



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 039 060** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 F 5/06**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 4894967/04, 06.03.1991

(30) Приоритет: 07.03.1990 YU P 455/90

(46) Дата публикации: 09.07.1995

(56) Ссылки: Патент Бельгии N 892357, кл. C 07D, 1980, J.Pharm.Pharmac. 18, 1966, 727. Патент Венгрии N 198502, кл. C 07F 9/24, 1989.

(71) Заявитель:

Плива Фармацойтска, Кемийска, Прерамбена и Козметичка Индустрия, с п.о. (YU)

(72) Изобретатель: Слободан Дьекич[YU],

Златко Вайтнер[YU], Хрвое
Крнйевич[YU], Невенка Лопотар[YU], Лидия
Колачни-Бабич[YU]

(73) Патентообладатель:

Плива Фармацойтска, Кемийска Прерамбена и Козметичка Индустрия, с п.о. (YU)

(54) ХЕЛАТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ АЗИТРОМИЦИНА

(57) Реферат:

Использование: в химии комплексных хелатных соединений органических антибиотиков с металлами, в частности в способе получения комплексного хелатного соединения азитромицина с двух и/или трехвалентными металлами для производства противоязвенных

лекарственных средств. Сущность изобретения: способ предусматривает взаимодействие азитромицина с гелем гидроокиси алюминия-гидрокарбоната магния, сукральфосфата или висмут-субеамицилата при массовом соотношении, равном 1 (1 4), в спиртовой среде при комнатной температуре в токе азота. 5 з.п. ф-лы, 2 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 039 060** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 07 F 5/06**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 4894967/04, 06.03.1991

(30) Priority: 07.03.1990 YU P 455/90

(46) Date of publication: 09.07.1995

(71) Applicant:
Pliva Farmatsojtska, Kemijska, Prerambena i
Kozmetichka Industrija, s p.o. (YU)

(72) Inventor: Slobodan D'ekich[YU],
Zlatko Vajtner[YU], Khrvoje
Krnjevich[YU], Nevenka Lopotar[YU], Lidija
Kolachni-Babich[YU]

(73) Proprietor:
Pliva Farmatsojtska, Kemijska Prerambena i
Kozmetichka Industrija, s p.o. (YU)

(54) **CHELATED COMPLEXES OF AZITROMYCIN**

(57) Abstract:

FIELD: antibiotic complexes. SUBSTANCE:
method involves interaction of azitromycin
with gel consisting of aluminium
hydroxide-magnesium hydrocarbonate,
sucralphosphate or bismuth-subeamicylate at

mass ratio 1:(1-4), in spirituous medium, at
the room temperature, in nitrogen flow.
Complexes were used for antiulcer medicinal
agents preparing. EFFECT: improved method of
preparing. 6 cl, 2 tbl

Изобретение относится к получению комплексных соединений и соответственно хелатных комплексов антибиотиков с двухвалентными и/или трехвалентными металлами, применению их для получения противоязвенных лекарственных средств, к новым комплексным соединениям и соответственно хелатным комплексам антибиотиков с двухвалентными и/или трехвалентными металлами.

Было известно, что некоторые органические соединения образуют комплексные соединения металла и хелатные соединения металла, в результате чего изменяются их физико-химические свойства (растворимость, стабильность, температура плавления и т.д.) и фармакокинетика, также как и фармакодинамика в биологически активных соединениях.

Было описано (бельгийский патент 892357) образование комплексных соединений Co^{+2} макролидных антибиотиков, в частности, эритромицина, представляющего собой исходное вещество для получения N-метил-11-аза-10-деоксо-10-дигидроэритромицина А (непатентованное наименование азитромицин; патентованное наименование Sumamed^R (Плива, Загреб, Югославия), в то время как в J. Pharm. Pharmac. 18 (1966) 727 утверждается, что с другими ионами двухвалентных металлов (Cu^{+2} , Ca^{+2} , Mg^{+2} , Ni^{+2} и Zn^{+2}) не образуются комплексные соединения. Напротив, мы обнаружили, что азитромицин образует комплексные соединения с двухвалентными металлами, приводя к получению продуктов с высокой антибиотической активностью (венгерский патент 198507).

Было известно, что среди прочего гель Al-Mg применяется в качестве антацидного средства при лечении язвы двенадцатиперстной кишки или язвы желудка, давая облегчение слизистой оболочке желудка и поддерживая pH в желудочном соке в пределах 4,5-5,5. С той же самой целью также использовали некоторые антибиотики для устранения микроорганизмов *Helicobacter pylori* и *Campylobacter jejuni*, которые, как утверждают, представляют собой один из факторов, вызывающих развитие и рецидив язвы двенадцатиперстной кишки или желудка. Так как предполагали, что *Helicobacter pylori* живет в области слизистой оболочки мембраны желудка, использовали более высокие дозы и длительности лечения разными антибиотиками. Даже азитромицин не составляет исключения.

Было обнаружено, и это является предметом изобретения, что комплексные соединения и соответственно хелатные комплексы антибиотиков с двухвалентными и/или трехвалентными металлами в виде гелей могут использоваться для получения новых противоязвенных лекарственных средств.

Комплексные соединения и соответственно хелатные комплексы антибиотиков с двухвалентными и/или трехвалентными металлами являются новыми и они представляют собой другой предмет изобретения.

Еще одним предметом изобретения являются способы получения комплексных соединений и соответственно хелатных

комплексов антибиотиков с двухвалентными и/или трехвалентными металлами с высоким выходом, так же как и фармацевтических составов, предназначенных для лечения язвенных заболеваний.

Особенно необходимо указать азитромицин.

В качестве комплексообразующих и хелатообразующих металлов используются металлы II и III группы, которые образуют физиологически переносимые соединения.

В частности, необходимо указать Mg^{+2} , Al^{+3} , Fe^{+3} , Rh^{+3} , La^{+3} и Bi^{+3} .

Способ получения комплексных соединений и соответственно хелатных комплексов азитромицина осуществляется путем введения в реакцию антибиотика в виде свободных оснований или солей, в особенности гидрохлоридов, с солями двухвалентных и/или трехвалентных металлов, таких как Mg^{+2} , Al^{+3} , Fe^{+3} , Rh^{+3} , La^{+3} и Bi^{+3} , в особенности хлоридов, в соотношении 2:1, при комнатной температуре, в водном растворе или в водно-спиртовой смеси, при pH 8,0-11,0 или с гидроокисями и/или карбонатами металлов, основными салицилатами металлов или их гелями, которые используются в качестве антацидного средства, такими как гидроокись алюминия-карбонат магния, сукральфат и висмут-субсалицилат, в соотношении 1:1 до 1:4. Процесс наиболее целесообразно проводить с основа-нием-антибиотиком в спирте, таком как метанол или этанол. Продукт выделяют обычным образом, например, выпариванием растворителя (спирта) из реакционной смеси при пониженном давлении и отделением продукта фильтрацией.

Этот продукт вводится известными способами в фармацевтические вещества, в виде гранул или жевательных таблеток или водных суспензий.

Было обнаружено, что хелатные комплексы азитромицина с алюминием и магнием в соотношении от 1:1 до 1:4, в форме гелей, так же как и с другими гелями, которые применяются в качестве антацидных средств, удерживаются в течение 24 ч в слизистой области желудка крысы в концентрациях от 1,5 до 60 крат (таблицы 1 и 2), что превышает минимальные ингибирующую и бактерицидную концентрации для *Helicobacter pylori* и *Campylobacter jejuni*; в соответствии с этим указанные препараты более рекомендуются для лечения желудочных заболеваний, таких как язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, чем исходный азитромицин. Наряду с этим было показано в результате токсикологических исследований, что технологии приготовления лекарственного средства не меняют токсичность активного компонента.

Пример 1. В 50 мл (0,02 моля) раствора азитромицина в 95%-ном этаноле растворяли 0,067 г AlCl_3 (0,01 М раствор по отношению к Al^{+3}) и после доведения pH до 8,6 с помощью 0,1 н. NaOH, его перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в потоке азота. После добавления 30 мл воды реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении до примерно половины ее объема, после чего ее

перемешивали в течение двух часов и pH поддерживали постоянным (РН-стат) на уровне 8,9 с помощью 0,1 н. NaOH. Белый осадок отсасывали, промывали с помощью 3 x 10 мл воды и сушили, что давало 0,68 г продукта (89,0%), т.пл. 125-128°C.

Анализ: Al (метод атомной абсорбционной спектроскопии).

Рассчитано: 1,77%

Получено: 1,73%

Активность: 852 Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Пример 2. В соответствии со способом, описанным в примере 1, с единственным исключением, что $AlCl_3$ заменяли добавлением 0,136 г $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, а pH сохраняли на уровне 9,0, получали 0,72 г светло-серого продукта (92,5%); т.пл. 130-133°C.

Анализ: Fe (метод атомной абсорбционной спектроскопии).

Рассчитано: 3,59%

Найдено: 3,71%

Активность: 840 Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Пример 3. 0,750 г азитромицина загружали в 100 мл сосуд и растворяли в 50 мл воды при добавлении 1 н. HCl (рН примерно 6,0). Затем добавляли 0,136 г $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ и перемешивали при постепенном доведении величины pH до 8,9 с помощью 0,1 н. NaOH. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при постоянном значении pH, после чего светло-серый продукт отсасывали, промывали 3 x 10 мл воды и сушили. Получали 0,70 г продукта (89,9%). Анализ продукта был идентичен анализу примера 2.

Пример 4. Согласно процессу, описанному в примере 1, с единственным исключением, что $AlCl_3$ был заменен добавлением 0,132 г $PhCl_3 \cdot 3H_2O$, получали 0,67 г светло-серого продукта (83,6%); т.пл. 120-123°C.

Анализ: Rh (полярографический метод; 1М пиридина 1М KCl, $E_{1/2}$ -0,40В; SCE (Насыщенный электрод из каломеля).

Рассчитано: 6,42%

Найдено: 6,15%

Активность: 834 Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Данные приведены в табл. 1 и 2.

Пример 5. Согласно процессу, описанному в примере 1, с единственным исключением, что $AlCl_3$ был заменен добавлением 0,186 г $LaCl_3 \cdot 7H_2O$, и pH поддерживали на уровне 9,2, получали 0,66 г белого продукта (80,5%); т.пл. 118-122°C.

Анализ: La (метод абсорбционной спектроскопии).

Рассчитано: 8,47%

Найдено: 8,10%

Активность: 830 Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Пример 6. Согласно процессу, описанному в примере 1, с единственным исключением, что $AlCl_3$ был заменен добавлением 0,158 г $BiCl_3$, получали 0,70 г продукта (82,0%).

Анализ: В (метод атомной абсорбционной спектроскопии).

Рассчитано: 12,25%

Найдено: 12,00%

Активность: 812 Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Пример 7. Согласно процессу, описанному в примере 3, с единственным исключением, что $FeCl_3$ был заменен добавлением 0,102 г $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, и pH поддерживали на уровне 8,6, получали 0,55 г (75,0%) белого продукта.

Анализ: Mg (метод атомной абсорбционной спектроскопии).

Рассчитано: 1,22%

Найдено: 1,54%

Активность: 850 Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Пример 8. 5,0 г азитромицина загружали в 100 мл сосуд и растворяли в 50 мл метанола. После добавления 5,0 г геля гидроокись алюминия-карбонат магния перемешивали в течение 2 ч в потоке азота. Суспензию затем выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и полученный продукт (9,5 г) сушили воздухом.

Активность: 430 Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Пример 9. Согласно процессу, описанному в примере 8, с единственным исключением, что 5,0 г геля гидроокись алюминия-карбонат магния заменяли на 10,0 г этого геля и что использовали 100 мл 95% этанола вместо метанола, получали 14,3 г продукта. Активность: 295 Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Пример 10. Согласно процессу, описанному в примере 8, с единственным исключением, что 5,0 г геля гидроокись алюминия-карбонат магния заменяли на 20,0 г этого геля, получали 23,5 г продукта.

Активность: 160 Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Пример 11. Согласно процессу, описанному в примере 8, с единственным исключением, что гель гидроокись алюминия-карбонат магния заменяли на 5,0 г сульфата, получали 9,5 г продукта. Активность: 435 Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Пример 12. Согласно процессу, описанному в примере 8, с единственным исключением, что гель гидроокись алюминия-карбонат магния заменяли 5,0 г субсалицилата висмута, получали 9,3 г продукта.

Активность: 420 Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

Ниже представлены следующие физико-химические характеристики.

Пример 8¹. Аморфный порошок белого цвета. Al содержание Al (атом. абсорбционный спектрометрический метод) 12,6% содержание Mg (атомноабсорбционный спектрометрический метод) 2,7%

Соотношение компонент, г Азитромицин 0,5 $Al(OH)_3$ $MgCO_3$ 0,5

Пример 9¹. Аморфный порошок белого цвета. Содержание Al 17,5% Содержание Mg 3,2%

Соотношение компонент, г Азитромицин 0,33 $Al(OH)_3$ - $MgCO_3$ 0,66

Пример 10¹. Аморфный порошок белого цвета. Содержание Al 21,3% Содержание Mg 3,8%

Соотношение компонент, г: Азитромицин 0,2 $Al(OH)_3$ - $MgCO_3$ 0,8

Пример 11¹. Аморфный порошок белого

цвета. Содержание Al 9,9%

Соотношение компонент, г: Азитромицин 0,5 Сукрольфат 0,5

П р и м е р 12¹. Аморфный порошок белого цвета.

Содержание Bi (атомно, абсорбционный спектрометрический метод) 28,5%

Соотношение компонент, г: Азитромицин 0,5 Bi-субсалицилат 0,5

Формула изобретения:

1. ХЕЛАТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ АЗИТРОМИЦИНА, полученные взаимодействием азитромицина с гелем гидроксида алюминия гидрокарбоната магния, сукральфосфата или висмутсубсалицилата при массовом соотношении 1 1 4 в спиртовой среде при комнатной температуре в токе азота.

2. Комплексы по п.1, отличающиеся тем, что массовое соотношение азитромицина и $Al(OH)_3$ $MgCO_3$ -геля составляет 1 1, комплекс находится в форме белого аморфного порошка и содержит 12,6% Al и 2,7% Mg.

3. Комплексы по п.1, отличающиеся тем, что массовое соотношение азитромицина и $Al(OH)_3$ $MgCO_3$ -геля составляет 1 2, указанный комплекс находится в форме белого аморфного порошка и содержит 17,5% Al и 3,2% Mg.

4. Комплексы по п.1, отличающиеся тем, что массовое соотношение азитромицина и $Al(OH)_3$ $MgCO_3$ -геля составляет 1 4, указанный комплекс находится в форме белого аморфного порошка и содержит 21,3% Al и 3,8% Mg.

5. Комплексы по п.1, отличающиеся тем, что массовое соотношение азитромицина и сукральфосфатного геля составляет 1 1, указанный комплекс находится в форме белого аморфного порошка и содержит 9,9% Al.

6. Комплексы по п.1, отличающиеся тем, что массовое соотношение азитромицина и Bi-субсалицилатного геля составляет 1 1, указанный комплекс находится в форме белого аморфного порошка и содержит 28,5% Bi.

25

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 1

Вре- мя, ч	Азитромицин Al- Mg гель, мкг/г тка- ни	Азитромицин-сук- ральфат, мкг/г тка- ни	Азитромицин-Bi- субсалицилат, мкг/г ткани	Азитромицин, мкг/г ткани
5	$x=159,4 \pm 28,66$	$x=100,2 \pm 32,94$	$x=32,5 \pm 8,60$	$x=99,4 \pm 16,61$
18	$x=107,4 \pm 32,04$	$x=75,1 \pm 21,54$	$x=31,3 \pm 10,02$	$x=98,3 \pm 30,71$
24	$x=71,8 \pm 20,41$	$x=74,5 \pm 33,45$	$x=26,1 \pm 5,26$	$x=1,3 \pm 0,08$
32	$x=7,9 \pm 2,88$	$x=36,6 \pm 7,53$	$x=21,1 \pm 3,90$	$x=0$

П р и м е ч а н и е. Концентрация азитромицина в слизистой оболочке желудка крысы после одного введения 60 мг/крысу р.о.

азитромицин Al-Mg гель 1:1

азитромицин-сукральфат гель 1:1

азитромицин-Bi-субсалицилат гель 1:1

по сравнению с азитромицином (30 мг/крысу р.о.)

Таблица 2

Вре- мя, ч	Азитромицин Al- Mg гель, мкг/г тка- ни	Азитромицин-сук- ральфат, мкг/г тка- ни	Азитромицин-Bi- субсалицилат, мкг/г ткани	Азитромицин, мкг/г ткани
5	$x=90,0 \pm 14,78$	$x=98,1 \pm 14,17$	$x=73,8 \pm 20,77$	$x=103,5 \pm 7,35$
18	$x=91,3 \pm 13,46$	$x=82,8 \pm 27,11$	$x=62,2 \pm 20,55$	$x=86,1 \pm 33,45$
24	$x=74,3 \pm 29,00$	$x=55,8 \pm 17,04$	$x=40,5 \pm 13,33$	$x=0$
32	$x=7,96 \pm 1,07$	$x=35,6 \pm 18,87$	$x=42,4 \pm 11,25$	$x=0$

П р и м е ч а н и е. Концентрация азитромицина в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки крысы после одного введения 60 мг/крысу р.о.

азитромицин Al-Mg гель 1:1

азитромицин-сукральфат гель 1:1

азитромицин-Bi-субсалицилат гель 1:1

по сравнению с азитромицином (30 мг/крысу р.о.)