

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07H 17/08

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97109555.8

[45]授权公告日 2000年4月19日

[11]授权公告号 CN 1051560C

[22]申请日 1991.3.6 [24]颁证日 2000.1.22

[21]申请号 97109555.8

分案原申请号 91101355.5

[30]优先权

[32]1990.3.7 [33]YU [31]455/90

[73]专利权人 普利瓦药物、化学、食品、化妆品工业公司

地址 克罗地亚萨格勒布

[72]发明人 斯洛泊丹·德约基克

斯拉克·瓦特尼尔 沃吉·克吉威斯

尼维卡·罗泊塔

利笛嘉·克拉尼-巴比克

[56]参考文献

EP-A-2986509 1989.1.11 07H17/00

US-A-4517359 1985.5.14

审查员 刘亚文

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 唐伟杰

权利要求书1页 说明书9页 附图页数0页

[54]发明名称 抗菌素与络合金属盐的螯合物的制备方法

[57]摘要

本发明涉及抗菌素与络合金属盐的螯合物的制备方法。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1.制备阿齐红霉素与络合金属盐的整合物的方法,其中所述盐选自氢氧化铝-碳酸镁或蔗糖硫酸酯碱式铝盐,该方法包括将阿齐红霉素与所述盐在醇中按 1:1 - 1:4 比例反应,然后蒸发所述醇得到干燥的残余物,所述整合物从中分离出来。

2.权利要求 1 的方法,其中所述醇是甲醇或乙醇。

说明书

抗菌素与络合金属盐的 螯合物的制备方法

本发明涉及抗菌素与络合金属盐的螯合物的制备方法。

已知一些有机化合物形成金属复合物螯合物可改变它们的理化性质（溶解度，稳定性，熔点等）和生物活性化合物的药动学和药效学性质。

BE 专利 892,357 记载了大环内脂抗菌素的 Co^{+2} 复合物，尤其是由红霉素起始制备的 N - 甲基 - 11 - 氮杂 - 10 - 脱氧 - 10 - 二氢红霉素 A（非专利名称为阿齐红霉素；专利名称为 Sumamed®(PLIVA,Zagreb,Yugoslavia)，但 J.Pharm Pharmac.18,(1966)727 表明没有和其它金属离子 (Cu^{+2} , Ca^{+2} , Mg^{+2} , Ni^{+2} 和 Zn^{+2}) 形成复合物。相反的是，我们已发现阿齐红霉素可和二价金属形成复合物从而生成具有高抗菌活性的产物(Hcl 专利 198,507)。

已知 Al-Mg 凝胶可在治疗十二指肠或胃溃疡中作为抗酸药并可使胃粘膜得到缓解及保持胃液的 PH 于 4.5-5.5。为此目的，还已用一些抗菌素以便杀灭微生物幽门螺旋菌（*Helicobacter pylori*）和空肠弯曲杆菌（*Campylobacter jejuni*），这些菌是造成十二指肠或胃溃疡发展和复发的因

素之一。既然已认为幽门螺旋菌抑制了胃膜的粘膜区，因此即使用增加剂量的各种抗菌素及延长治疗时间，也常常不能成功地杀灭该菌及抑制复发。即使阿齐红霉素也不例外。

本发明的主题之一是抗菌素与二价和/或三价金属分别形成的复合物和螯合物以凝胶形式用于制备抗溃疡药。该主题未被先有技术记载过。

具体的抗菌素是阿齐红霉素。

形成复合物和螯合物的金属是可形成生理耐受化合物的 II 族和 III 族金属。

具体的金属是 Mg^{+2} , Al^{+3} , Fe^{+3} , Rh^{+3} , La^{+3} 和 Bi^{+3} 。

制备阿齐红霉素的复合物和螯合物的方法是通过将游离碱或盐（尤指盐酸盐形式）的抗菌素与二价和/或三价金属（如 Mg^{+2} , Al^{+3} , Fe^{+3} , Rh^{+3} , La^{+3} 和 Bi^{+3} ）的盐（尤指氯化物），按 2:1 比例，于室温，在水溶液或水/醇混合物中及 PH8.0 - 11.0 下反应。或与金属的氢氧化物和/或碳酸盐，碱式水杨酸盐或其凝胶（该凝胶用作抗酸药，如氢氧化铝 - 碳酸镁，蔗糖硫酸酯碱式铝盐（Sucralfate）和水杨酸铋），按 1:1 至 1:4 的比例进行反应。该方法最适宜将抗菌素溶于醇（如甲醇或乙醇）中进行。产物以常规方法分离，如减压蒸除反应混合物中溶剂（醇）和过滤分离。

该产物可通过已知方法配成药剂如粒剂或咀嚼片剂或水悬浮液。

已发现阿齐红霉素与凝胶及其它凝胶形式的铝和镁，按 1:1 至 1:4 比例形成的螯合物可用做抗酸药，其可以 1.5-60

倍（表 1 和 2）于对幽门螺旋菌和空肠弯曲杆菌的最小抑制细菌浓度的浓度在大鼠的胃粘膜区中停留 24 小时；因此，该制剂比母阿齐红霉素具有更强的治疗溃疡疾病（如胃和十二指肠溃疡）作用。毒性研究表明，该药物组合物未改变活性成份的毒性。

与 阿齐红霉素 (30mg/大鼠, 口服) 比较, 口服 (60mg/大鼠) — 阿齐红霉素 A1-
 mg凝胶 1:1

表 I

— 阿齐红霉素蔗糖硫酸酯碱式铝盐凝胶 1:1
 — 阿齐红霉素双碱式水杨酸盐凝胶: 1:1
 后在大鼠胃粘膜中阿齐红霉素浓度

时 间	阿齐红霉素 A1-M 凝胶 ug/组织 (g)	阿齐红霉素 蔗糖硫酸酯碱式铝盐 ug/组织 (g)	阿齐红霉素 双碱式水杨酸盐 ug/组织 (g)	阿齐红霉素 ug/组织 (g)
5	$\bar{X} = 159.4 \pm 28.66$	$\bar{X} = 100.2 \pm 32.94$	$\bar{X} = 32.5 \pm 8.60$	$\bar{X} = 99.4 \pm 16.61$
18	$\bar{X} = 107.4 \pm 32.04$	$\bar{X} = 75.1 \pm 21.54$	$\bar{X} = 31.3 \pm 10.02$	$\bar{X} = 98.3 \pm 30.71$
24	$\bar{X} = 71.8 \pm 20.41$	$\bar{X} = 74.5 \pm 33.45$	$\bar{X} = 26.1 \pm 5.26$	$\bar{X} = 1.3 \pm 0.08$
32	$\bar{X} = 7.9 \pm 2.88$	$\bar{X} = 36.6 \pm 7.53$	$\bar{X} = 21.1 \pm 3.90$	$\bar{X} = 0$

表 2
与 阿齐红霉素 (30mg/大鼠, 口服) 比较, 口服 (60mg/大鼠) — 阿齐红霉素 A1—
u/g 凝胶 1:1

- 阿齐红霉素蔗糖硫酸酯碱式铝盐凝胶 1:1
- 阿齐红霉素双碱式水杨酸盐凝胶: 1:1
后在大鼠十二指肠粘膜中阿齐红霉素浓度

时 间	阿 齐 红 霉 素 A1—M 凝胶 u g / 组织 (g)	阿 齐 红 霉 素 蔗糖硫酸酯碱式铝盐 u g / 组织 (g)	阿 齐 红 霉 素 双碱式水杨酸盐 u g / 组织 (g)	阿 齐 红 霉 素 u g / 组织 (g)
5	$\bar{X} = 90.0 \pm 14.78$	$\bar{X} = 98.1 \pm 14.17$	$\bar{X} = 73.8 \pm 20.77$	$\bar{X} = 103.5 \pm 7.35$
18	$\bar{X} = 91.3 \pm 13.46$	$\bar{X} = 82.8 \pm 27.11$	$\bar{X} = 62.2 \pm 20.55$	$\bar{X} = 86.1 \pm 33.45$
24	$\bar{X} = 74.3 \pm 29.00$	$\bar{X} = 55.8 \pm 17.04$	$\bar{X} = 40.5 \pm 13.33$	$\bar{X} = 0$
32	$\bar{X} = 7.6 \pm 1.07$	$\bar{X} = 35.6 \pm 18.87$	$\bar{X} = 42.4 \pm 11.25$	$\bar{X} = 0$

本发明通过下面实施例描述:

实施例 1

将 0.067 g $AlCl_3$ (0.01 M Al^{+3} 溶液) 溶于 50 ml (0.02 摩尔) 阿齐红霉素的 95% 乙醇溶液中, 用 0.1 N $NaOH$ 调节 pH 至 8.6, 并于氮气中室温下保持搅拌 1 小时。往反应混合物加 30 ml 水后, 减压蒸发到其一半体积, 然后保持搅拌 2 小时, 用 0.1 N $NaOH$ 将 pH 保持在 8.9。吸出沉淀, 用 3×10 ml 水洗涤, 然后干燥, 生成 0.68 g 产物 (89.0%), m. p 125-128°C,

分析: Al (原子吸收谱法)

理论: 1.77%。

实际: 1.73%

活性: 852 E / mg 藤黄八叠球菌 ATCC 9341

实施例 2

按实施例 1 所述方法, 用 0.136 g $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ 代替 $AlCl_3$, pH 保持在 9.0, 得到 0.72 g 浅灰色产物 (92.5%); m. p. 130-133°C。

分析: Fe (原子吸收谱法):

理论: 3.59%

实际: 3.71%

活性: 840 E / mg 藤黄八叠球菌 ATCC 9341

实施例 3

将 0.750 g 阿齐红霉素置于 100 ml 烧瓶中, 然后在加 1 N HCl (pH 大约 6.0) 下溶于 50 ml 水。随后加

入 0.136 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ，保持搅拌，用 0.1 NaOH 调节 pH 至 8.9。反应混合物在 pH 恒定下保持搅拌 2 小时，吸出浅灰色产物，用 $3 \times 10 \text{ ml}$ 水洗涤，干燥。得 0.72 g 产物 (89.9%)。产品分析同实施例 2 中一样。

实施例 4

按实施例 1 所述方法，用 0.132 g $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 代替 AlCl_3 ，得 0.67 g 浅灰色产物 (83.6%)；m. p. 120-123 °C。

分析：Rh (极谱分析法；1 M 吡啶-1 M KCl ，

$E_1/2 = -0.40 \text{ V}$ ；SCE (饱和甘汞电极)

理论：6.42%

实际：6.15%

活性：834 E/mg 藤黄八叠球菌 ATCC 9341

实施例 5

按实施例 1 所述方法，用 0.186 g $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 代替 AlCl_3 ，pH 保持在 9.2，得 0.66 g 白色产物 (80.5%)；m. p. 118-122 °C。

分析：La (原子吸收谱法)

理论：8.47%

实测：8.10%

活性：830 E/mg 藤黄八叠球菌 ATCC 9341

实施例 6

按实施例 1 所述方法，用 0.158 g BiCl_3 代替 AlCl_3 ，得 0.70 g 产物 (82.0%)。

分析: Bi (原子吸收谱法):

理论: 12.25%

实测: 12.00

活性: 812 E / mg 藤黄八叠球菌 ATCC 9341

实施例7

按实施例3所述方法, 用0.102 g $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 代替 $FeCl_3$, 保持pH于8.6, 得0.55 g (75.0%) 白色产物。

分析: Mg (原子吸收谱法):

理论: 1.22%

实测: 1.54%

活性: 850 E / mg 藤黄八叠球菌 ATCC 9341

实施例8

将5.0 g 阿齐红霉素 置于100 ml 烧瓶中并溶于50 ml 甲醇。加入5.0 g 氢氧化铝-碳酸镁凝胶后, 在氮气流中保持搅拌2小时。然后减压蒸发该悬浮液至干, 所得产物(9.5 g) 空气干燥。

活性: 430 E / mg 藤黄八叠球菌 ATCC 9341

实施例9

按实施例8所述方法, 用10.0 g 氢氧化铝-碳酸镁凝胶代替实施例8中的5.0 g, 用100 ml 95%乙醇代替甲醇, 得14.3 g 产物。

活性: 295 E / mg 藤黄八叠球菌 ATCC 9341

实施例10

按实施例8所述方法，用20.0g 氢氧化铝—碳酸镁代替实施例8中的5.0g，得23.5g产物。

活性：160E/mg 藤黄八叠球菌 ATCC 9341

实施例11

按实施例8所述方法，用5.0g 蔗糖硫酸酯碱式铝盐代替氢氧化铝—碳酸镁凝胶，得9.5g产物。

活性：435E/mg 藤黄八叠球菌。

实施例12

按实施例8所述方法，用5.0g 碱式水杨酸二铋代替氢氧化铝—碳酸镁，得9.3g产物。

活性：420E/mg 藤黄八叠球菌 ATCC 9341