

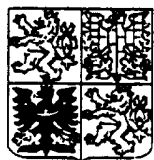
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

280 181

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **587-91**

(22) Přihlášeno: 06. 03. 91

(30) Právo přednosti:
07. 03. 90 YU 90/455

(40) Zveřejněno: 15. 10. 91

(47) Uděleno: 21. 09. 95

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 15. 11. 95

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 H 17/00

C 07 H 17/08

A 61 K 31/70

(73) Majitel patentu:

PLIVA, farmaceutska, kemijska,
prehrambena i kozmetička industrija
dioničko društvo, Zagreb, HR;

(72) Původce vynálezu:

Djokic Slobodan, Zagreb, HR;
Vajtner Zlatko, Zagreb, HR;
Krnjevic Hrvoje, Zagreb, HR;
Lopotar Nevenka, Zagreb, HR;
Kolačny-Babic Lidija, Zagreb, HR;

reagovat s komplexními kovovými solemi nebo jejich gely v alkoholu jako je methanol nebo ethanol, ve hmotnostním poměru složek 1 : 1 až 1 : 4 a výsledný produkt se izoluje odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku na suchý zbytek. Uvedené komplexy a cheláty azithromycinu mají použití k přípravě farmaceutických prostředků s protivředovým účinkem.

(54) Název vynálezu:

Komplexy a cheláty azithromycinu s kovy, způsob jejich přípravy, jejich použití k přípravě farmaceutických prostředků s protivředovým účinkem a farmaceutické prostředky je obsahující

(57) Anotace:

Komplexy a cheláty azithromycinu, s kovy M, kde M znamená Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} , Rh^{3+} , La^{3+} a nebo Bi^{3+} ionty, v molárním poměru 2 : 1, nebo s komplexními kovovými solemi S, kde S znamená aluminiumhydroxid - magnesiumkarbonát, komplex sacharosy s oktakis(hydrogensulfátem) hlinitým nebo subsalicylan vizmutitý, v hmotnostním poměru 1 : 1 až 1 : 4, přičemž cheláty jsou ve formě gelů. Způsob přípravy komplexů azithromycinu s kovy a chelátů azithromycinu s komplexními kovovými solemi, přičemž cheláty jsou ve formě gelů, spočívá v tom, že se azithromycin ve formě volné báze nebo hydrochloridu nechá reagovat se solemi kovů, jako jsou chloridy, v molárním poměru 2 : 1 při teplotě místnosti v alkoholovém roztoku nebo ve směsi alkohol - voda za udržování konstantního pH v rozsahu 8,1 až 11,0, potom se produkt odfiltruje nebo se azithromycin nechá

Komplexy a cheláty azithromycinu s kovy, způsob jejich přípravy, jejich použití k přípravě farmaceutických prostředků s protivředovým účinkem a farmaceutické prostředky je obsahující

Oblast techniky

Vynález se týká komplexů a chelátů azithromycinu s dvojmocnými a trojmocnými kovy, způsob jejich přípravy, jejich použití k přípravě farmaceutických prostředků s protivředovým účinkem, jakož i farmaceutických prostředků je obsahujících k léčení vředové choroby žaludku.

Dosavadní stav techniky

Je známo, že některé organické sloučeniny tvoří kovové komplexy a cheláty, čímž se mění jejich fyzikálně chemické vlastnosti (rozpuštěnost, stálost, teplota tání atd.) a farmakokinetika a farmakodynamika v biologicky aktivních sloučeninách.

Byl popsán (BE patent 892 357) vznik Co^{2+} komplexů makrolidových antibiotik, zvláště erythromycinu, výchozí látky pro získávání N-methyl-11-aza-10-deoxy-10-dihydroerythromycinu A (obecně používaný název azithromycin, chráněné obchodní označení Sumamed^R, výrobce PLIVA, Záhřeb, Jugoslávie). V J. Pharm. Pharmac. 18 (1966) 727 se tvrdí, že s jinými dvojmocnými kovovými kationty (Cu^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ni^{2+} a Zn^{2+}) se žádné komplexy netvoří. Naopak proti tomu bylo zjištěno, že azithromycin tvoří komplexy s dvojmocnými kovy za vzniku produktů s vysokou antibiotickou aktivitou (HU patent 198 507).

Ekvivalentní HU patentu 198 507 je EP 0 259 789. V obou případech se jedná o patenty udělené přihlašovatelovi PLIVA. Oba patenty chrání komplexy azithromycinu s dvojmocnými kovy, jako je Cu, Zn, Co, Ni a Ca, v poměru 2:1, způsob jejich přípravy a jejich použití ve formě farmaceutických přípravků s antibiotickým účinkem. Není zde však uveden komplex azithromycinu s Mg jakožto dvojmocným kovem.

Je známo, že mezi jiným se Al-Mg gel aplikuje jako antacidum (přípravek proti překyselení žaludku) při léčbě duodenálních nebo žaludečních vředů, který poskytuje úlevu při žaludeční nevolnosti a udržuje hodnotu pH žaludečních šťáv mezi 4,5 a 5,5. Pro stejný účel se také používala některá antibiotika, aby se odstranily mikroorganismy *Helicobacter pylori* a *Campylobacter jejuni*, které jsou údajně jedním z faktorů způsobujících vývoj a recidivu duodenálních nebo žaludečních vředů. Usuzovalo se, že *Helicobacter pylori* obývá sliznatou část žaludeční sliznice. Tím se často vysvětlovalo neúspěšné hubení mikroorganismů a výsledná recidiva v případech, kdy se po delší dobu aplikují zvýšené dávky při léčbě různými antibiotiky. Také azithromycin není výjimkou.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou komplexy a cheláty azithromycinu s kovy M, kde M značí Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} , Rh^{3+} , La^{3+} a Bi^{3+} ionty,

v molárním poměru 2:1 nebo s komplexními kovovými solemi S, kde S značí aluminiumhydroxid-magnesiumkarbonát, komplex sacharozy s oktakis (hydrogensulfátem) hlinitým (technologické označení "sukralfát") nebo subsalicylan vizmutitý, v hmotnostním poměru 1:1 až 1:4, přičemž cheláty jsou ve formě gelů.

Jedním předmětem vynálezu je komplex azithromycinu s Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} , Rh^{3+} , La^{3+} nebo Bi^{3+} .

Jiným předmětem vynálezu je chelát azithromycinu s aluminium-magnesiumkarbonátem ve formě gelu v hmotnostním poměru 1:1, 1:2 nebo 1:4.

Dalším předmětem vynálezu je chelát azithromycinu s komplexem sacharozy s oktakis (hydrogensulfátem) hlinitým, ve formě gelu v hmotnostním poměru 1:1.

Dalším předmětem vynálezu je chelát azithromycinu se subsalicyanem vizmutitým ve formě gelu v hmotnostním poměru 1:1.

Podstata přípravy komplexů azithromycinu s kovy M, kde M značí Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} , Rh^{3+} , La^{3+} anebo Bi^{3+} ionty, a chelátů azithromycinu s komplexními kovovými solemi S, kde S značí aluminiumhydroxid-magnesiumkarbonát, komplex sacharozy s oktakis (hydrogensulfátem) hlinitým a subsalicylan vizmutitým, přičemž cheláty jsou ve formě gelů, způsobem podle vynálezu je v tom, že se azithromycin ve formě volné báze nebo hydrochloridu nechá reagovat se solemi kovů M, kde M má shora uvedený význam, jako jsou chloridy, v molárním poměru 2:1 při teplotě místnosti v alkoholovém roztoku nebo ve směsi alkohol-voda za udržování konstantního pH v rozsahu 8,0 až 11,0, potom se produkt izoluje filtrací. Nebo se azithromycin nechá reagovat s komplexními kovovými solemi S, kde S má shora uvedený význam, nebo jejich gely v alkoholu, jako je methanol nebo ethanol, ve hmotnostním poměru složek 1:1 až 1:4 a výsledný produkt se izoluje odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku na suchý zbytek.

Předmětem vynálezu je také použití komplexů a chelátů azithromycinu se shora uvedenými kovy nebo s komplexními kovovými solemi k přípravě farmaceutických prostředků s protivředovým účinkem.

Předmětem vynálezu jsou také farmaceutické prostředky s protivředovým účinkem, které obsahují farmaceuticky účinné množství komplexu a chelátu azithromycinu se shora uvedenými kovy nebo se shora uvedenými komplexními kovovými solemi, pro použití při léčení žaludečních a dvanáctníkových vředů. Účinná látka je v těchto prostředcích ve spojení s vhodnými nosiči nebo ředidly. Produkt se upravuje známými postupy na tablety nebo granule nebo vodné suspenze.

Bylo zjištěno, že cheláty azithromycinu s hliníkem a hořčíkem v poměru 1:1 až 1:4 ve formě gelů i s jinými gely, které se aplikují jako antacida, zadržují se po dobu 24 hodin ve sliznaté oblasti žaludku krysy v 1,5 až 60násobných koncentracích (viz tabulku 1 a 2), které převyšují minimální inhibiční a baktericidní koncentrace pro *Helicobacter pylori* a *Campylobacter jejuni*. Proto

jsou zmíněné preparáty vhodnější pro léčbu takových žaludečních nemocí, jako jsou žaludeční a duodenální vředy, než původní azithromycin. Dále bylo toxikologickým výzkumem prokázáno, že farmaceutické prostředky nemění toxicitu aktivní složky.

Tabulka 1

Koncentrace azithromycinu v žaludeční sliznici krysy při jednom podání léku po 60 mg/krysu p.o.

- azithromycin Al-Mg gel 1:1
 - azithromycin komplex sacharosy s oktakis (hydrogensulfátem) hlinitým gel 1:1
 - azithromycin Bi-subsalicylan gel 1:1
- v porovnání s azithromycinem (30 mg/krysu p.o.)

Čas	Azithromycin Al-Mg gel Al-Mg gel	Azithromycin komplex sacharosy s oktatis (hydrogensulfátem) hlinitým	Azithromycin Bi-subsalicylan	Azithromycin
h	μg/g tkáň	μg/g tkáň	μg/g tkáň	μg/g tkáň
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	$\bar{X} = 7,9 \pm 2,88$	$\bar{X} = 36,6 \pm 7,53$	$\bar{X} = 21,1 \pm 3,90$	$\bar{X} = 0$

Tabulka 2

Koncentrace azithromycinu v duodenální sliznici krysy při jednom podání léku po 60 mg/krysu p.o.

- azithromycin Al-Mg gel 1:1
 - azithromycin komplex sacharosy s oktavis (hydrogensulfátem) hlinitým gel 1:1
 - azithromycin Bi-subsalicylan gel 1:1
- v porovnání s azithromycinem (30 mg/krysu p.o.)

Čas	Azithromycin Al-Mg gel $\mu\text{g}/\text{tkáňe}$	Azithromycin komplex sacharosy s oktakis (hydrogensulfátem) hlinitým $\mu\text{g}/\text{g tkáňe}$	Azithromycin Bi-subsalicylan $\mu\text{g}/\text{g tkáňe}$	Azithromycin $\mu\text{g}/\text{g tkáňe}$
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	$\bar{X} = 7,6 \pm 1,07$	$\bar{X} = 35,6 \pm 18,87$	$\bar{X} = 42,4 \pm 11,25$	$\bar{X} = 0$

Vynález je ilustrován následujícími příklady:

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

V 50 ml (0,02 molu) roztoku azithromycinu v 95% ethanolu se rozpustí 0,067 g AlCl_3 (0,01M roztok vzhledem k Al^{3+}) a pH se upraví na hodnotu 8,6 pomocí 0,1N-NaOH a potom se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti v proudě dusíku. Po přidání 30 ml vody se reakční směs odpaří za sníženého tlaku asi na poloviční objem, potom se míchá dvě hodiny a pH se udržuje konstantní na hodnotě 8,9 pomocí 0,1N-NaOH. Bílá sraženina se odsaje, promyje třikrát 10 ml vody a suší; výtěžek je 0,68 g produktu (89,0 %), teplota tání (t.t.) 125 až 128 °C.

Analýza: Al (metodou absorpční atomové spektrometrie):

vypočteno: 1,77 %

nalezeno: 1,73 %

Aktivita: 852 E/mg *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Příklad 2

Podle postupu popsaného v příkladu 1 se proces provádí stejně, jen s výjimkou, že místo AlCl_3 se přidává 0,136 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ a že se hodnota pH udržuje na 9,0 a získá se světlešedý produkt (92,5 %), t.t. 130 až 133 °C.

Analýza: Fe (metodou absorpční atomové spektrometrie):

vypočteno: 3,57

nalezeno: 3,71

Aktivita: 840 E/mg *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Příklad 3

0,750 g azithromycinu se vloží do baňky o objemu 100 ml a rozpustí se v 50 ml vody za přídavku 1N HCl (pH přibližně 6,0). Dále se přidá 0,136 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, míchá se a postupně se upravuje pH na hodnotu 8,9 pomocí 0,1N NaOH. Reakční směs se míchá po dobu dvě hodiny při konstantní hodnotě pH, potom se světlešedý produkt odsaje, promyje třikrát 10 ml vody a suší. Získá se 0,70 g produktu (89,9 %). Analýza produktu je stejná jako v příkladu 2.

Příklad 4

Podle postupu popsaného v příkladu 1 se proces provádí stejně, pouze s výjimkou, že místo AlCl_3 se přidává 0,132 g $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ a získá se 0,67 g světlešedého produktu (83,6 %); t. t. 120 až 123 °C.

Analýza: Rh (polarografickou metodou; 1M-pyridin - 1M-KCl):

$E_{1/2} = -0,40$ V; SCE (nasycená kalomelová elektroda)

vypočteno: 6,42 %

nalezeno: 6,15 %

Aktivita: 834 E/mg *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Příklad 5

Podle postupu popsaného v příkladu 1 se proces provádí stejně, pouze s výjimkou, že místo AlCl_3 se přidává 0,186 g $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ a pH se udržuje na hodnotě 9,2, získá se 0,66 g bílého produktu (80,5 %); t.t. 118 až 122 °C.

Analýza: La (metodou absorpční atomové spektrometrie):

vypočteno: 8,47 %

nalezeno: 8,10 %

Aktivita: 830 E/mg *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Příklad 6

Podle postupu popsaného v příkladu 1 se proces provádí stejně, pouze s výjimkou, že místo AlCl_3 se přidává 0,158 g BiCl_3 , získá se 0,70 g produktu (82,0 %).

Analýza: Bi (metodou absorpční atomové spektrometrie):

vypočteno: 12,25 %

nalezeno: 12,00 %

Aktivita: 812 E/mg *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Příklad 7

Podle postupu popsaného v příkladu 3 se proces provádí stejně, pouze s výjimkou, že místo FeCl_3 se přidává 0,102 g $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ a pH se udržuje na hodnotě 8,6, získá se 0,55 g (75,0 %) bílého produktu.

Analýza: Mg (metodou absorpční atomové spektrometrie):

vypočteno: 1,22 %

nalezeno: 1,54 %

Aktivita: 850 E/mg *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Příklad 8

5,0 g azithromycinu se vloží do baňky o objemu 100 ml a rozpustí se v 50 ml methanolu. Po přidání 5,0 g gelu hydroxidu hlinitého-uhličitanu hořečnatého se míchá po dobu dvě hodiny v proudu dusíku. Suspenze se odpaří do sucha za sníženého tlaku a získaný produkt (9,5 g) byl sušen na vzduchu.

Aktivita: 430 E/mg *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Příklad 9

Podle postupu popsaného v příkladu 8 se proces provádí stejně, pouze místo 5,0 g gelu hydroxidu hlinitého-uhličitanu hořečnatého se přidává 10,0 g tohoto gelu a také se použije 100 ml 95 % ethanolu místo methanolu a získá se 14,3 g produktu.

Aktivita: 295 E/mg *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Příklad 10

Podle postupu popsaného v příkladu 8 se proces provádí stejně, pouze místo 5,0 g gelu hydroxidu hlinitého-uhličitanu hořečnatého se jej přidává 20,0 g a získá se 23,5 g produktu.

Aktivita: 160 E/mg *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Příklad 11

Podle postupu popsaného v příkladu 8 se proces provádí stejně, pouze místo gelu hydroxidu hlinitého-uhličitanu hořečnatého se přidá 5,0 g komplexu sacharozy s oktakis (hydrogensulfátem) hlinitým. Získá se 9,5 g produktu.

Aktivita: 435 E/mg *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Příklad 12

Postupuje se podle příkladu 8, s tím rozdílem, že se místo gelu hydroxidu hlinitého-uhličitanu hořečnatého přidá 5,0 g sub-salicylanu vizmutitého. Získá se 9,3 g produktu.

Aktivita: 420 E/mg *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Průmyslová využitelnost

Komplexy s cheláty azithromycinu s hořčíkem a uvedenými trojmocnými kovy, popsané a připravené podle tohoto vynálezu, jsou využitelné k získávání farmaceutických prostředků k léčení žaludečních a duodenálních vředů.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Komplexy a cheláty azithromycinu s kovy M, kde M znamená Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} , Rh^{3+} , La^{3+} nebo Bi^{3+} ionty, v molárním poměru 2:1, nebo s komplexními kovovými solemi S, kde S znamená aluminiumhydroxid-magnesiumkarbonát, komplex sacharosy s okta-kis (hydrogensulfátem) hlinitým nebo subsalicylan vizmutitý, ve hmotnostním poměru 1:1 až 1:4, přičemž cheláty jsou ve formě gelů.
2. Komplex azithromycinu s Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} , Rh^{3+} , La^{3+} a Bi^{3+} podle nároku 1.
3. Chelát azithromycinu s aluminiumhydroxid-magnesiumkarbonátem ve formě gelu ve hmotnostním poměru 1:1, 1:2 nebo 1:4, podle nároku 1.
4. Chelát azithromycinu s komplexem sacharosy s okta-kis (hydrogensulfátem) hlinitým ve formě gelu ve hmotnostním poměru 1:1, podle nároku 1.
5. Chelát azithromycinu se subsalicylanem vizmutitým ve formě gelu v hmotnostním poměru 1:1 podle nároku 1.
6. Způsob přípravy komplexů azithromycinu s kovy M, kde M znamená Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} , Rh^{3+} , La^{3+} nebo Bi^{3+} ionty, a chelátů azithromycinu s komplexními kovovými solemi S, kde S znamená aluminiumhydroxid-magnesiumkarbonát, komplex sacharosy s okta-kis (hydrogensulfátem) hlinitým a subsalicylan vizmutitý, přičemž cheláty jsou ve formě gelů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se azithromycin ve formě volné báze nebo hydrochloridu nechá reagovat se solemi kovů M, kde M má shora uvedený význam, jako jsou chloridy, v molárním poměru 2:1 při teplotě místnosti v alkoholovém roztoku nebo ve směsi alkohol-voda za udržování konstantního pH v rozsahu 8,0 až 11,0, potom se produkt izoluje filtrací nebo se azithromycin nechá reagovat s komplexními kovovými solemi S, kde S má shora uvedený význam nebo jejich gely v alkoholu, jako je methanol nebo ethanol, ve hmotnostním poměru složek 1:1 až 1:4 a výsledný produkt se izoluje odpařením rozpouštědla na suchý zbytek za sníženého tlaku.

7. Použití komplexů a chelátů azithromycinu s kovy podle nároků 1 až 5 k přípravě farmaceutických prostředků s protivředovým účinkem.
8. Farmaceutické prostředky s protivředovým účinkem, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že obsahují farmaceuticky účinné
množství komplexů a chelátů azithromycinu s kovy podle nároků
1 až 5 ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ře-
didlem.

Konec dokumentu
