añadió a la solución respectiva, se agitó y se dejó a temperatura ambiente. Después, la solución respectiva en una cantidad que teóricamente da 3,6 ng del compuesto 1 se cargó en la columna y se analizó en las siguientes condiciones:

Condición del análisis HPLC:

Columna: columna de acero inoxidable de 5 mm X 25 cm rellena con gel de sílice tratado con octadecilsilano para HPLC (5 µm)

5 Fase móvil: mezcla de acetonitrilo con calidad para HPLC: metanol con calidad para HPLC: acetato de amonio (0,05 mol/l)

Temperatura: 35 °C

Detector: espectrofluorímetro

10 Los resultados se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1. Resultados del ensayo del compuesto 1 después de almacenamiento a 55 °C

	vehículo	agente de disolución	Concentración del compuesto 1 ¹⁾	
			día 0	día 10
1	jarabe de almidón de maltosa hidrogenado	acetonitrilo/Agua (1:1)	-	4,4%
2	Solución de alcohol de azúcar derivado de almidón de maíz ²⁾	metanol	-	26,2%
3	glicerina	metanol	92,0%	78,0%
4	propilenglicol	acetonitrilo	97,8%	88,6%
5	polietilenglicol 400	acetonitrilo	98,2%	90,1%

¹⁾ Porcentaje basado en una cantidad teórica (240 µg/g)

²⁾ Polysorb 85/70/00™, ROQUETTE AMERICA, Inc.

Ejemplo 1

15 Cien partes (100) en peso de gelatina (tipo A, de alta fuerza, SKW Biosystems N° 195F) y 35 partes en peso de un plastificante mostrado en la Tabla 2 se mezclaron en agua y se secaron para dar una pieza de gelatina. El Compuesto 1 se disolvió en triglicérido de ácido graso de cadena media (calidad USP/NF) para dar una mezcla líquida que comprendía 60 µg/g del compuesto. 0,5 g de la mezcla líquida y 0,5 g de cada pieza de gelatina se pusieron juntos en un recipiente sellado y se mantuvieron a 40 °C durante 21 días. Después, la concentración del compuesto 1 contenida en la mezcla líquida se determinó de la misma manera que en Ejemplo de Referencia 1. Los resultados se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2. Datos de estabilidad de una solución del compuesto 1 / triglicérido de ácido graso de cadena media (TCM) (60 µg/g)

pieza de gelatina plastificante	contenido de agua (después del secado)	Concentración del compuesto 1 después del almacenamiento ¹⁾
glicerina	23%	86,8%
solución de alcohol de azúcar derivado de almidón de maíz ²⁾	25%	92,0%

¹⁾ Porcentaje basado en una cantidad teórica (60 µg/g)

²⁾ Polysorb 85/70/00™, ROQUETTE AMERICA, Inc.

De acuerdo con el ejemplo de referencia 1, en el caso en el que el compuesto de 15-ceto-prostaglandina de la invención y el alcohol de azúcar se pusieron en contacto directamente, la estabilidad del compuesto se redujo significativamente. En contraste, en el que caso en el que el compuesto de 15-ceto-PG se puso en contacto directamente con un poliol, tal como glicerina, la estabilidad del compuesto se mantuvo. Se reveló sorprendentemente mediante el Ejemplo 1 que la estabilidad de la 15-ceto-prostaglandina puesta en contacto con la pieza de gelatina preparada usando alcohol de azúcar como plastificante era mejor que si se ponía en contacto la pieza de gelatina con glicerina como plastificante.

35 Ejemplo 2

La solución de alcohol de azúcar derivado de almidón de maíz en una cantidad mostrada en la Tabla 3 se añadió en una cantidad apropiada de agua, se agitó y calentó. Después, se añadieron 100 partes en peso de gelatina al mismo para dar una solución de gelatina. El Compuesto 1 se disolvió en triglicérido de ácido graso de cadena media (calidad USP/NF) para dar una solución de carga que contenía 240 µg/g del compuesto 1. La solución de gelatina y la mezcla líquida se cargaron en una máquina de formación y llenado de cápsulas para dar una cápsula que contenía una solución de llenado en su interior, y la cápsula se secó para dar una cápsula de gelatina blanda.

45 La cápsula se puso en un recipiente sellado y se mantuvo a 40 °C durante 3 meses. La concentración del compuesto 1 en la solución de llenado contenida en la cápsula se determinó después de 1, 2 y 3 meses de almacenamiento de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1.

Tabla 3. Estabilidad de la cápsula de gelatina blanda del compuesto 1

cápsula de gelatina blanda (partes en peso)				conc. (% del inicial)		
				40 °C		
				1 mes	2 meses	3 meses
gelatina	100	solución de alcohol de azúcar ¹⁾	35	99,9%	100,3%	99,2%
			45	-	00,5,%	100,0%
			55	-	9,3%	100,0%

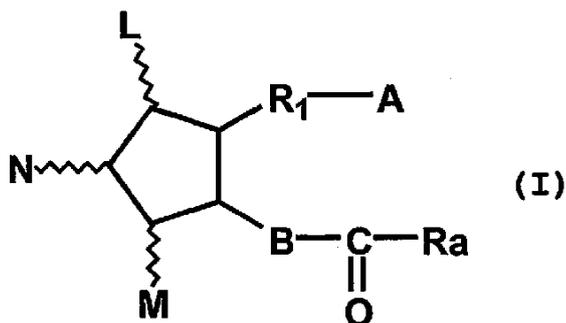
¹⁾ Polysorb 85/70/00™, ROQUETTE AMERICA, Inc., derivado de almidón de maíz

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de cápsula de gelatina blanda de un compuesto de 15-ceto-prostaglandina, que comprende:

5 una carcasa de cápsula de gelatina blanda que comprende gelatina y un alcohol de azúcar como un plastificante, y una mezcla que comprende un compuesto de 15-ceto-prostaglandina y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que se carga en la carcasa.

10 2. La formulación de la reivindicación 1, en la que el compuesto de 15-ceto-prostaglandina es un compuesto de la fórmula (I):



en la que L, M y N son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, hidroxilo alquilo inferior, alcanoiloxi inferior u oxo, en la que al menos uno de L y M es un grupo distinto de hidrógeno, y el anillo de cinco miembros puede tener al menos un doble enlace;

A es $-\text{CH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ o un derivado funcional de los mismos;

B es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}=\text{C}-$;

R_1 es un residuo de hidrocarburo alifático inferior o medio, bivalente, saturado o insaturado, que está no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo inferior, hidroxilo, oxo, arilo o un grupo heterocíclico, y al menos uno del átomo de carbono en el hidrocarburo alifático está opcionalmente sustituido con oxígeno, nitrógeno o azufre; y

Ra es un residuo de hidrocarburo alifático inferior o medio, saturado o insaturado, que está no sustituido o sustituido con halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, cicloalquilo inferior, cicloalquiloxi inferior, arilo, ariloxi, un grupo heterocíclico o grupo heterocíclicoxi; alquilo inferior; alcanoiloxi inferior; cicloalquilo inferior; cicloalquiloxi inferior; arilo; ariloxi; un grupo heterocíclico; un grupo heterocíclicoxi.

3. La formulación de la reivindicación 1, en la que el compuesto de 15-ceto-prostaglandina es el compuesto de 13,14-dihidro-15-ceto-prostaglandina.

4. La formulación de la reivindicación 1, en la que el compuesto de 15-ceto-prostaglandina es un compuesto de 15-ceto-16-mono o 16,16-di-halógeno-prostaglandina.

5. La formulación de la reivindicación 1, en la que el compuesto de 15-ceto-prostaglandina es un compuesto de 13,14-dihidro-15-ceto-16-mono o 16,16-di-halógeno-prostaglandina.

6. La formulación de la reivindicación 1, en la que el compuesto de 15-ceto-prostaglandina es un compuesto de 15-ceto-16-mono o 16,16-difluoro-prostaglandina.

7. La formulación de la reivindicación 1, en la que el compuesto de 15-ceto-prostaglandina es un compuesto de 13,14-dihidro-15-ceto-16-mono o 16,16-di-fluoro-prostaglandina.

8. La formulación de la reivindicación 1, en la que el compuesto de 15-ceto-prostaglandina es un compuesto de 15-ceto-prostaglandina E.

9. La formulación de la reivindicación 1, en la que el compuesto de 15-ceto-prostaglandina es una 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-prostaglandina E_1 .

10. La formulación de la reivindicación 1, en la que el compuesto de 15-ceto-prostaglandina es una 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-18S-metil-prostaglandina E_1 .

11. La formulación de la reivindicación 1, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable es un éster de ácido graso o un poliol.

12. La formulación de la reivindicación 1, en la que el éster de ácido graso es un glicérido.

13. La formulación de la reivindicación 1, en la que el alcohol de azúcar se selecciona entre el grupo que consiste en sorbitol, maltitol, una solución de alcohol de azúcar derivado de almidón de maíz, jarabe de maltosa hidrogenado y una mezcla de los mismos.
- 5 14. La formulación de la reivindicación 1, en la que el alcohol de azúcar comprende sorbitol y sorbitano como su componente principal.
- 10 15. Un método para estabilizar un compuesto de 15-ceto-prostaglandina, que comprende: disolver, dispersar o mezclar la 15-ceto-prostaglandina en un vehículo farmacéuticamente aceptable para dar una mezcla líquida, e incorporar la mezcla líquida en una cápsula de gelatina blanda que comprende gelatina y un alcohol de azúcar como un plastificante.