

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93106248.9

[51]Int.Cl⁵

A61K 31 / 19

[43]公开日 1994 年 1 月 12 日

[22]申请日 93.5.19

[30]优先权

[32]92.5.20 [33]CH[31]1619 / 92

[32]93.3.26 [33]CH[31]926 / 93

[71]申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 W·波拉格 M·布洛克豪斯

W·亨齐克

[74]专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 谭明胜

A61K 31 / 59

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 药用组合物

[57]摘要

本发明公开了一种药物制剂, 其中含有 9-顺式或 13-顺式视黄素酸或全反式视黄素酸或其可药用的盐或酯和维生素 D 衍生物作为活性成分, 并含有普通的药物载体。

权 利 要 求 书

1. 一种药物制剂, 该制剂含有 9-顺式或 13-顺式视黄酸或全反式视黄素酸或其可药用的盐或酯, 以及维生素 D 衍生物作为活性成份, 并含有常用的药物载体。

2. 按照权利要求 1 的制剂, 其中活性成份是 9-顺式或 13-顺式视黄酸或其可药用的盐或酯, 以及一种维生素 D 衍生物。

3. 按照权利要求 2 的制剂, 其中活性成份是 9-顺式视黄酸和钙化三醇。

4. 一种产品, 该产品含有 9-顺式视黄酸或全反式视黄素酸或其可药用的盐或酯以及维生素 D 衍生物, 这些物质作为组合制剂可同时、分开或顺序应用以治疗牛皮癣、骨质疏松症或肿瘤。

5. 按照权利要求 4 的产品, 在治疗病理的或不良的免疫反应中的应用。

6. 按照权利要求 4 或 5 的产品, 其中含 9-顺式视黄酸和钙化三醇。

7. 一种商品包装, 该商品包装含有 9-顺式或 13-顺式视黄酸或全反式视黄素酸、或其可药用的盐或酯作为活性成份, 并附有与维生素 D 衍生物组合使用的指示说明, 同时、分开或顺序地使用它们以治疗牛皮癣、骨质疏松症或肿瘤。

8. 按照权利要求 7 的商品包装在治疗病理的或不良的免疫反应中的应用。

9. 按照权利要求 7 或 8 商品包装, 其中含有 9-顺式视黄酸并带有与钙化三醇组合使用的指示说明。

10. 将 9-顺式或 13-顺式视黄酸或全反式视黄素酸或它们的一种可药用的盐或酯, 和维生素 D 衍生物用作一种药物。

11. 按照权利要求 10, 将 9-顺式视黄酸和钙化三醇用作药物。

12. 将 9-顺式或 13-顺式视黄酸 或全反式视黄素酸或它们的可药用的盐或酯用于制备药物制剂, 这种药物制与维生素 D 衍生物联合使用, 以治疗牛皮癣、骨质疏松症或肿瘤。

13. 按照权利要求 12 的用途, 用于治疗病理的或不良的免疫反应。

14. 按照权利要求 12 或 13 的用途, 将 9-顺式视黄酸与钙化三醇联合使用。

说明书

药用组合物

本发明涉及新的药物制剂，这种制剂含有 9-顺式或 13-顺式-视黄酸或全反式视黄素酸 (acitretin) [全(反式)-9-(4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基)-3,7-二甲基-2,4,6,8-壬四烯酸]、它们的可药用的盐或酯和维生素 D 的衍生物。业已发现此类制剂能用于治疗牛皮癣、骨质疏松症、癌前期和肿瘤，也用于治疗病理的或不良的免疫反应。本发明还涉及将 9-顺式或 13-顺式-视黄酸或全反式视黄素酸、它们的可药用的盐或酯，与维生素 D 衍生物联合使用，用于治疗上述的疾病与异常症状。最后，本发明还涉及使用 9-顺或 13-顺视黄酸或全反式视黄素酸、它们的可药用的盐或酯，用于制备药物制剂，这种药物制剂与维生素 D 衍生物联合使用以治疗上述的疾病与异常症状。

9-顺式或 13-顺式视黄酸或全反式视黄素酸的可药用的盐的实例有：碱金属盐例如钠和钾盐，碱土金属盐例如钙和镁盐，以及铵盐和烷胺盐。酯的实例是：低级烷基酯例如甲基和乙基酯(如，苯壬四烯酸酯)；和芳香酯例如苄基酯。

根据本发明，可以使用的维生素 D 的衍生物的实例是羟基化的维生素 D₃ 衍生物，例如 1 α -羟基维生素 D₃、1 α , 25-二羟基维生素 D₃ (钙化三醇)、1 α , 25, 26-三羟基维生素 D₃、1 α , 23, 25-三羟基维生素 D₃、24-氟-1 α , 25-二羟基维生素 D₃、24, 24-二

氟-1 α , 25-二羟基维生素 D₃、26, 26, 26-三氟-1 α , 25-二羟基维生素 D₃、26, 26, 26, 27, 27, 27-六氟-1 α , 25-二羟基维生素 D₃、1 α , 25-二羟基-22, 23-脱氢维生素 D₃、26, 26, 26-三氟-22, 23-脱氢-1 α , 25-二羟基维生素 D₃、26, 26, 26, 27, 27, 27-六氟-22, 23-脱氢-1 α , 25-二羟基维生素 D₃、26, 26, 26-三氟-1 α , 25-二羟基-22, 23-脱氢维生素 D₃、26, 26, 26, 27, 27, 27-六氟-1 α , 25-二羟基-23, 24-脱氢维生素 D₃、1 α , 25-二羟基维生素 D₂、26, 26, 26, 27, 27, 27-六氟-1 α , 25-维生素 D₂、1 α , 25-二羟基-27-去甲维生素 D₂、1 α , 25, 26-三羟基-22, 23-脱氢维生素 D₃、1 α , 25, 26-三羟基维生素 D₂、1 α , 25-二羟基-23, 24-二脱氢维生素 D₃、1 α , 25-二羟基-16, 17-脱氢维生素 D₃、1 α , 25-二羟基-(16, 17; 23, 24)-双脱氢维生素 D₃、1 α , 25-二羟基-16, 17-脱氢-23, 24-二脱氢维生素 D₃、26, 26, 26, 27, 27, 27-六氟-1 α , 25-二羟基-16, 17-脱氢-23, 24-二脱氢维生素 D₃、1 α , 26, 26, 26, 27, 27, 27-七氟-25-羟基-23, 24-二脱氢维生素 D₃、1 α , 25-二羟基-3-脱氧-23, 24-二脱氢维生素 D₃ 以及 25-羟基-23, 24-二脱氢维生素 D₂。

上述维生素 D 衍生物及其制备是已知的, 参见美国专利说明书: 3993675, 402 27 68, 4407754, 4421690, 4594432, 4594346, 4612308, 4613594, 4652 405, 4749710, 4804502, 4898855, 4906785, 4929609, 5087619 和 5120 722。

26, 26, 26, 27, 27, 27-六氟-1 α , 25-二羟基-16, 17-脱氢-23, 24-二脱氢维生素 D₃ 尚未见报道, 可按下述方法获得:

A. 将 522mg 的 [3aS - [3(S[•]), 3a α , 7 α , 7 α β]] - [[3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-3a-甲基-3-(1-甲基-3-丁炔基)-1H-茛-7-基] 氧基] 三甲基甲硅烷的 15ml 无水四氢呋喃溶液冷却至 -75°C 后, 用 5 分钟滴入, 1.85ml 的 1.6M 正丁基锂己烷溶液, 该混合物在 -75°C 搅拌 30 分钟。然后把六氟丙酮蒸气通入混合物中 15 分钟, 并维持温度在 -75°C。反应混合物再搅拌一小时。然后滴加 2M KHCO₃ 和 1M 罗谢尔盐的混合物 (1:1) 中止反应。此混合物室温搅拌一小时, 再以 25ml 同样的盐溶液稀释。用二氯甲烷提取后, 有机相以 50ml 同样的盐溶液洗涤, 干燥、蒸发。残留物与苯共沸蒸馏后, 得 2.38g 粗油产品。用闪柱层析 (乙酸乙酯: 己烷 = 1:9) 进行纯化, 得 817mg [3aS - [3(S[•]), 3a α , 7 α , 7 α β]] - 1, 1, 1-三氟-6 [3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-3a-甲基-7-[(三甲基甲硅基) 氧基] -1H-茛-3-基] - 2-(三氟甲基) - 3-庚炔-2-醇。

B. 将 812mg [3aS - [3(S[•]), 3a α , 7 α , 7 α β]] - 1, 1, 1-三氟-6 [3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-3a-甲基-7-[(三甲基甲硅基) 氧基] -1H-茛-3-基] - 2-(三氟甲基) - 3-庚炔-2-醇溶于 18ml 无水四氢呋喃中, 向上述溶液加入 5.34ml 氟化四丁铵的四氢呋喃溶液。此混合物在氩气下室温搅拌 80 分钟。然后加入 9ml 饱和的 NaHCO₃ 溶液中止反应, 室温继续搅拌 20 分钟。蒸除过量的四氢呋喃, 再加 9ml 碳酸氢盐溶液。混合物以乙酸乙酯提取, 提取液以盐水洗涤, 干燥, 蒸发。以闪柱层析 (乙酸乙酯: 己烷 = 1:2) 纯化, 得 690mg [3aR - [1(R[•]), 3a α , 4 β , 7 α β]] - 3, 3a, 5, 6, 7, 7a-六

氢-7a-甲基-1-[6, 6, 6-三氟-5-羟基-1-甲基-5-(三氟甲基)-3-己炔基]-4H-茛-4-醇。

C. 将100mg的 $[3aR - [1(R^*), 3a\alpha, 4\beta, 7\alpha\beta]] - 3, 3a, 5, 6, 7, 7a$ -六氢-7a-甲基-1-[6, 6, 6-三氟-5-羟基-1-甲基-5-(三氟甲基)-3-己炔基]-4H-茛-4-醇溶于6ml无水二氯甲烷中, 室温下向该溶液加入176mg氯铬酸吡啶鎓盐, 此混合物充氩气下室温搅拌50分钟。搅拌下向该混合物加入9ml乙醚, 然后过滤, 滤液蒸干。如此所得的粗品可通过硅胶柱层析(乙酸乙酯: 己烷=1:3)纯化, 得 $[3aR - [1(R^*), 3a\alpha, 7\alpha\beta]] - 3, 3a, 5, 6, 7, 7a$ -六氢-7a-甲基-1-[6, 6, 6-三氟-5-羟基-1-甲基-5-(三氟甲基)-3-己炔基]-4H-茛-4-酮。

D. 将333mg的 $[3S - (3\alpha, 5\beta, Z)] - 2 - [2 - [2 - \text{亚甲基} - 3, 5 - \text{双}[[1, 1 - \text{二甲基乙基}) - \text{二甲基甲硅烷基}] \text{氧基}] \text{环己亚基}] - \text{乙基}]$ 二苯基氧化膦溶于7ml无水四氢呋喃。充氩气下于 -75°C 时向该溶液加入0.325ml 1.6M正丁基锂的己烷溶液。搅拌6分钟后, 滴加下述溶液, 即73mg的 $[3aR - [1(R^*), 3a\alpha, 7\alpha\beta]] - 3, 3a, 5, 6, 7, 7a$ -六氢-7a-甲基-1-[6, 6, 6-三氟-5-羟基-1-甲基-5-(三氟甲基)-3-己炔基]-4H-茛-4-酮溶于5ml无水四氢呋喃中的溶液。此反应混合液于 -75°C 下搅拌一小时, 然后以2N罗谢尔盐和2N KHCO_3 溶液的混合物(1:1) 2.6ml中止反应, 温热至室温。此混合液再以相同的盐溶液10ml稀释, 并用乙酸乙酯提取。提取液用盐水洗涤, 干燥、蒸发。粗的中间产物经硅胶柱层析(乙酸乙酯: 己烷=1:5)纯化, 得二甲硅烷基保护的1, 25-二羟基-16-烯-23-炔-26, 27-六氟-维生素 D_3 。

E. 92mg 二甲硅烷基保护的 1, 25 - 二羟基 - 16 - 烯 - 23 - 炔 - 26, 27 - 六氟 - 维生素 D₃溶于装有 5ml 无水四氢呋喃的黑壁烧瓶内, 向该溶液加入 0.89ml 1M 氟化四丁基铵的四氢呋喃溶液。此混合物充氩气下搅拌 16 小时。反应以 3ml 半饱和的 NaHCO₃溶液中止, 并室温下搅拌。然后用乙酸乙酯提取。提取液用半饱和的 NaHCO₃溶液及盐水洗涤, 再干燥, 蒸发。粗品经闪柱层析 (乙酸乙酯: 己烷 = 4: 1) 纯化, 得泡沫玻璃状的 1, 25 - 二羟基 - 16 - 烯 - 23 - 炔 - 26, 27 - 六氟维生素 D₃, $[\alpha]_D^{25} = +59.1^\circ$ (C = 0.11, 甲醇)。

按照本发明, 9 - 顺式或 13 - 顺式视黄酸或全反式视黄素酸或者它们的一种盐或酯, 可以以药物制剂形式使用, 这种药物制剂还含有一种维生素 D 衍生物; 或者以下述的制剂形式使用, 这种制剂含有一种与维生素 D 衍生物的特定的结合形式。

最好使用 9 - 顺式视黄酸、它们可药用的盐或酯和维生素 D 衍生物, 特别是 9 - 顺式视黄酸和钙化醇。

本发明活性物质能局部给药或口服给药用于治疗牛皮癣。局部用制剂可制成乳剂、软膏、洗剂、酊剂或凝胶剂, 其中含有活性物质和通常用于此类制剂的载体。在此制剂中, 9 - 顺式或 13 - 顺式视黄酸或全反式视黄素酸或它们的盐或酯的含量为约 0.001 ~ 0.1% (重量), 最好是 0.003 ~ 0.03% (重量)。此制剂中维生素 D 衍生物的含量可以为约 1 μ g/g 至 100 μ g/g。这些制剂根据病人需要用于皮肤的疾患处, 例如每日一次或两次。

口服制剂可制成片剂、胶囊、溶液或乳化液。就牛皮癣的治疗而言, 此类制剂服用的剂量为: 每天每公斤体重约 0.01mg 至 3mg 的

9-顺式或13-顺式视黄酸或全反式视黄素酸或其盐或酯，最好为每天约0.25mg/kg至约1.5mg/kg；和维生素D衍生物为每天0.001 μ g/Kg至约0.1 μ g/Kg，最好为每天约0.005 μ g/Kg至约0.05 μ g/Kg。固体剂量形式如片剂和胶囊通常每剂量单位分别含有1mg至50mg的9-顺式或13-顺视黄酸或全反式视黄素酸和约0.1 μ g至约1 μ g的维生素D衍生物。

按照本发明，当用于治疗 and 预防肿瘤时，活性物质或其制剂可以肠道给药、非肠道给药或局部给药。根据本发明，可用本发明的制剂或活性物质的结合物治疗肿瘤的实际例子有血液学方面的肿瘤例如白血病，特别是急性前髓细胞白血病和淋巴瘤。此外，给予有效量的本发明制剂或活性物质还可以治疗上皮组织的癌前期损伤例如皮肤光化性角化病，口腔粘膜白斑病，喉、支气管及子宫颈的发育异常；皮肤癌，颊腔癌，支气管癌，喉癌，咽癌，胃癌，结肠癌，子宫癌，胰腺癌，膀胱癌，乳腺癌及前列腺癌。

病理的或不良的免疫反应的实例是：自身免疫性疾病例如风湿性关节炎，多发性硬化症，胰岛素依赖的糖尿病，红斑狼疮，寻常天疱疮，落叶状天疱疮，重症肌无力，类风湿性脊椎炎；甲状腺自身免疫性疾病例如淋巴瘤性甲状腺肿和初期甲状腺衰竭；硬皮病，眼色素层炎，贝切特综合症，节段性回肠炎，自免疫调节性心肌炎和自身免疫调节性多腺综合症；以及过敏反应例如过敏性鼻炎，特应性皮炎，哮喘和脂肪痢。其它适应症是在器官和细胞移植时的不良免疫反应，这些移植的例子有肾脏移植、心脏移植、胰腺 β 小细胞移植、骨髓移植和肝脏移植。

本发明的另一方面涉及分别使用本发明的制剂和活性物质组合

物,最好经肠道或非肠道,用于治疗 and 预防骨质疏松症。对于所有这些适应症,活性物质按上述已给出的剂量范围使用,而个体剂量的多少将取决于被治疗的疾病性质以及病人的年龄和状况,并可由医学实践决定。本发明用以下实例更详细地说明之。

实例 1

含 9-顺式视黄酸的胶囊

9-顺式视黄酸	20.0mg
明胶(粉衣数 30)	70.0mg
麦芽糖糊精	108.0mg
d(- α -生育酚)	2.0mg
抗坏血酸钠	10.0mg
微晶纤维素	48.0mg
硬脂酸镁	2.0mg
总计	260mg

活性物质在明胶、麦芽糖糊精、生育酚和抗坏血酸钠的溶液中湿磨,所得的悬浮液喷雾干燥。然后与纤维素和硬脂酸镁混合,再将 260mg 混和物的等分样品装入硬明胶胶囊中。

实例 2

含钙化三醇的胶囊

钙化三醇	0.25 μ g
丁基化羟基甲苯	0.016mg
丁基化羟基苯甲醚	0.016mg
分馏的椰子油	加至 160.0mg

这些成份混合后,在惰性气体下将油状溶液装入软明胶胶囊,每

个胶囊内含 160 mg。

实例 3

含 9 - 顺式视黄酸和钙化三醇的胶囊

钙化三醇	0.25 μ g
9 - 顺式视黄酸	20mg
聚乙二醇 400	200mg
丁基化羟基苯甲醚	0.1mg

这些成份混合后在惰性气体下装入软明胶胶囊，每只胶囊填充量为 220mg。

实例 4

含 9 - 顺式视黄酸和钙化三醇的乳膏

钙化三醇	2mg
9 - 顺式视黄酸	30mg
鲸蜡醇	1.5mg
十八烷醇	2.5mg
脱水山梨醇 - 硬脂酸酯	2.0mg
- 硬脂酸甘油酯和聚氧	
乙烯乙二醇硬脂酸酯	4.0mg
多乙氧基醚 60	1.0mg
矿物油	4.0mg
丙二醇	5.0mg
对羟基苯甲酸丙酯	0.05mg
丁基化羟基苯甲醚	0.05mg
山梨醇溶液	2.0mg

乙二胺四乙酸钠	0.01mg
对羟苯甲酸甲酯	0.18mg
蒸馏水	加至 100g

实例 5

按照本发明, 9-顺式视黄酸和钙化三醇的结合物对人白血病前髓细胞 (HL-60) 变异的活性可通过体外试验来证明, 这种试验方法发表于 Cancer Research 45, 4244 (1985) 中。图 1 总结了不同浓度的活性物质对细胞变异 [通过检测对氮蓝四唑 (NBT) 的还原作用而测定] 的效果。氮蓝四唑还原作用的测定也可通过改良的方法测定, 这种方法参见 Pick 等 J. Reticul. Soc. 30, 581 (1981)。每一种情形中, 在 200 μ l 中有 3×10^4 个细胞与活性物质一起孵化 48 小时, 然后将细胞离心出来并用 100 μ l 预热的氮蓝四唑溶液 (1mg/ml, Dulbeccos 磷酸盐缓冲溶液稀释) 和醋酸吡啶汞 (PMA) (123mg/ml, 二甲基亚砷溶液) 处理, 并在 37°C 孵化一小时。离心后, 加入 100 μ l 90% 的二甲基甲酰胺 [用 10% 十二烷基磺酸钠 (SDS) 液稀释]。混合物再在 37°C 孵化并于 550nm 波长处测其消光值 (光密度)。

图 1 曲线显示了钙化三醇单独的效果以及不同量的钙化三醇与 80nM, 16nM 和 3.2nM 的 9-顺式视黄酸的结合物的效果 (从上往下)。

实例 6

患多种光化性角化病的病人用 9-顺式视黄酸和钙化三醇局部治疗处理。9-顺式视黄酸以 0.01% 的乙醇/丙二醇 (V/V; 50: 50) 溶液使用。钙化三醇以 0.0025% (W/W) 的乳剂使用。治疗进行 4-16 周, 每天在皮肤上使用该制剂一次。先用 9-顺式视黄酸, 在干后 (3 分钟), 再使用钙化三醇乳剂。不必包裹。

下列结果得自于不同的病人组:

A. 病人组: 16 人

治疗期: 4 周

治疗结果:

6 人: 稍有改善

5 人: 中度改善

5 人: 明显改善

B. 病人组: 16 人

治疗期: 8 周

治疗结果:

3 人: 稍有改善

4 人: 中度改善

9 人: 明显改善

C. 病人组: 7 人

治疗期: 12 周

治疗结果:

所有 7 人: 明显改善

D. 病人组: 3 人

治疗期: 16 周

治疗结果:

所有 3 人: 明显改善

所有病例中, 出现了轻微的红斑, 但没有扰人的症状(烧、痒)。

9-顺式视黄酸和钙化三醇致 HL60 细胞变异

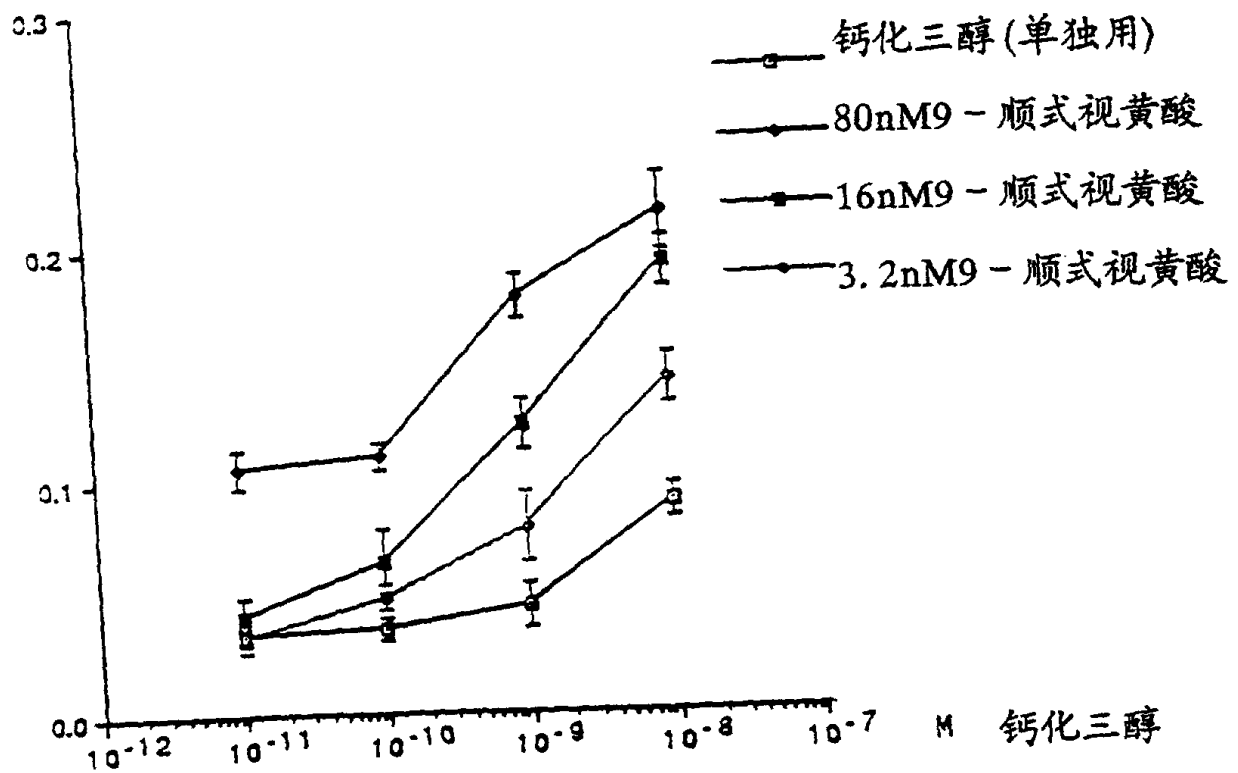


图 1