[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/47 (2006.01)
C07D 215/22 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 98805082.X

[45] 授权公告日 2007 年 3 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1305472C

[22] 申请日 1998.5.14 [21] 申请号 98805082.X
[30] 优先权
[32] 1997.5.16 [33] JP [31] 127462/97
[86] 国际申请 PCT/JP1998/002133 1998.5.14
[87] 国际公布 WO1998/051306 日 1998.11.19
[85] 进入国家阶段日期 1999.11.15
[73] 专利权人 安斯泰来制药有限公司
地址 日本东京
共同专利权人 P·T·卡尔贝药物公司
[72] 发明人 渡边正人 田中幸一 小宫正行
伦蒂阿亚脱莫德乔 R·M
[56] 参考文献
JP7000189 1995.1.6
审查员 陈晏晏

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 章鸣玉

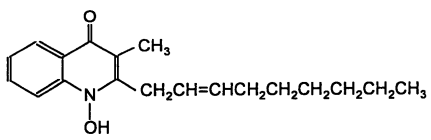
权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

抗幽门螺杆菌用医药组合物

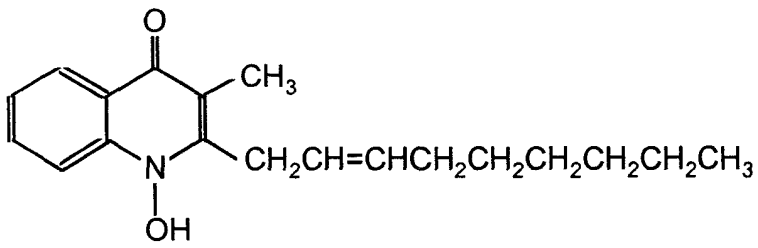
[57] 摘要

以下式(Ⅰ)表示的 1－羟基－3－甲基－喹啉酮衍生物或其制药学上允许的盐为有效组分的抗幽门螺杆菌用医药组合物。由于对幽门螺杆菌显示抗菌作用，所以上述化合物可有效地治疗或预防人体幽门螺杆菌感染以及动物与之相关的螺杆菌属细菌感染。此外，本发明的抗幽门螺杆菌用医药组合物能够有效地预防(包括防止复发)和治疗消化性溃疡(如胃及十二指肠溃疡等)、炎症(急性或慢性胃炎或十二指肠炎)、胃癌等上消化道疾病，MALT(与粘膜相关的淋巴组织)淋巴瘤或慢性心脏病等。



(I)

1. 下式(I)



(I)

表示的 1-羟基-3-甲基-喹啉酮衍生物或其制药学上允许的盐在抗幽门螺杆菌用药物制剂的制备上的应用。

2. 1-羟基-2-(2-反-壬烯基)-3-甲基-4(1H)-喹啉酮或其制药学上允许的盐在制备抗幽门螺杆菌的药物中的用途。

抗幽门螺杆菌用医药组合物

技术领域

本发明涉及医药品，特别是抗幽门螺杆菌用医药组合物。具体涉及对幽门螺杆菌感染引起的各种疾病的治疗及预防有效的抗幽门螺杆菌剂。

背景技术

幽门螺杆菌是 1983 年发现的病原性细菌，可引发消化性溃疡(如胃溃疡或十二指肠溃疡等)、炎症(如胃炎等)、胃癌等上消化道疾病， MALT(与粘膜相关的淋巴组织)淋巴瘤或慢性心脏病等。现在，对有关幽门螺杆菌感染症的治疗的研究正广泛进行，作为其治疗法，以除菌为目的的治疗法和以防止再次发作为目的的治疗法的报道如下所述。例如，铋、抗生素、质子泵抑制剂(PPI)或抗溃疡剂等单剂给药或组合前述药物等的多剂并用法(2 剂并用、 3 剂并用)(内科，特集， 78 卷 1 号(1996)，南江堂)。但是，上述治疗方法有时给药次数过多，需要常用量以上的用量，会出现因给药而引起腹泻、便秘等病症，产生耐药菌等诸多必须解决的问题。

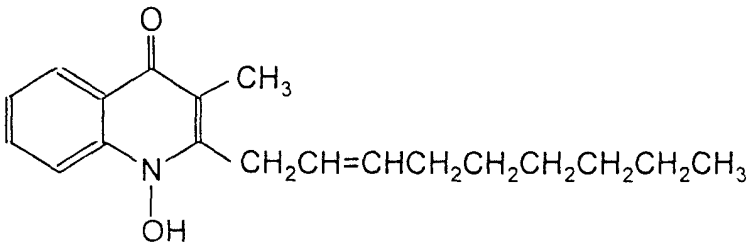
与本发明有关的抗幽门螺杆菌用医药组合物的有用物质在日本专利公开公报平 7-189 号中作为 YL-02729S 物质被公开，其用途是对耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌有特别的抗菌作用。该专利申请中未有任何暗示和报道表明 YL-02729S 物质对幽门螺杆菌具有抗菌活性。

发明的揭示

本发明者们对上述 YL-02729S 物质进行认真研究后发现，该物质具有优良的抗幽门螺杆菌活性，而且，该物质的选择性很高，对其他细菌无影响。

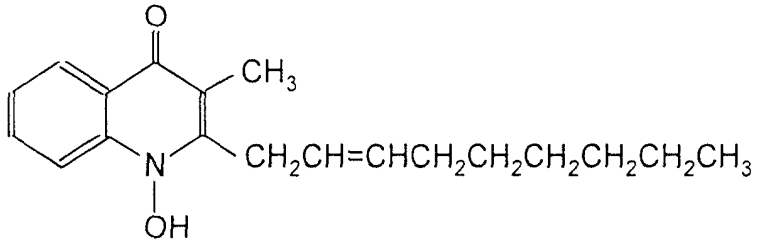
以下，对本发明进行详细说明。

本发明是以下式(I)



(I)

表示的 1-羟基-3-甲基-喹啉酮衍生物或其制药学上允许的盐为有效组分的抗幽门螺杆菌用医药组合物，较好的是以 1-羟基-2-(2-反-壬烯基)-3-甲基-4(1H)-喹啉酮或其制药学上允许的盐为有效组分的抗幽门螺杆菌用医药组合物。为了制备该抗幽门螺杆菌用药物制剂，使用了下式(I)

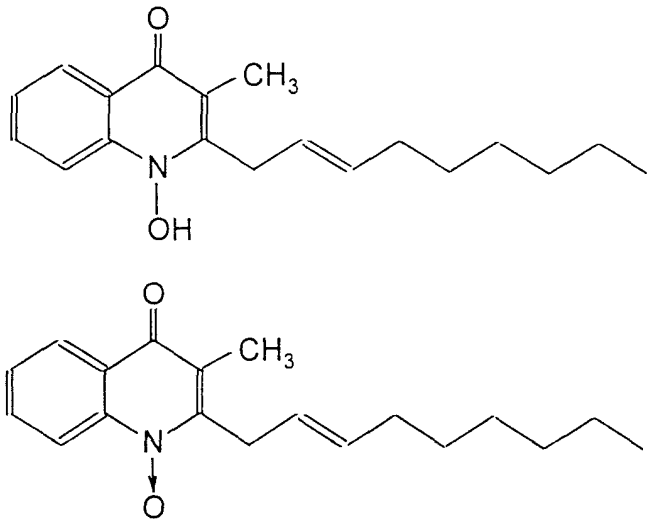


(I)

表示的 1-羟基-3-甲基-喹啉酮衍生物或其制药学上允许的盐。

此外，本发明还包括以式(I)表示的 1-羟基-3-甲基-喹啉酮衍生物或其制药学上允许的盐为有效组分的抗幽门螺杆菌用医药组合物在预防或治疗幽门螺杆菌感染上的应用；式(I)物质与其他药物制剂，较好是与抗生素、和酸有关的药物制剂、 H2 阻断剂同时或适时并用的方法；在防止幽门螺杆菌感染引起的疾病的再次发作上的应用。另外，通过常规方法获得的式(I)物质的前药也包括在本发明中。

由于本发明的抗幽门螺杆菌用医药组合物的有效组分(I)具有双键，所以，存在顺式体和反式体，还存在互变异构体，互变异构体的存在在日本专利公开公报平 7-189 号中有如下提示。



其制药学上的盐包括与无机酸或有机酸形成的酸加成盐，较好是制药学上允许的盐。这些盐具体包括与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸或磷酸等无机酸，

或与甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸或乙磺酸等有机酸，或与天冬氨酸或谷氨酸等酸性氨基酸形成的酸加成盐等。另外，本发明的有效组分的水合物或各种溶剂合物也包括在内。该有效组分有时具有多晶型，所有这些晶型都包括在内。

本发明的抗幽门螺杆菌用医药组合物的有效组分的具有代表性的制备方法是日本专利公开公报平 7-189 号揭示的制备方法。这种用发酵法获得上述有效组分的方法使用了属于节杆菌(Arthrobacter)属的细菌，如保藏在国立生命科学和人体技术研究所的保藏编号为 FERM BP-6323 号的节杆菌 sp.(Arthrobacter sp.)YL-02729S 菌株，较好的是对该菌株进行培养，然后通过常规方法对培养物进行分离精制的方法。

产业上利用的可能性

本发明对幽门螺杆菌显示抗菌作用，对治疗或预防人体由幽门螺杆菌以及动物由螺杆菌属相关细菌引起的感染十分有效。此外，本发明的抗幽门螺杆菌用医药组合物能够有效地预防(包括防止再次发作)和治疗消化性溃疡(如胃及十二指肠溃疡)、炎症(急性或慢性胃炎或十二指肠炎)、胃癌等上消化道疾病， MALT(与粘膜相关的淋巴组织)淋巴瘤或慢性心脏病等。

以下，对本发明的抗幽门螺杆菌用医药组合物的制剂法和给药方法进行详细说明。

以 1 种或 2 种以上上述式(I)表示的物质及其制药学上允许的盐为有效组分的医药组合物与常用于制剂的载体、赋形剂和其他添加剂结合可调制成片剂、散剂、细颗粒剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂、溶液剂、注射剂、栓剂、软膏、贴剂等，可经口或非经口给药。

本发明对人的临床给药量可根据患者的症状、体重、年龄和性别等作出适当决定。

通常成人 1 天经口服用 0.1 ~ 500mg、非经口服用 0.01 ~ 100mg，可 1 次也可分数次给药。给药量可根据各种条件发生变化，所以，有时给药量小于上述范围就足够了。此外，本发明的抗幽门螺杆菌用医药组合物可与其他药物，如后述的抗菌剂等组合使用，同时给药或在适当时间给药。

本发明的经口给药的固体组合物可以是片剂、散剂、颗粒剂等。这些固体组合物中混合了 1 种或 1 种以上的活性物质和至少 1 种惰性稀释剂，如乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、羟丙基纤维素、微晶纤维素、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、硅酸、铝

酸镁。根据常规方法，组合物中还可包含惰性稀释剂以外的添加剂，如硬脂酸镁等润滑剂、纤维素乙醇酸钙等崩解剂、乳糖等稳定剂、谷氨酸或天冬氨酸等增溶剂或助溶剂。根据需要，还可在片剂或丸剂外包裹蔗糖、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯等胃溶性或肠溶性薄膜。

经口给药的液体组合物包括药剂学上允许的乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂等。常用惰性稀释剂包括精制水和乙醇。该组合物中除惰性稀释剂之外还可包含增溶剂或助溶剂、湿润剂、悬浮剂等助剂，甜味剂，矫味剂，芳香剂和防腐剂。

非经口给药的注射剂包括无菌水性或非水性溶液剂、混悬剂和乳剂。水性溶液剂和混悬剂的稀释剂包括注射剂用蒸馏水及生理盐水。非水溶性溶液剂和混悬剂的稀释剂包括丙二醇、聚乙二醇、橄榄油等植物油、乙醇等醇类、吐温 80(商品名，聚氧化乙烯山梨糖醇酐高级脂肪酸酯)等。这些组合物中还包含等渗剂、防腐剂、湿润剂、乳化剂、分散剂、稳定剂(如乳糖)、增溶剂或助溶剂等添加剂。使上述组合物例如通过滤菌薄膜过滤，再与杀菌剂配合使用或对其进行照射就可达到灭菌目的。也可制备无菌固体组合物，在使用前用无菌水或无菌注射用溶剂进行溶解使用。

本发明化合物的溶解性较低时，还可进行增溶处理。增溶处理可采用适合于医药制剂的公知方法。例如，添加表面活性剂(聚氧乙烯硬化蓖麻油类、聚氧乙烯山梨糖醇酐高级脂肪酸酯类、聚氧乙烯聚氧丙二醇类、蔗糖脂肪酸酯类等)的方法；药物和增溶剂，如高分子(羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙二醇(PEG)等水溶性高分子，羧甲基乙基纤维素(CMEC)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)和甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚体(商品名 Eudragit L, S, Rohm & Haas 公司生产)等肠溶性高分子)形成固体分散体的方法。根据需要，还可采用形成可溶性盐的方法，以及使用如α-环糊精、β-环糊精、γ-环糊精、羟丙基-β-环糊精等羟烷基化环糊精、甲基化环糊精或二甲基-β-环糊精等环糊精类或糊精类等，使其形成包合物的方法等。增溶方法可根据目的药物的情况进行适当变化(《最新制剂技术及其应用》，内海勇等， Drug Journal157-159(1983)及《 Pharmacology Monograph No.1, 生物利用度》，永井恒司等， Soft Science 公司， 78-82 (1988))。其中，较好的是采用形成药物和增溶剂的固体分散体以改善溶解性的方法(日本专利公开公报昭 56-49314 号、 FR2460667 号)。

本发明的前述活性化合物可单独使用，也可与其他抗菌剂等组合使用(最好是 1 ~ 3 种)。

给药方式如前所述，可以与本发明的幽门螺杆菌用医药组合物同时，也可在适当时间并用。这些其他抗菌剂包括硝基咪唑类抗菌药(如替硝唑及甲硝唑)、四环素类药物(如四环素、米诺环素或多西环素等)、青霉素类药物(如阿莫西林、氨苄青霉素、酞氨西林、巴氨西林、仑氨西林、美洛西林和舒他西林等)、头孢菌素类药物(如头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢泊肟酯、头孢克肟、头孢地尼、头孢丁烯、头孢替安酯、头孢他美酯或头孢呋辛酯)、青霉烯类药物(如 faropenem 或 ritipenem acoxil 等)、大环内酯类药物(如红霉素、竹桃霉素、交沙霉素、麦迪霉素、罗他霉素、 clarithromycin 、罗红霉素或阿奇霉素等)、林可霉素类药物(如林可霉素或克林霉素等)、氨基糖苷类药物(如巴龙霉素)、喹诺酮类药物(如氧氟沙星、左氧氟沙星、诺氟沙星、依诺沙星、环丙沙星、洛美沙星、 tosufloxacin 、氟罗沙星、司氟沙星、 temafloxacin、 nadifloxacin、 grepafloxacin 或 pazufloxacin)及呋喃妥因。此外，用于治疗与酸有关的疾病的医药化合物(如酸泵抑制剂(奥美拉唑或兰索拉唑等)、 H2 阻断剂(如雷尼替丁、西米替丁或法莫替丁等))或具有幽门螺杆菌胃粘膜附着抑制作用的胃粘膜保护剂和前述活性化合物的组合也包括在本发明范围内。

实施发明的最佳形式

以下，对本发明进行更为详细的说明。当然，本发明并不仅限于此。

实施例 1

本发明物质的体外试验按照以下方法进行。

抗菌活性的测定

(1)含有抗菌物质的琼脂平板的制作

将需要进行评估的物质溶于 100 % 二甲亚砜(DMSO)，进行连续 2 倍稀释。然后，将该稀释液装入灭菌圆形培养皿中，接着，在其中加入灭菌后温度被保持在 50 ℃的 10ml Brucella 琼脂培养基(0.1%β-环糊精)，混合后凝固， DMSO 的最终浓度在 1 % 以下。

(2)接种材料的调制和结果判定

根据浊度，用 Brucella 肉汤调制使用 37 ℃的多气培养箱(N_2: 80%、 CO_2: 15%、 O_2: 5%)在 Brucella 琼脂培养基(含有 5 % 小牛血清)中培养了 3 天的幽门螺杆菌菌，如幽门螺杆菌 ATCC43504，使 1ml 肉汤中存在约 10^8 个菌。同样，用 Brucella 肉汤对本菌液稀释 100 倍，用微型接种器在含有药剂的琼脂表面接种约

5μl 菌液。将接种后的琼脂平板放置在上述多气培养箱中，于 37 ℃培养 3 天(72 小时)。观察培养结束后的琼脂平板，将未观察到增殖的最小药剂浓度记为 MIC 。其结果是，本发明的抗幽门螺杆菌用医药组合物的 MIC 为 0.025μg/ml 。

实施例 2

前述物质的体外试验按照以下方法进行。

抗菌活性的测定

含有抗菌物质的琼脂平板的制作

将需要进行评估的物质溶于 100 % 二甲亚砜(DMSO)，进行连续 2 倍稀释。然后，将该稀释液装入灭菌圆形培养皿中，接着，在其中加入灭菌后温度被保持在 50 ℃的 10ml Brucella 琼脂培养基(0.1%β-环糊精)，混合后使之凝固， DMSO 的最终浓度在 1 % 以下。

接种材料的调制和结果判定

在 37 ℃的多气培养箱(N_2: 80%、 CO_2: 15%、 O_2: 5%)中，对 Brucella 琼脂培养基(含有 5 % 小牛血清)中的幽门螺杆菌菌，如幽门螺杆菌 ATCC43504 进行 3 天培养，然后，根据浊度，用 Brucella 肉汤进行调制使 1ml 肉汤中存在约 10^8 个菌。同样，用 Brucella 肉汤对本菌液稀释 100 倍，用微型接种器在含有药剂的琼脂表面接种约 5μl 菌液。将接种后的琼脂平板放置在上述多气培养箱中，于 37 ℃培养 3 天(72 小时)。观察培养结束后的琼脂平板，将未观察到增殖的最小药剂浓度记为 MIC 。其结果是， 1-羟基-2-(2-反-壬烯基)-3-甲基-4(1H)-喹啉酮的 MIC 为 0.025μg/ml 。

实施例 3

兼性厌氧菌、需氧菌的体外试验按照以下方法进行。

含有抗菌物质的琼脂平板的制作

将需要进行评估的物质溶于 100 % 二甲亚砜(DMSO)，进行连续 2 倍稀释。然后，将该稀释液装入灭菌圆形培养皿中，接着，在其中加入灭菌后温度被保持在 50 ℃的 10ml Muller-Hinton 琼脂培养基，混合后使之凝固， DMSO 的最终浓度在 1 % 以下。

接种材料的调制和结果判定

在温度设定为 37 ℃的培养箱中，将 Muller-Hinton 肉汤中的菌液培养过夜，然后，用 Muller-Hinton 肉汤稀释调制使 1ml 肉汤中存在约 10^6 个菌。再用微型接

种器在含有药剂的琼脂培养基表面接种约 5μl 本菌液。将接种后的琼脂平板放置在 37 ℃的培养箱中培养 18 小时。观察培养结束后的琼脂平板，将未观察到增殖的最小药剂浓度记为 MIC 。

其结果是， 1-羟基-2-(2-反-壬烯基)-3-甲基-4(1H)-喹啉酮对金黄色葡萄球菌 FDA209P 、大肠杆菌 O-1 、绿脓杆菌 NCTC 10490 等具有代表性的兼性厌氧菌、需氧菌的 MIC 在 12.5μg/ml 以上。

实施例 4

厌氧菌的体外试验按照以下方法进行。

含有抗菌物质的琼脂平板的制作

将需要进行评估的物质溶于 100 % 二甲亚砜(DMSO)，进行连续 2 倍稀释。然后，将该稀释液装入灭菌圆形培养皿中，接着，在其中加入灭菌后温度被保持在 50 ℃的 10ml GAM 琼脂培养基，混合后使之凝固， DMSO 的最终浓度在 1 % 以下。

接种材料的调制和结果判定

在用 $N_2$80%、 $CO_2$10%、 $H_2$10%的混合气体进行过气体置换的厌氧菌培养装置中，于 37 ℃对 GAM 肉汤中的菌液培养过夜，然后，用同一 GAM 肉汤进行调制使 1ml 肉汤中存在约 10^6 个菌。再用微型接种器在含有药剂的琼脂培养基表面接种约 5μl 本菌液。将接种后的琼脂平板放置在上述 37 ℃的厌氧菌培养装置中培养 18 小时。观察培养结束后的琼脂平板，将未观察到增殖的最小药剂浓度记为 MIC 。

其结果是， 1-羟基-2-(2-反-壬烯基)-3-甲基-4(1H)-喹啉酮对双歧杆菌 CAYA21-1 、产生消化链球菌 CAYA12-2 、脆弱拟杆菌 GAI 5562 这样的兼性厌氧菌的 MIC 大于 25μg/ml 。

实施例 5

对幽门螺杆菌的体内抗菌活性的测定按照以下方法进行。

体内抗菌活性

用报告有稳定感染的长爪沙鼠进行感染实验(J. Gastroenterology31: supple IX, 24-28, 1996)。用探子(sound)在禁食过夜的长爪沙鼠(蒙古沙鼠(Mongolian gerbils), (MGS/Sea)，雄性， 4 周龄)的胃内接种在添加了 5 % 小牛血清的 Brucella 肉汤中培养过夜的幽门螺杆菌 ATCC43504 株的菌液。感染约 1 周后开始进行治疗，按

照常规方法使需要进行评估的药剂溶于溶剂中，以 10mg/kg、 1mg/kg 或 0.1ml/kg 的量经口给药， 1 天 2 次共 3 天。给药结束后的第 2 天取出胃，进行粉碎。对胃匀浆液进行连续 10 倍稀释，接种到改良的 Skirrow 培养基中，在微需氧的条件下或 10 % CO_2 的条件下，于 37 ℃ 培养 6 ~ 7 天。由生长的菌落数算出胃内菌数。其结果是，确认 1-羟基-2-(2-反-壬烯基)-3-甲基-4(1H)-喹啉酮可使胃内的存活菌数减少。