(19) DANMARK

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 165695 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5540/84

(22) Indleveringsdag: 22 nov 1984

(24) Løbedag: 06 jul 1982

(41) Alm. tilgængelig: 22 nov 1984

(44) Fremlagt: 04 jan 1993

(86) International ansøgning nr.: PCT/US82/00909

(86) International indleveringsdag: 06 jul 1982

(85) Videreførelsesdag: 22 nov 1984

(62) Stamansøgning nr.: 1370/83

(30) Prioritet: 27 jul 1981 US 286790

(51) Int.Cl.5 C 07 J 9/00
//(C 07 J 9/00,
C 07 C 401:00)

(71) Ansøger: *WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION; 614 North Walnut Street; Madison; WI 53705, US

(72) Opfinder: Hector F. *DeLuca; US, Yoko *Tanaka; US, Nobuo *Ikekawa; JP, Yoshiro *Kobayashi; JP

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) 26,26,26,27,27,27-hexafluor-1alfa,25-dihydroxycholesterol

(56) Fremdragne publikationer

---

(57) Sammendrag:

5540-84

Forbindelsen er mellemprodukt ved fremstillingen af vitamin D_3-derivater.

DK 165695 B

Den foreliggende opfindelse angår 26,26,26,27,27,27-hexafluor-1α, 25-dihydroxycholesterol, der er et hidtil ukendt mellemprodukt til fremstillingen af derivater af vitamin D_3.

Vitamin D_3 er et velkendt middel til kontrol af calcium- og phosphorhomeostase. Hos normale dyr eller mennesker er det kendt, at denne forbindelse stimulerer tarmcalciumtransporten og knoglecalciummobiliseringen og er i stand til at forhindre rakitis.

Det er også velkendt, at for at være virksom skal vitamin D_3 omdannes in vivo til de hydroxylerede former heraf. F.eks. hydroxyleres vitaminet først i leveren under dannelse af 25-hydroxy vitamin D_3 og hydroxyleres yderligere i nyrerne til frembringelse af 1α,25-dihydroxy vitamin D_3 eller 24,25-dihydroxy vitamin D_3. Den 1α-hydroxylerede form af vitaminet antages sædvanligvis at være den fysiologisk aktive eller hormonale form af vitaminet og at være ansvarlig for, hvad der betegnes som forbindelsernes vitamin D-lignende virkning, som f.eks. evnen til at forøge tarmabsorptionen af calcium og phosphat, mobilisere knoglemineral og tilbageholde calcium i nyrerne.

Efter at man har opdaget biologisk aktive nedbrydningsprodukter af vitamin D, har der været stor interesse for at fremstille strukturelt analoge af disse nedbrydningsprodukter, fordi sådanne forbindelser kan udgøre værdifulde terapeutiske midler til behandling af sygdomme, der stammer fra uregelmæssigheder inden for calciumstofskiftet. En hel række vitamin D-lignende forbindelser er blevet syntetiseret. Se f.eks. USA patentskrifterne nr. 3 741 996, der omhandler 1α-hydroxycholecalciferol; nr. 3 907 843, der omhandler 1α-hydroxyergocalciferol; nr. 3 786 062, der omhandler 22-dehydro-25-hydroxycholecalciferol; nr. 3 906 014, der omhandler 3-deoxy-1α-hydroxycholecalciferol og nr. 4 069 321, der omhandler fremstillingen af for-

skellige sidekædefluorerede vitamin D_3-derivater og sidekædefluorerede dihydrotachysterolanaloge.

Et fluorderivat af den anerkendte hormonale form af vitaminet 1,25-dihydroxycholecalciferol (1,25-$(OH)_2D_3$, som er af særlig interesse er 24,24-difluor-1,25-$(OH)_2D_3$, fordi forbindelsen er i besiddelse af mindst én lige så stor for ikke at sige større virkning end 1,25-$(OH)_2D_3$. (Se USA patentskrift nr. 4 201 881).

Af interesse er også 26,26,26,27,27,27-hexafluorderivatet af 25-hydroxycholecalciferol (se USA patentskrift nr. 4 248 791), der udviser større vitamin D-lignende virkning end 25-hydroxycholecalciferol.

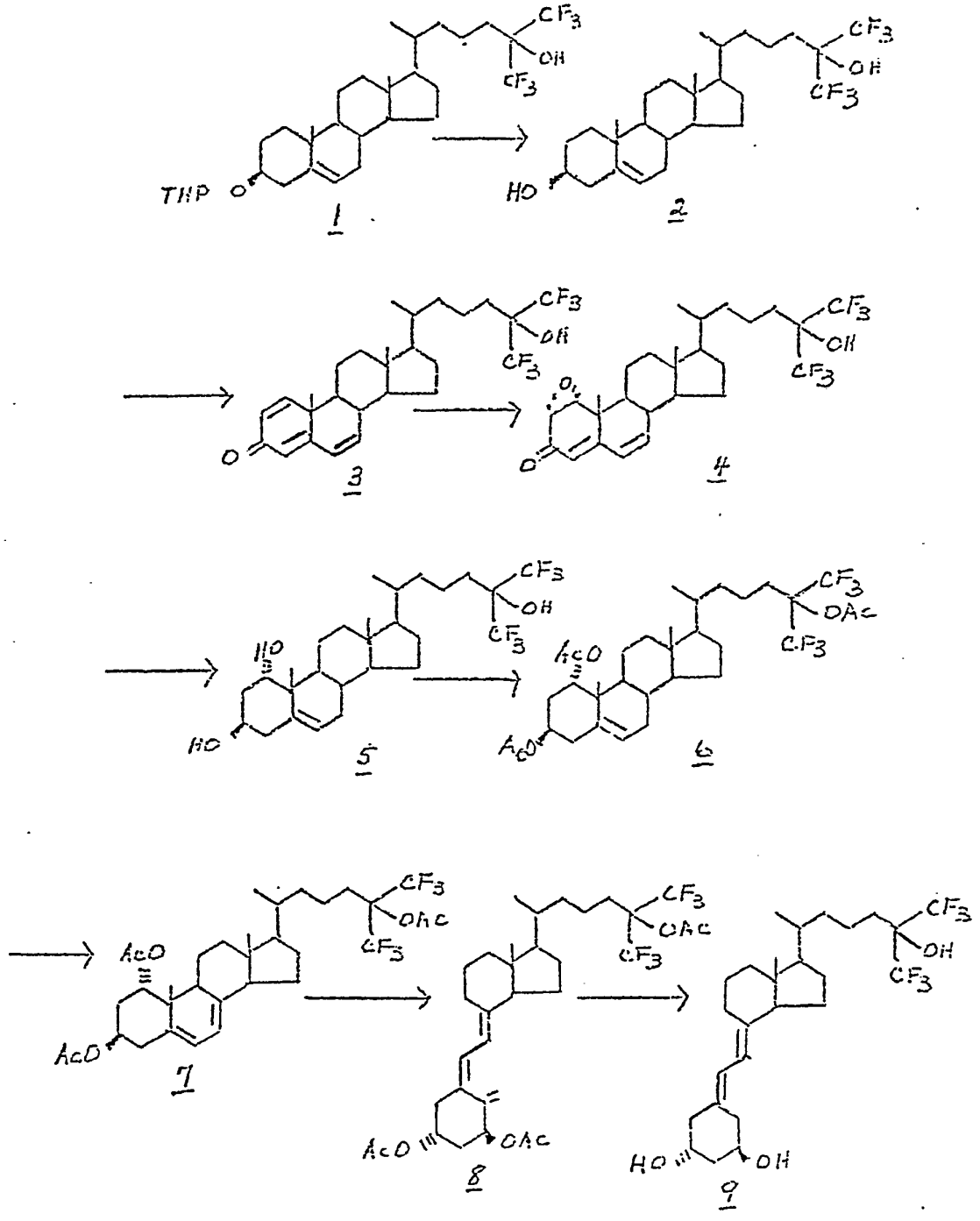
I dansk patentansøgning 1370/83 (stamansøgning til nærværende ansøgning) beskrives en fremgangsmåde til fremstilling af et hidtil ukendt derivat af vitamin D, der er i besiddelse af væsentlig større vitamin D-lignende virkning end den hormonale form af vitaminet, 1,25-$(OH)_2D_3$ målt som forbindelsens evne til at stimulere calciumtransporten i tarmen, til at mobilisere calcium fra knogler (forøgelse af serumcalciumindholdet) og målt som forbindelsens antirakitiske virkning målt ved rottelinieforsøget.

Dette derivat er blevet identificeret som 26,26,26,27,27,27-hexafluor-1α,25-dihydroxycholecalciferol (26,26,26,27,27,27-F_6-1α,25-$(OH)_2D_3$).

Forbindelsens exceptionelt høje vitamin D-lignende virkning indicerer, at den let kan anvendes som en erstatning for vitamin D til forskellige allerede kendte formål og som et terapeutisk middel ved behandling af sygdomme som f.eks. hypoparathyroidisme, pseudohypoparathyroidisme, renal osteodystrophi, osteoporosis og andre typer af knoglesygdomme forbundet med calcium- og phosphor-ubalance. Andre potentielle anvendelser kan være ved behandlingen af kælvningsfeber hos dyr, bensvaghed hos kalkuner, kyllinger og

andet fjerkræ og som profylaktisk middel over for bensvagheder hos andre husdyr.

26,26,26,27,27,27-hexafluor-1α,25-dihydroxycholecalciferol kan let syntetiseres således som angivet i følgende skema og i beskrivelsen, idet man går ud fra udgangsmaterialet 26,26,26,27,27,27-hexafluor-25-hydroxycholesterol-3-THP-ether (USA patentskrift nr. 4 248 791) over den her omhandlede forbindelse 26,26,26,27,27,27-hexafluor-1α,25-dihydroxycholesterol. I den skematiske gengivelse og i beskrivelsen er ens forbindelser identificeret med ens numre.


CF3
OH
CF3
THP O
1
HO
2
3
4
HO
5
AcO
OAc
6
AcO
AcO
7
8
9

(1) hydrolyseredes med p-toluensulfonsyre til fremstilling af 3-olen (2), der oxideredes med dichlordicyanobenzoquinon (DDQ). 1,4,6-trien-3-onen (3) opnåedes i 55% udbytte. Behandling af trien-onen (3) med alkalisk hydrogenperoxid gav 1,2-epoxidet (4) (97% udbytte), der reduceredes med metallisk lithium og ammoniumchlorid i flydende ammoniak-tetrahydrofuran til opnåelse af den omhandlede 1α,25-dihydroxyforbindelse (5) (65%). Efter acetylering behandledes triacetatet (6) med N-bromsuccinimid og herefter med collidin, hvorved der opnåedes 5,7-dienen (7). 5,7-dienen bestråledes med en mellemtrykskviksølvslampe i benzen-EtOH efter fulgt af termisk isomerisering i benzen-EtOH, der kogte med tilbagesvaling til opnåelse af hexafluor-1,25-diacetoxy vitamin D_3 (8), der herefter hydrolyseredes til det tilsvarende hexafluor-1,25-dihydroxy vitamin D_3 (9).

Syntese af 26,26,26,27,27,27-hexafluor-1α,25-dihydroxycholecalciferol

26,26,26,27,27,27-hexafluor-25-hydroxycholesterol (2)

THP-etheren (1) syntetiseredes som beskrevet af Y. Kobayashi, T. Taguchi, N. Kanuma, N. Ikekawa og J.Oshida, J.C.S. Chem.Comm. 459 (1980). Efter behandling af (1) (354 mg) med p-toluensulfonsyre (10 mg) i en blanding af CH_2Cl_2 (15 ml) og MeOH (8 ml) ved stuetemperatur i 2 timer, tilsattes $NaHCO_3$-opløsning til reaktionsblandingen, der ekstraheredes med CH_2Cl_2. Ekstrakten omkrystalliseredes med benzen-cyclohexan, hvorved der opnåedes 212 mg af (2) med et smeltepunkt 180 - 181 °C, MS m/e 510 (M^+), 495, 492, 477, 255, 213; NMR (acetone-D_6-D_2O) δ 0,71 (s, 18-H_3), 0,95 (d, J = 6 Hz, 21-H_3), 1,02 (s, 19-H_3), 3,40 (1H, m, 3-H), 5,32 (1H, m,6-H).

Analyse beregnet for $C_{27}H_{40}F_6O_2$:

C 63,51, H 7,90, F 22,33
Fundet: C 63,72, H 7,84, F 22,54

26,26,26,27,27,27-hexafluor-25-hydroxycholest-1,4,6-trien-3-on (3)

En blanding af (2) (893 mg) og DDQ (2,2 g) i dioxan (50 ml) omrørtes 15 timer ved 80 - 90°C og opvarmedes herefter med tilbagesvaling i 4 timer. Efter afkøling til stuetemperatur frafiltreredes bundfaldet, og filtratet fortyndedes med ether, der vaskedes først med 1 normal KOH og derefter med saltopløsning. Ekstrakten rensedes ved hjælp af silicagelsøjlechromatografi (AcOEt-n-hexan, 1:20) til opnåelse af 490 mg (55%) af trienonen (3) med smeltepunkt 166 - 168°C (fra AcOEt-cyclohexan), MS m/e 504 (M^+), 489, IR(KBr), 3180, 1650, 1595 cm^{-1}, NMR($CDCl_3$) δ 0,72 (s, 18-H_3), 0,95 (d, J = 6 Hz,21-H_3), 1,18 (s, 19-H_3), 5,88 - 6,33 (4H, m, 2-,4-,6- og 7-H), 7,04 (1H, d, J = 10 Hz, 1-H).

Analyse beregnet for $C_{27}H_{34}F_6O_2$:

C 64,27, H 6,79, F 22,59
Fundet: C 64,17, H 6,81, F 22,34

26,26,26, 27,27,27-hexafluor-25-hydroxy-1α,2α-epoxycholest--4,6-dien-3-on (4)

Til en opløsning af 27 mg NaOH og 1 ml 30% H_2O_2 i afgasset MeOH (20 ml) sattes en THF-opløsning (10 ml) af 497 mg af trienonen (3), og herefter omrørtes reaktionsblandingen 20 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen fortyndedes med saltopløsning og ekstraheredes med ether. Etherekstrakten chromatograferedes på silicagelsøjle (AcOEt-n-hexan, 1:4) til opnåelse af 499 mg (97%) af epoxidet (4) med smeltepunktet 181 - 184 °C, (fra AcOEt-cyclohexan), MS m/e 520 (M^+), 505, 503, NMR ($CDCl_3$) δ

0,70 (s, 18-H_3), 0,95 (d, J = 6 Hz, 21-H_3), 1,00 (s, 19-H_3), 3,45 (1H, m, 2-H), 3,62 (1H, m, 2-H), 3,62 (1H, d, J = 6 Hz, 1-H), 4,10 (1H, s, OH), 5,62 (1H, bs, 4-H), 6,04 (2H, s, 6- og7-H).

26,26,26,27,27,27-hexafluor-1α,25-dihydroxycholesterol (5)

Til en opløsning af 1,2 g lithium i 80 ml flydende ammoniak (destilleret over Na) sattes dråbevis i løbet af 1 time og under tøris-acetoneafkøling 443 mg af epoxidet (4) i THF (70 ml), og herefter omrørtes reaktionsblandingen med tilbagesvaling i 1 time. Reaktionsblandingen afkøledes atter i tøris-acetonebad, og til blandingen sattes fast NH_4Cl (12 g) i små portioner i løbet af 1 time, hvorefter der opvarmedes med tilbagesvaling i 3 timer. Efter gennembobling med argongas for at fjerne NH_3 sattes vand til reaktionsblandingen, og denne ekstraheredes med AcOEt. Ekstrakten chromatograferedes på silicagelsøjle. Fraktionen, der eluerede med n-hexan og AcOEt (1:2) gav 274 mg (65%) af triolen (5) med smeltepunkt 201 - 202 °C, (fra $CHCl_3$) MS beregnet for $C_{27}H_{40}F_6O_3$: 526,2879. Fundet: 526,2878. NMR ($CDCl_3$) og acetone-D_6 δ 0,69 (s, 18-H_3), 0,93 (d, J = 6 Hz, 21-H_3), 1,03 (s, 19-H_3), 3,83 (1H, m, 1-H), 4,00 (1H, m, 3-H), 5,53 (1H, m, 6-H).

26,26,26,27,27,27-hexafluor-1α,25-dihydroxycholesterol-triacetat (6)

En opløsning af 216 mg af triolen (5) og katalytiske mængder (ca. 20 mg) af 4-dimethylaminopyridin i eddikesyre (1,5 ml) og pyridin (3 ml) omrørtes 20 timer ved stuetemperatur. Herefter koncentreredes reaktionsblandingen i vakuum, og remansen chromatograferedes på silicagel (n-hexan-AcOEt, 10:1), hvorved der opnåedes 263 mg (98%) af triacetatet (6), der tørredes ved 70 °C (5 mm Hg) i 20 timer. 6: glas, MS m/e 592 (M^+-AcOH), 532 (M^+-2AcOH), 517, 413, 253, NMR ($CDCl_3$) δ 0,66 (s, 18-H_3), 0,94 (d, J = 6 Hz, 21-H), 1,10 (s, 19-H_3), 2,03, 2,06 og 2,16 (9H, hvert s, acetyl), 4,98 (1H, m, 3-H), 5,06 (1H, m, 1-H), 5,53 (1H, m, 6-H).

26,26,26,27,27,27-hexafluor-1α,3β, 25 triacetoxycholest-5,7-dien (7)

N-bromsuccinimid (14 mg) sattes til en opløsning, der kogte med tilbagesvaling, bestående af 35 mg triacetat (6) i 2 ml CCl_4, og reaktionsblandingen opvarmedes yderligere med tilbagesvaling under en argonatmosfære. Efter afkøling i et is-vandbad frafiltreredes det udfældede bundfald. Filtratet inddampedes til tørhed under 40 °C. Remanensen opløst i xylen (1 ml) sattes dråbevis til en opløsning, der kogte med tilbagesvaling, bestående af xylen (1,5 ml) og s-collidin (0,5 ml), og tilbagesvalingen fortsattes 20 minutter under en argonatmosfære. Reaktionsblandingen ekstraheredes medAcOEt, vaskedes med 2 normal HCl, mættet $NaHCO_3$, saltopløsning, og opløsningen tørredes over $MgSO_4$. Efter opløsningsmidlet var fjernet, behandledes remanensen med en katalytisk mængde pTsOH i acetone (10 ml) ved stuetemperatur i 16 timer under argon i mørke. Blandingen ekstraheredes med AcOEt, og ekstrakten vaskedes med mættet $NaHCO_3$ og saltopløsning og tørredes herefter over $MgSO_4$. Fjernelse af opløsningsmidlet gav den rå 5,7-dien, der rensedes ved præparativ TLC fremkaldt to gange med et opløsningsmiddel af n-hexan-AcOEt (10:1). Båndet med RF-værdien 0,26 afskrabedes, og elueredes med AcOEt. Fjernelse af opløsningsmidlet gav 8,8 mg (25%) af forbindelsen (7); UV(EtOH) λ_{max}, 294, 282, 272 nm.

26,26,26,27,27,27-hexafluor-1α,25-dihydroxyvitamin D_3 triacetat (8)

En opløsning af 5,7-dienen (7) (8,8 mg) i benzen (90 ml og EtOH (40 ml) bestråledes med en mellemtrykskviksølvslampe gennem et Vycor-filter i 2,5 minutter under argon og isafkøling. Herefter opvarmedes blandingen 1 time under argon med tilbagesvaling. Afdampning af opløsningsmidlet gav et råt vitamin D-derivat, der underkastedes præparativ TLC (fremkaldt to gange med hexan AcOEt (10:1)). Båndet med Rf-værdien 0,36 fjernedes og elueredes med AcOEt.

Fjernelse af opløsningsmidlet gav en ren forbindelse (8) (1,6 mg) (25%), UV (EtOH) λ_{max} 264,5, λ_{min} 228 nm.

26,26,26,27,27,27-hexafluor-1α,25-dihydroxyvitamin D_3 (9)

En opløsning af triacetat (8) (1,6 mg) i 5% KOH-MeOH (2 ml) og THF (2 ml) omrørtes under argon i mørke ved stuetemperatur i 14 timer. Reaktionsblandingen syrnedes med 2 normal HCl og ekstraheredes to gange med AcOEt. Ekstrakten vaskedes med mættet $NaHCO_3$ og saltopløsning og tørredes over $MgSO_4$. Fjernelse af opløsningsmidlet gav den rene forbindelse (9) (1,13 mg, 90%), der rensedes ved HPLC. Forbindelse (9), UV (EtOH) λ_{max} 264,5 nm, λ_{min} 228 nm, MS m/e 524 (M^+), 506, 488, 473, 462, 383, 287, 269, 251, 152, 134.

26,26,26,27,27,27-F_6-1α,25-$(OH)_2D_3$-forbindelsen kan eventuelt fås i krystallinsk form ved opløsning i et passende opløsningsmiddel eller opløsningsmiddelsystem som f.eks. ether, ether-hexan, methanol-ether, ethylacetat-alkan, hvorefter opløsningsmidlet/opløsningsmidlerne fjernes ved afdampning eller på anden kendt måde.

Eventuelt kan 5,7-dienen (7) også hydrolyseres således som beskrevet foran eller ved andre milde basiske hydrolysemetoder, der er velkendt inden for fagområdet, inden bestrålingen for at omdanne acetoxysubstituenterne til hydroxyl.

Biologisk aktivitet

Den biologiske aktivitet af 26,26,26,27,27,27-F_6-1α,25 $(OH)_2D_3$ undersøgtes ved hjælp af passende in vivo forsøg hos rotter i sammenligning med den biologiske aktivitet af 1,25-$(OH)_2D_3$.

Lige fravænnede hanrotter købt hos Holtzman Co., (Madison, WI) fodredes ad libitum med vand og enten en lav phosphor,

høj calcium, vitamin D-manglende diæt (rakitogen diæt) således som beskrevet af Tanaka og DeLuca (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1974) 71, 1040, eller en lav calcium, tilstrækkeligt phosphor, vitamin D-manglende diæt, som beskrevet af Suda et al., (J. Nutrition (1970) 100, 1049) i tre uger.

Rotterne, der var fodret med den rakitogene diæt i 3 uger, opdeltes i 5 grupper med 5 - 6 rotter i hver og indgaves enten 3,25 pmol eller 13 pmol af enten 26,26,26,27,27,27-F_6-1,25-$(OH)_2D_3$ eller 1,25-$(OH)_2D_3$ opløst i 0,1 ml af en blanding af propylenglycol-ethanol (95:5) subcutant dagligt i 7 dage. Rotterne i kontrolgruppen fik 0,1 ml propylenglycol-ethanolbærestof på samme måde. 24 timer efter sidste dosis aflivedes rotterne ved decapitation, blodet opsamledes for at måle koncentrationen af uorganisk phosphor i serum, deres duodena fjernedes for at måle tarmcalciumtransportaktiviteten og deres spoleben og albueben fjernedes for at måle den antirakitiske virkning som beskrevet nedenfor.

Tarmcalciumtransportvirkning som respons på de to indgivne forbindelser måltes således som beskrevet af Martin og DeLuca (Am.J. Physiol. (1969) 216, 1351). Resultaterne er angivet i tabel 1, første kolonne.

Blodet centrifugeredes umiddelbart til opnåelse af serum. 10% trichloreddikesyre sattes til serummet, og den supernatante væske fjernedes efter centrifugering og analyseredes således som beskrevet af P.S. Chen et al., (Anal. Chem. (1956) 28, 1756). Resultaterne er angivet i tabel 1, anden kolonne.

Spoleben og albueben fra rotterne fjernedes, spaltedes på langs og farvedes med 1,5% sølvnitratopløsning. Bedømmelsen af den antirakitiske virkning udførtes som beskrevet i forbindelse med rotteliniefors øget angivet

i U.S. Pharmacopoeia (15. udgave, Mack Publishing Co., Easton, PA). Resultaterne er angivet i tabel 1, tredje kolonne.

TABEL 1

Tarmcalciumtransport, forøgelse i koncentrationen af uorganisk phosphor i serum og antirakitisk virkning af 26,26,26,27,27,27-F_6-1,25-$(OH)_2D_3$ eller 1,25-$(OH)_2D_3$

Forbindelse	Mængde (pmol/dag)	Tarmcalciumtransport (Ca serosal/Ca mucosal)	Uorganisk phosphor i serum (mg/100 ml)	Antirakitisk virkning (enheder)
Vehikel		$3,5 \pm 0,3^{*a}$	$1,7 \pm 0,5^{a}$	0
26,26,26-27,27,27-F_6-1,25-$(OH)_2D_3$	3,25	$8,8 \pm 1,1^{b}$	$2,4 \pm 0,2^{b}$	0 - 1
	13	$7,6 \pm 1,1^{c}$	$4,0 \pm 0,1^{c}$	≥ 5
1,25-$(OH)_2D_3$	3,25	$7,1 \pm 0,9^{d}$	$2,5 \pm 0,4^{d}$	0
	13	$9,6 \pm 2,1^{e}$	$3,1 \pm 0,1^{e}$	$1,3 \pm 1,1$
Signifikans af forskel:		a fra b,c,d&e	a fra b&d	
		$p < 0,001$	$p < 0,025$	
		b fra d	a fra c&e	
		ikke signifikant	$p < 0,001$	
		c fra e	c fra e	
		ikke signifikant	$p < 0,001$	

*Standardafvigelse af gennemsnit

DK 165695 B

Rotter, der var fodret med den lave calcium (0,02% Ca), tilstrækkeligt phosphor, vitamin D-manglende diæt i 3 uger opdeltes i 6 grupper med 5 - 6 rotter i hver, og indgaves henholdsvis 65 pmol af enten 26,26,26,27,27,27-F_6-1,25-$(OH)_2D_3$ eller 1,25-$(OH)_2D_3$ opløst i 0,05 ml 95% ethanol intrajugulart enten 24 eller 72 timer inden aflivning. Rotterne i kontrolgruppen indgaves ethanolbærestoffet på samme måder.Rotterne aflivedes ved decapitation, og blodet opsamledes. Der centrifugeredes til opnåelse af serummet. 0,1 ml serum blandedes med 1,9 ml 0,1% lanthanumchloridopløsning, og calciumkoncentrationen måltes med et atomabsorptionsspektrofotometer (Perkin-Elmer model 214). Da bidraget af calcium fra føden er uendelig ringe, afspejler forøgelsen af serumcalciumkoncentrationen som respons på 26,26,26,27,27,27-F_6-1,25-$OH)_2D_3$ eller 1,25-$(OH)_2D_3$ forbindelsens evne til at mobilisere knoglecalcium. Resultaterne er angivet i tabel 2.

TABEL 2

Forøgelse i serumcalciumkoncentrationen som respons på en enkelt dosis på 65 pmol 26,26,26,27,27,27-F_6-1,25-$(OH)_2D_3$ eller 1,25-$(OH)_2D_3$ indgivet 24 eller 72 timer inden aflivningen af rotterne på en lavcalciumdiæt

Forbindelse	serumcalciumkoncentration (mg/100 ml)	
	24 t	72 t
ethanol	3,7 ± 0,1*[a]	3,7 ± 0,1[a]
26,26,26,27,27,27-F_6-1,25-$(OH)_2D_3$	5,3 ± 0,3[b]	4,4 ± 0,2[b]
1,25-$(OH)_2D_3$	4,4 ± 0,2[c]	3,9 ± 0,2[c]
Signifikans af forskel	a fra b&c p 0,001 b fra c p 0,001	a fra c ikke signifikant a fra b p 0,001 b fra c p 0,005

*Standardafgivelse på gennemsnittet

Af ovennævnte data kan konkluderes, at i de vitamin D responsive systemer hos vitamin D-manglende dyr udviser 26,26,26,27,27,27-F_6-1,25-$(OH)_2D_3$ en virkning, der er mindst 10 gange større end virkningen af den hormonale vitaminform 1,25-$(OH)_2D_3$ og må derfor betragtes som det hidtil mest biologisk aktive vitamin D-derivat.

Det fremstillede 26,26,26,27,27,27-F_6-1,25-$(OH)_2D_3$ kan let administreres i sterile parenterale opløsninger ved injektion eller intravenøst eller via fordøjelseskanalen i form af perorale doser eller ved suppositorier. Doser fra ca. 0,1 /ug til ca. 2,5 /ug pr. dag er effektive til

opnåelse af de fysiologiske calciumbalancerespons'er, der er beskrevet, og som er karakteristiske for den vitamin D-lignende virkning, idet vedligeholdelsesdoser er ca. 0,1 /ug til 1,0/ug pr. dag.

Doseringsformerne af forbindelsen kan fremstilles ved kombination af ikke toxiske acceptable bærestoffer med forbindelsen på sædvanlig måde. Disse bærestoffer kan enten være faste eller flydende som f.eks. majsstivelse, lactose, saccharose, jordnøddeolie, olivenolie, sesamolie og vand. Dersom der anvendes et fast bærestof, kan doseringsformen af de omhandlede forbindelser være i form af kapsler, pulvere, dragéer eller sugetabletter. Dersom der anvendes et flydende bærestof kan doseringsformen være bløde gelatinekapsler eller sirupper eller flydende suspensioner, emulsioner eller opløsninger. Doseringsformen kan også indeholde hjælpestoffer som f.eks. konserveringsmidler, stabilisatorer, befugtningsmidler eller emulgeringsmidler, opløsningsfremmere o.s.v. De kan også indeholde terapeutisk værdifulde forbindelser.

Naturligvis afhænger den anvendte dosis af den pågældende patient og af den særlige sygdomstilstand, der skal behandles, og af de slutresultater, der ønskes opnået, så vel som af andre af fagmanden kendte faktorer.

P a t e n t k r a v:

26,26,26,27,27,27-hexafluor-1α,25-dihydroxycholesterol.