



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94118973.2

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/71

[43]公开日 1995 年 9 月 13 日

[22]申请日 94.11.28

[30]优先权

[32]93.11.30[33]DE[31]P4340774.9

[71]申请人 赫彻斯特股份公司

地址 联邦德国法兰克福

[72]发明人 G·里斯 G·希博特
U·海特曼

[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 黄泽雄

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 药用莫诺霉素及其衍生物、含莫诺霉素
或其衍生物的药剂

[57]摘要

莫诺霉素及其衍生物适于制成药剂，用于治疗胃
溃疡病和抗幽门螺旋菌。

权 利 要 求 书

1. 莫诺霉素和(或)其一个或多个衍生物的应用,用于制备成治疗胃溃疡和预防胃癌的药物。

2. 莫诺霉素和(或)其一个或多个衍生物的应用,用于制备成治疗幽门螺旋菌感染的药物。

3. 一种药剂,其特征是,除含有莫诺霉素和(或)其一个或多个衍生物外,还至少含有一种治疗胃溃疡药物或(和)一种抗生素。

4. 权利要求 3 的药剂的制备方法,其特征是,莫诺霉素和(或)其一个或多个衍生物与至少一种治疗胃溃疡的药物和(或)一种抗生物、并任选地与药用辅料和(或)载体制成适宜的剂型。

5. 权利要求 3 的药剂的应用,用于治疗胃溃疡和(或)预防胃癌。

6. 治疗胃溃疡的方法,其特征是,服用权利要求 3 的药剂。

说明书

药用莫诺霉素及其衍生物、 含莫诺霉素或其衍生物的药剂

本发明涉及药用的莫诺霉素及其衍生物，以及含有莫诺霉素或其衍生物的药剂。

本发明目的是基于寻找治疗胃溃疡和预防胃癌的有效药物。迄今用的这些适应症范围的药物例如是抗酸药，尤其是 H_2 受体阻断剂。

而且还已知，幽门螺旋菌感染常常引起胃病。人胃感染了致病的革兰氏阴性菌幽门螺旋菌会引起暂时的消化不良的痛苦。此外，幽门螺旋菌还是慢性活动型的 b 型胃炎的刺激物以及发生胃癌的重要危险因子。幽门螺旋菌引起胃部疾患的病理生理机制尚不清楚，但已知该微生物会产生一系列有潜在毒性的酶和化学物质（脲酶，氨，产生空泡的细胞毒素）。该菌之存在以及持续的抗原刺激很可能是胃粘膜长时间受损伤的病因。

完全根除幽门螺旋菌是治疗的目的。目前选择的治疗药物是三元组合物：铋盐、甲硝唑和阿莫西林或四环素。因而它们产生了一些

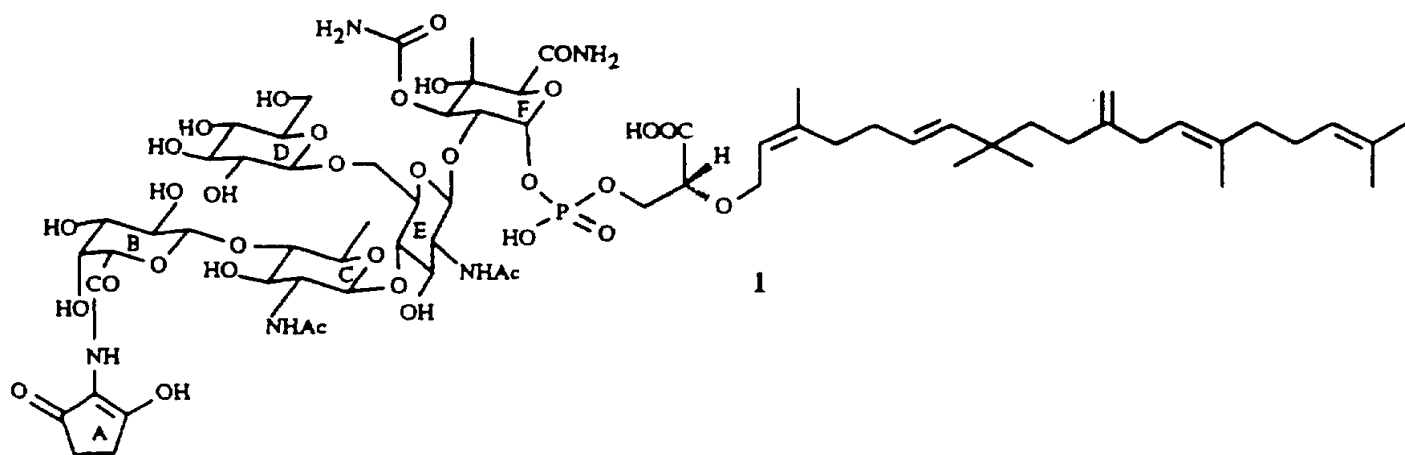
严重的副作用,包括有疲倦、口腔干燥、腹泻、恶心。此外,患者在治疗时必须戒酒。好的效果其根除率也只达到大约 90%(A. T. R. Axon, 1993, *J. Antimicrob. Chemother.* 32, *Suppl. A.* 61—68)。

现在令人意外地发现,莫诺霉素对迄今发现的所有幽门螺旋菌株都有卓越的作用。尤其意外的是,莫诺霉素已知对革兰氏阳性微生物几乎无例外地都有效(Welzel 等: 1983, *Tetrahedron Vol.* 39, *No.* 9, 1583—1591)。

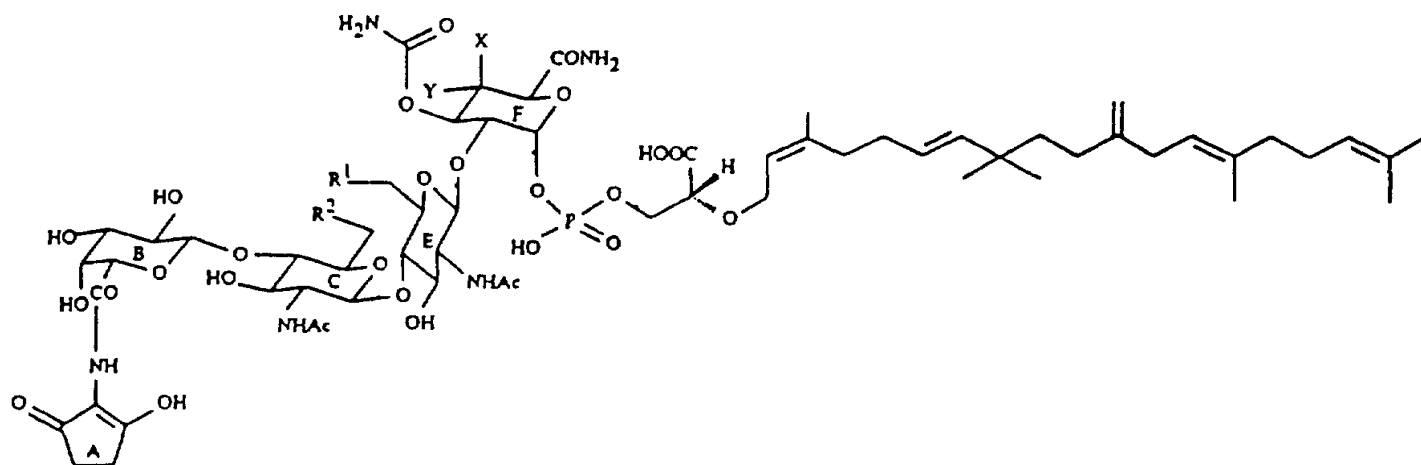
因此,本发明涉及 莫诺霉素和(或)其一个或多个衍生物作为制备治疗胃溃疡和预防胃癌的药物的应用,以及莫诺霉素和(或)其一个或多个衍生物作为制备用来治疗幽门螺旋菌感染的药物的应用。

莫诺霉素及其许多衍生物很早就是已知的(参见德国专利 DE—OS3704659, 欧洲专利 0355679, G. Huber 于“Antibiotics”F. Hahn 编. Springer 出版社, 柏林 1979, Vol. 1V, 135 页; Welzel 等于 *Tetrahedron*, 见前)。莫诺霉素例如莫诺霉素 A 优选用微生物发酵法和下述纯化法处理而得到。

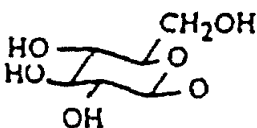
本发明中莫诺霉素的含义可认为是莫诺霉素成分的复合物(例如由微生物所生成的),也可认为是单一成分。这就是说,莫诺霉素可以一种成份或以不同组成的多种组分给药。优选的是以纯的有效单一成分、尤其是莫诺霉素 A 给药。莫诺霉素 A 的结构式如下:

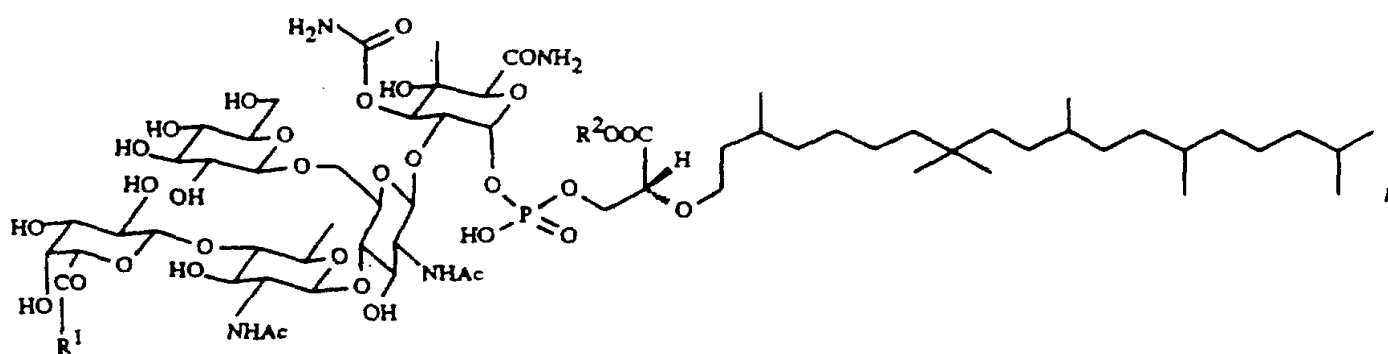


产生莫诺霉素 A 的微生物例如是 *bambergensis* 链霉菌、加纳链霉菌、*ederensis* 霉菌和 *geysirensis* 霉菌。尤其优选的是 *bambergensis* 霉菌(关于该菌,见前述的 *Huber*)。关于“莫诺霉素的衍生物”可理解为人工合成的莫诺霉素的衍生物。尤其适宜的莫诺霉素组分或莫诺霉素衍生物是如下结构的化合物:

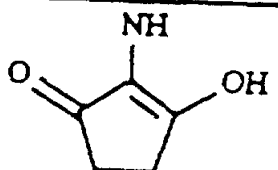


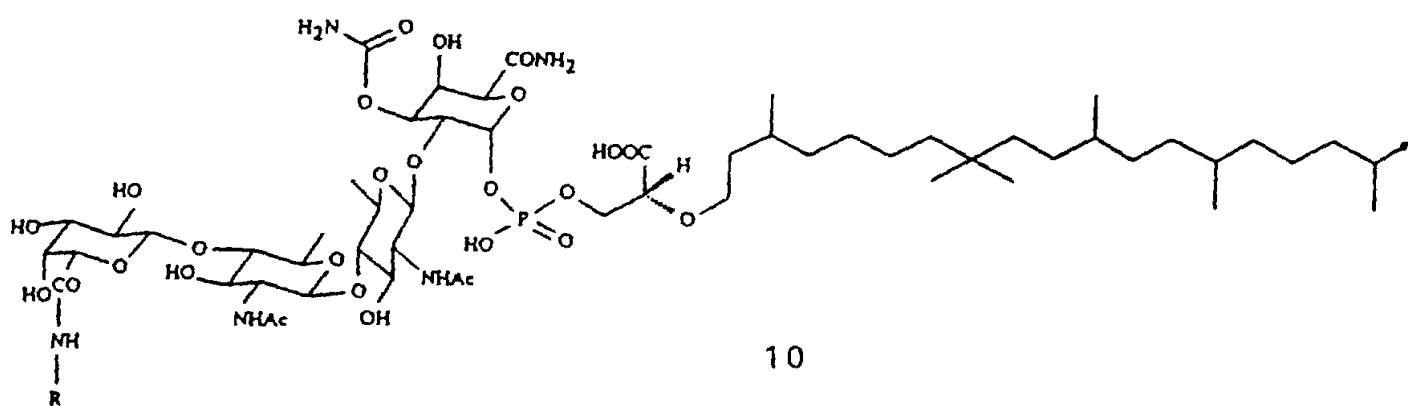
式中各取代基的含义如下：

	X	Y	R ¹	R ²
2	CH ₃	OH		H
3	CH ₃	OH	H	H
4	CH ₃	OH	OH	H
5	CH ₃	OH	OH	OH
6	OH	H	H	H

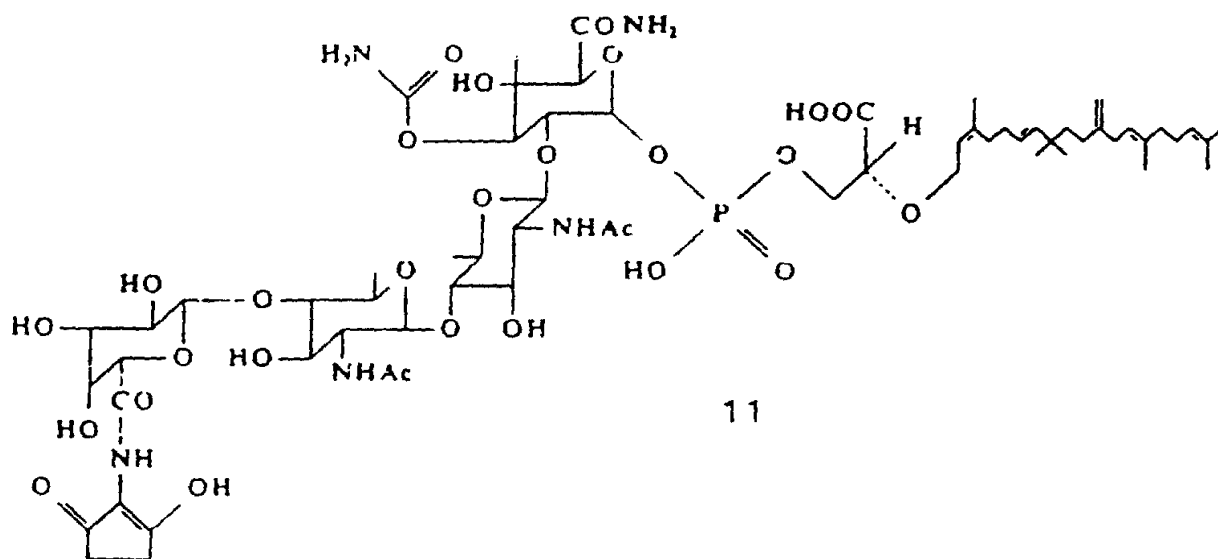
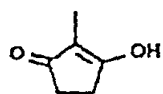


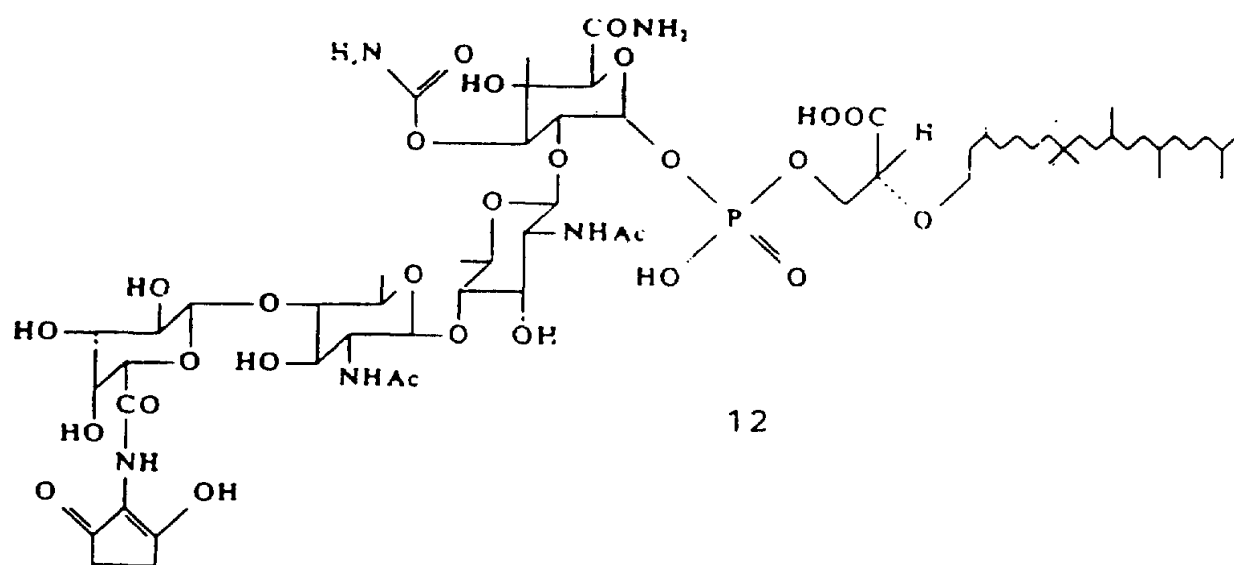
式中，R₁ 和 R₂ 的含义如下：

	R ¹	R ²
7		H
8	NH ₂	H
9	NH ₂	CH ₃

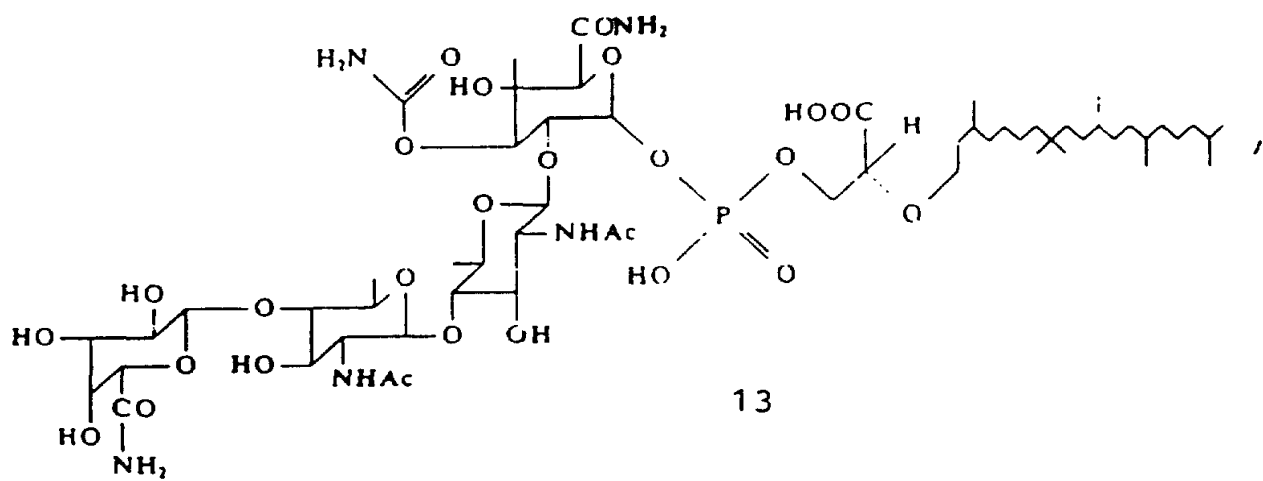


式中 R 为氢或是

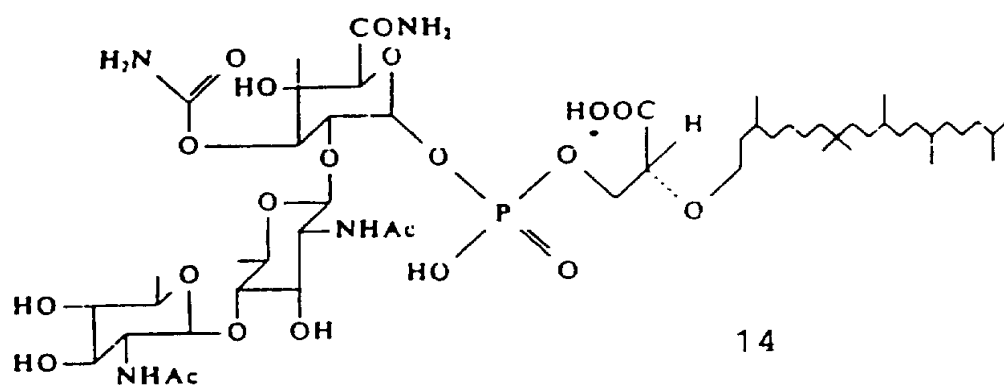




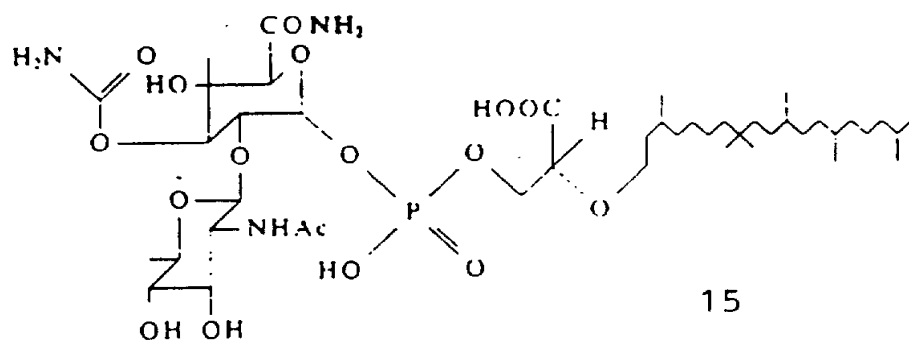
12



13



14



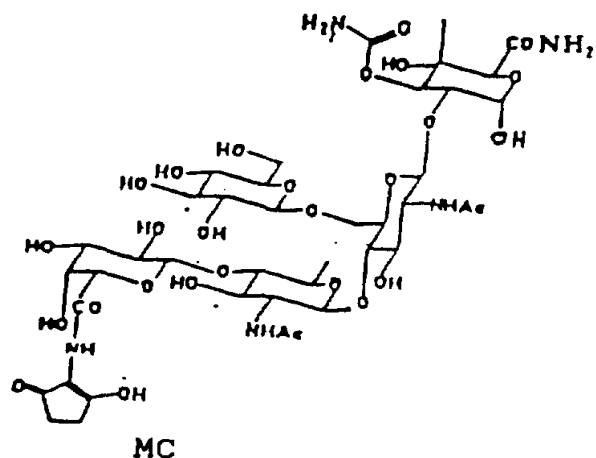
15

化合物 11—15 是莫诺霉素 C₃ 的降解产物。本发明的化合物 2、4、5 和 6 按同样方式有类似的降解产物。

此外,本发明尤其适宜的是这些化合物的混合物。

这些化合物的制法如 *G. Huber* 于前述中所叙述, *DE-OS 3704659, Tetrahedron Vol. 49, No. 35, 7667—7678, 1993*, 以及 *P. Welzel* 于“*Antibiotics and Antiviral Compounds*”, *VCH Weinheim, 1993*。

此外,莫诺霉素的进一步降解产物也适于本发明的用途,如上述文献中所述的降解产物或是下式所示的降解产物。



其制备方法叙述于 *EP 0355679*。

莫诺霉素用于常规治疗幽门螺旋菌感染时有一系列优点:

该抗生素不被吸收,几乎不变地被排泄出。

莫诺霉素迄今不用作人药,没有与其它菌株的交叉耐药问题。

莫诺霉素完全无毒,因而可大剂量应用。

莫诺霉素能够穿越胃粘膜,能够特异地达到感染菌所停留的部位。

莫诺霉素没有可引起过敏的抗原和半抗原性。

用莫诺霉素治疗的另一个优点是,它或它的衍生物可与其它活性物质、助剂和(或)载体合用给药。

用于治疗时加入的适宜的有效成分例如有:抗酸药,如碳酸氢钠、氢氧化铝、氢氧化镁、三硅酸镁、水合硅酸铝镁、氢氧化铝—钠—碳酸盐、碳酸镁、碳酸钙或水滑石。

另一些适宜加入的有效物质选自 H_2 受体阻断剂,如法莫替丁、尼扎替丁、醋酸罗沙替丁、雷尼替丁或西米替丁。其它适宜加入的有效物质是毒蕈碱受体阻断剂,如普鲁苯辛、哌仑西平或其它抗溃疡药如奥美拉唑、兰索拉唑、米索前列醇或铋制剂如硝酸铋、碳酸铋、水杨酸铋或枸橼酸铋。适于加到本发明治疗剂的其它有效物质有抗生素,例如四环素、甲硝唑、羟氨苄青霉素、尼辛、克拉罗霉素、亚胺培南或丁胺卡那霉素。上面所述加入的有效物质大都可以买到和按已知方法制取(参见 *Rote Liste* 1993, *Editio Cantor, Aulendorf, Württ*, *Merck Index* 11 版, *Merck & Co., Rahway, N. J.*, 1989)。

用莫诺霉素时与上述加入的有效物质的混合物进行治疗,也是

有意义的。

特别优选的是给莫诺霉素时与羟氨苄青霉素和(或)甲硝唑、四环素、奥美拉唑、雷尼替丁和(或)铋盐合用。

服用上述组合物制剂的组分时，可以以某种剂型或是按时间顺序给药。

本发明药物的格林制剂可按标准的技术方法制成例如溶液、悬浮液、胶囊剂、片剂、丸剂等等。

含有有效物质的药物制剂可以是适于口服的剂型，例如片剂、锭剂、棒糖剂、水性悬浮液或溶液、可分散性粉剂或颗粒剂，乳剂、硬或软胶囊剂、糖浆或甘香酒剂。固定组成的口服制剂可以按照各个有关的技术标准的方法制成药物剂型，这些剂型可以含有选自以下的一种或多种物质：矫味剂、香料、色素和防腐剂，以获得优良的药物制剂。

用于口服的片剂中含有有效物质和无毒的药用载体。这些载体例如有稀释剂(如氯化钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠)、颗粒剂或分散剂(如淀粉、明胶或阿拉伯胶)和润滑剂(如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉)。片剂可不包衣或按常规技术包衣，以延缓在胃中的溶解和吸收，从而在较长时间内维持作用。例如可加入长效物质如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。

口服制剂也可用硬胶囊剂，将有效物质与惰性固体稀释剂混合，如磷酸钙或高岭土，或是软明胶胶囊，将有效物质与水或油状介质

混合,例如花生油、液体石蜡或橄榄油。

根据患者的年龄和需要以及疼痛和证状,本发明化合物的治疗剂量显然可以改变。与载体物质合并的有效物质量根据宿主和用药方式可加以变动,以制成某特定的剂型。例如人口服某一剂型优选为 5mg—5g 有效物质,药物中含有一定量的载体物质,为总量的 5—95%。显然每个患者所用的特定剂量取决于多种因素:所服特定化合物的药效、患者年龄、体重、健康状况、性别、营养状况、用药时间、给药途径、排泄速度、与其它药物的相互作用以及疾病的严重程度。

下面所述的实施例对本发明作进一步说明:

实施例 1

为了快速测定莫诺霉素的活性,将一定量莫诺霉素的水溶液滴到滤板上,干后,将滤板置于琼脂营养板上,后者已接种了幽门螺旋菌,自临床上分离出各种幽门螺旋菌,于液体营养培养基中培养。该营养介质是由 Müller—Hinton 肉汤组成,其中加入 4%胎牛血清, 10mg/l 万古霉素和 500mg/l 阿替二酮(后二者为了减少污染)。接种的营养介质于特定的气体条件(*Anaerobic*)下 37℃搅拌 2 日。100μl 细菌悬浮液平铺在琼脂营养板的表面上。该琼脂营养物由含 5%绵羊的哥伦比亚琼脂构成,其中加入 10mg/l 万古霉素和 500mg/l 阿替二酮。在如同液体培养相同的气体条件下,将含有莫诺霉素的滤板置于琼脂营养板上,4℃温育 1 小时后,37℃温育 4 日。

有代表性的滤板上含莫诺霉素分别为 25、12.5、6.25、3.12 μg 。

温育后,测定围绕滤板的无菌抑菌圈,滤板的直径均为 6mm。

若用莫诺霉素 A 和菌株为幽门螺旋菌 P22,得到如下结果:

[莫诺霉素 A]	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.19
抑菌圈(mm)	34	32	30	28	23	20	16	11

实施例 2

按照实施例 1 所述的方法,只是在滴入莫诺霉素溶液前,加入市售的安达吉德(例如适当剂量的 *Maalox*[®]70),在用莫诺霉素 A 和幽门螺旋菌 P22 测定的结果如下:

[莫诺霉素 A]	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.19
抑菌圈(mm)	34	32	25	25	25	25	24	23

结果提示,由于在所用的安达吉德浓度范围内,莫诺霉素 A 的效果增强了。若用其它幽门螺旋菌株,可得到类似的作用曲线。

实施例 3

测定莫诺霉素 A 的最低抑菌浓度

为测定莫诺霉素 A 在体外对各种幽门螺旋菌株的最低抑菌浓度,应用本领域技术人员所已知的琼脂稀释试验。为此,不同的幽门螺旋菌株于液体培养基中如实施例 1 所述的温育。将不同程度稀释的莫诺霉素 A 置入琼脂板上,从而有不同浓度的本抗生素(有代表性的为 100、50、25、12.5 $\mu\text{g}/\text{l}$),用多点接种器在每一板上接种不同浓

度的同一幽门螺旋菌株,并按实施例1 温育。在某一浓度点上不再有细菌生长时,即为该菌株的最低抑菌浓度(*MHK* 值)。例如用幽门螺旋菌株 *P9*、*P19* 和 *M84*,*MHK* 值为 0.19—0.09 $\mu\text{g/ml}$ 。