[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[6]
C07H 17/08
A61K 31/70

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 98113541.2

[43]公开日 1999年1月20日

[11]公开号 CN 1205338A

[22]申请日 98.5.8 [21]申请号 98113541.2

[71]申请人 刘万忠

地址 430064 湖北省武汉市武昌丁字桥95号湖北省药检所内

[72]发明人 刘万忠

[74]专利代理机构 武汉大学专利事务所

代理人 康俊明

权利要求书1页 说明书5页 附图页数0页

[54]发明名称 阿奇霉素水溶性盐的合成新方法及其在医药上的用途

[57]摘要

本发明公开了一种阿奇霉素水溶性盐的合成新方法及其用途。这种盐可以用阿 奇霉素和水溶性钙盐在一定的条件下反应进行制备，也可以和其它成盐化合物 反应进行制备，最终产物不仅水溶性好，而且毒性很低，可用作制备医药制剂（如针剂、滴眼剂、滴耳剂和口服制剂等）的原料药。工艺方法简单，生产成 本低，所得产品在临床上用于治疗因致病菌引起的各种感染。

权 利 要 求 书

1. 一种合成阿奇霉素水溶性盐的新方法，它是由阿奇霉素与医学上可接受的成盐化合物反应后，经精制、冻干或减压干燥或喷雾干燥即得阿奇霉素水溶性盐，其特征在于所述的成盐化合物为可溶性有机钙盐，或多羟基化合物，或N－乙酰氨基酸类化合物或烷基磺酸类化合物。

2. 按权利要求1所述的新方法，其特征在于所述的可溶性有机钙盐为葡萄糖酸钙，或维生素C钙或乳糖醛酸钙。

3. 按权利要求2所述的新方法，其特征在于在可溶性有机钙盐与阿奇霉素反应时需要在无机酸或酸性铵盐存在的条件下进行反应。

4. 按权利要求3所述的新方法，其特征在于所述的无机酸或酸性铵盐为硫酸，或硫酸铵，或碳酸水或向反应溶液中直接通入二氧化碳。

5. 按权利要求1所述的新方法，其特征在于所述的多羟基化合物为维生素C，或葡萄糖酸或乳糖醛酸。

6. 按权利要求1所述的新方法，其特征在于所述的N－乙酰氨基酸类化合物为N－乙酰半胱氨酸或N－乙酰酪氨酸。

7. 按权利要求1所述的新方法，其特征在于所述的烷基磺酸类化合物为甲基磺酸或十二烷基磺酸。

8. 按权利要求1所述的新方法，其特征在于精制时用的溶剂为乙醇，或丙酮，或氯仿或乙醚。

9. 用权利要求1～8中任意一项中的新方法所制得的阿奇霉素水溶性盐制成含阿奇霉素的为0.05～0.25%的水针剂，临床上用于注射或静脉滴注给药。

10. 用权利要求1～8中任意一项中的新方法所制得的阿奇霉素水溶性盐制成含阿奇霉素装量为50～500mg/瓶的粉针剂或冻干粉针剂。

11. 用权利要求1～8中任意一项中的新方法所制得的阿奇霉素水溶性盐制成含阿奇霉素0.25～1%的溶液作为滴眼剂；或先将阿奇霉素水溶性盐压成片剂，使用时将药片溶入相应的溶剂中；或先将阿奇霉素压成片剂，使用时将药片溶入含有等当量的成盐化合物的溶液中。

12. 用权利要求1～8中任意一项中的新方法所制得的阿奇霉素水溶性盐制成含阿奇霉素0.1～5%的溶液作为滴耳剂；或先将阿奇霉素水溶性盐压成片剂，使用时将药片溶入相应的溶剂中；或先将阿奇霉素压成片剂，使用时将药片溶入含有等当量的成盐化合物的溶液中。

说　明　书

阿奇霉素水溶性盐的合成新方法及其在医药上的用途

本发明涉及阿奇霉素(一种大环内酯类抗菌药物)水溶性盐的合成方法,和用这种盐为原料药制成的新制剂(如针剂、滴眼剂、滴耳剂和口服制剂等),以及用所述制剂治疗因致病菌引起感染的方法。它属于医学领域,也属于药学领域,化学领域。

阿奇霉素(Azithromycin)是一种新型的大环内酯类抗菌药,其结构与红霉素相似,但其抗菌谱较红霉素更广,抗菌活性更强,化学性质也更稳定,特别是对酸的稳定性远远高于红霉素。其化学名为 9-脱氧-9α-氮杂-9α-甲基-9α-红霉素 A [CAS83905-01-5]。它是由 Brignt(美国专利 4,474,768)和 Kobrehel 等(美国专利 4,517,357)首先发明,主要口服给药用于因细菌引起的感染。目前在中国已有阿奇霉素原料药及口服制剂的商品生产上市。

据有关文献报道:本品口服给药时,生物利用度不高(仅约 37%),这样在临床上就造成较大的浪费;但注射给药或局部给药又比较困难,因为本品在水中溶解度很小(在水中几乎不溶),不能直接制成溶液使用。

阿奇霉素属于一种半合成的有机碱类化合物(分子结构中含有 2 个碱性氮原子),可利用酸碱反应的原理将阿奇霉素与某些有机酸反应制成水溶性盐以增加其溶解度。沈家祥通过研究,发现阿奇霉素与有机酸如谷氨酸、天冬氨酸、乳酸、枸橼酸、醋酸等成盐后,可增加其水溶液的溶解度[中国专利 CN1123279A]。

本发明的目的在于,提供一种新的合成方法,将阿奇霉素制成新的水溶性盐,以降低生产成本和产品的毒性。这种新的盐可作为医药制剂的原料药,用于制备针剂、滴眼剂和滴耳剂和口服制剂等,以满足临床上的各种需要。

为实现本发明的上述目的,采用的技术措施如下:

一种合成阿奇霉素水溶性盐的新方法,它是由阿奇霉素与医学上可接受的成盐化合物反应后,经精制、冻干或减压干燥或喷雾干燥后即得到阿奇霉素水溶性盐。

我们经过实验后发现,阿奇霉素除可以与有关专利[CN1123279A]中所述的有机酸反应生成可溶性盐外,还可以与医药上可接受的其它化合物生成可溶性盐。如含多羟基的化合物(维生素 C、葡萄糖酸)、N-乙酰化的氨基酸(乙酰半胱氨酸)和烷基甲磺酸(甲磺酸)等,而且所生成的盐具有良好的稳定性和溶解性。

我们经过实验后还发现,阿奇霉素除可以与上述化合物反应生成可溶性盐外,还可以与医药上可接受的可溶性有机钙盐(如葡萄糖酸钙、维生素 C 钙等)在

无机酸或酸性铵盐存在的条件下反应生成可溶性盐。所述的无机酸或酸性铵盐主要为硫酸或硫酸氢铵、碳酸水或向反应溶液中直接通入二氧化碳等。

同时，本发明还提供了利用所述产品为原料药制备药物制剂的方法。如制成针剂、口服制剂等，可用于致病菌引起的全身的各种感染；制成滴眼剂或滴耳剂，可用于眼部或耳部因细菌引起的感染以及用于眼部沙眼衣原体引起的感染。

与现有的阿奇霉素口服制剂技术比较，本发明的优点是所制成的盐可以注射给药和局部给药。注射给药时不仅药物的生物利用度高、肠胃的副作用低，而且还能满足一些不能口服给药的患者的需要。所制成的滴眼剂或滴耳剂局部给药时，不仅药物的使用量较少，而且局部组织药物浓度较高，全身的毒副作用较低，临床使用更为安全、成本更低。

与现有的阿奇霉素水溶性盐的技术比较，本发明所提出的成盐物质可以是可溶性有机钙盐，所制备的产物不仅可以制成注射剂，而且还可以制成滴眼剂和滴耳剂局部给药；以有机钙盐为原料制备阿奇霉素可溶性盐的工艺方法，不仅操作方法简便、生产成本低廉、产品质量稳定，而且最终产物容易精制、纯度较高。毒性反应更低。同时，所提出的其它成盐化合物（如维生素 C 和乙酰半胱氨酸）因本身可作为抗氧剂使用，因而其水溶液的稳定性更好，而且所用原料易得，成本低廉。另外，所提出的化合物（如维生素 C）虽然分子结构中不含羧基，但因含有多个羟基，同样也可与阿奇霉素生成可溶性盐。

现在通过下面非限定性实施例对本发明的技术方案作为进一步的说明：

实施例一：葡萄糖酸阿奇霉素的制备方法之一

取阿奇霉素 8g，加水 40ml 及葡萄糖酸钙 5g，搅拌使呈糊状，加 1M 硫酸溶液调节 pH 至 7 左右（约需 10ml），继续搅拌 2 小时后，抽滤，将所得滤液减压浓缩至糊状后，加乙醇 50ml 和活性炭 5g，继续搅拌 30 分钟后，放冷至室温，抽滤除炭，将所得滤液减压浓缩、干燥，即得 9g 白色结晶性粉末葡萄糖酸阿奇霉素。元素分析结果：

C52.7%；H8.44%；N2.45%（理论值：C52.6%；H8.4%；N2.46%）

实施例二：葡萄糖酸阿奇霉素的制备方法之二

取阿奇霉素 10g，加 10%的葡萄糖酸溶液 50ml 使溶解，反应后得无色澄清的溶液，将该溶液进行冻干或减压干燥或喷雾干燥，即得葡萄糖酸阿奇霉素。

实施例三：乙酰半胱氨酸阿奇霉素的制备

取阿奇霉素 10g，加 N-乙酰半胱氨酸 4.4g 和水 45ml 使溶解，反应后得无色澄清的溶液，将该溶液进行减压干燥，即得乙酰半胱氨酸阿奇霉素。

实施例四：甲磺酸阿奇霉素的制备

取阿奇霉素 10g，加 0.25mol/L 甲磺酸溶液 50ml 使溶解，反应后得无色澄清的溶液，将该溶液进行减压干燥，即得甲磺酸阿奇霉素。

实施例五：维生素 C 阿奇霉素的制备

取阿奇霉素 10g，加维生素 C4.7g 和水 45ml 使溶解，反应后得无色澄清的溶液，将该溶液进行减压干燥，即得维生素 C 阿奇霉素。

实施例六：阿奇霉素注射液的制备

取葡萄糖酸阿奇霉素 38g（相当于阿奇霉素 25g），加注射用水稀释至 150ml 后。加 0.1%的抗氧剂（如焦亚硫酸钠或亚硫酸钠或亚硫酸氢钠）和 0.01%的金属络合剂（如 EDTA），用相应的有机酸或氢氧化钠调节 pH 至 5－7，然后加注射用水稀释至 200ml，无菌过滤后，用 2ml 安培瓶封装，规格为 250mg/支。使用时用等渗输液稀释至 1mg/ml 的浓度后静脉滴注给药，1 天 1－2 次。

实施例七：阿奇霉素粉针的制备

取葡萄糖酸阿奇霉素 38g（相当于阿奇霉素 25g），用安瓿或西林瓶在无菌条件下分装，即得。规格为 250mg 阿奇霉素/瓶。使用时先用少量的无菌注射用水或输液溶解，然后稀释至 1mg/ml 的浓度。使用方法同上。

实施例八：阿奇霉素冻干针的制备

取葡萄糖酸阿奇霉素 38g（相当于阿奇霉素 25g），加注射用水稀释至 250ml 后，分 2.5ml 灌装于 8－10ml 的西林瓶中，然后冻干，即得。规格为 250mg/瓶。使用方法同上。

实施例九：阿奇霉素滴眼剂的制备方法之一

取葡萄糖酸阿奇霉素 7.6g（相当于阿奇霉素 5g），先加 500ml 水制成溶液后，再加适量的等渗调节剂（如氯化钠、磷酸盐缓冲液、硼酸-硼砂缓冲液或葡萄糖等）、金属络合剂（如 EDTA）、抗氧剂（如焦亚硫酸钠或亚硫酸钠或亚硫酸氢钠）及抑菌剂等，调节 pH 至 5－7 后，过滤除菌，加注射用水稀释至浓度为 1000ml 的溶液，灌装于滴眼瓶中，即得。使用时将药液 1－2 滴滴入眼睑内。一日数次。

实施例十：阿奇霉素滴眼剂的制备方法之二

取葡萄糖酸阿奇霉素 7.6g（相当于阿奇霉素 5g），加入适量的可溶性辅料（如乳糖、葡萄糖或聚乙烯吡咯烷酮等）制成 1000 片，规格为 50mg/片。另取等渗调节剂（如氯化钠、磷酸盐缓冲液、硼酸-硼砂缓冲液或葡萄糖等）、金属络合剂（如 EDTA）、抗氧剂（如焦亚硫酸钠或亚硫酸钠或亚硫酸氢钠）及抑菌剂等制成等渗溶液，分 10ml 灌装于滴眼瓶中。使用时，将片剂投入所附的溶液中，待药片崩解并溶解均匀后，即可使用，溶液的浓度为 0.5%。

实施例十一：阿奇霉素滴眼剂的制备方法之三

取阿奇霉素 5g，加入适量的可溶性辅料（如乳糖、葡萄糖或聚乙烯吡咯烷酮等）制成 1000 片，规格为 50mg/片。另取前面所述的葡萄糖酸溶液适量，加等渗调节剂（如氯化钠、磷酸盐缓冲液、硼酸-硼砂缓冲液或葡萄糖等）、金属络合剂（如 EDTA）、抗氧剂（如焦亚硫酸钠或亚硫酸钠或亚硫酸氢钠）及抑菌剂等制成等渗溶液，分 10ml 灌装于滴眼瓶中。使用时，将药片投入所附的溶液中，待片剂崩解并溶解均匀后，再使用，溶液的浓度为 0.5%。

实施例十二：阿奇霉素滴耳剂的制备

制备方法同实施例九，所用药液的浓度为1%。使用时滴入耳内。

本发明的试验及应用：

1、体外抗菌试验：

采用试管液体二倍稀释法。试验前先将样品用无菌生理盐水按各自实际的含量稀释至1.0mg/ml的溶液，然后用已制备好的MH培养基依法稀释，稀释后每种阿奇霉素样品溶液的浓度范围均为0.06-125ug/ml。药液配制完后再分别于各管中加入等体积的备用稀释菌液，并混合均匀。之后将各管置37℃的培养箱中培养16-20小时，观察结果，以抑制细菌生长的最低药物浓度作为MIC。结果上面所述的几种阿奇霉素新型盐及其原料药对金黄色葡萄球菌ATCC25923的MIC50均为0.25ug/ml。对大肠杆菌ATCC25922的MIC50均为4ug/ml。即阿奇霉素与上面所述的几种化合物成盐后对其抗菌活性没有影响。

2.溶液的稳定性试验

取按本发明制备的维生素C阿奇霉素和N-乙酰半胱氨酸阿奇霉素各适量，加注射用水制成浓度为1%的阿奇霉素溶液，另取按专利文献方法[CN1123279A]制备的醋酸阿奇霉素和乳酸阿奇霉素各适量，分别加水制成1%的阿奇霉素溶液，然后同时置90℃的水浴中加热1小时后，用高效液相色谱法对其中的分解产物进行检查，并用归一化法计算其中分解产物的含量。高效液相色谱法所用的色谱柱为Spherisorb-C18，流动相为甲醇-0.5%磷酸-0.5%磷酸二氢钾(50：25：25)，检测波长为205nm，结果表明：当样品加热分解破坏后，维生素C阿奇霉素和N-乙酰半胱氨酸阿奇霉素中分解产物分别为4.5%和4.8%；而醋酸阿奇霉素和乳酸阿奇霉素中分解产物分别为9.3%和8.7%。由此说明，本发明的阿奇霉素水溶性盐的稳定性更好。

3.溶解度试验

取前面所述的几种可溶性盐(冻干品)各10g，置50ml量瓶中，加注射用水稀释至刻度，摇匀，即可得到无色澄清的溶液，由此说明：本发明所述的新型阿奇霉素水溶性盐在水中溶解性很好，其溶解度均大于20%。

4.固体的稳定性试验

取按本发明制备的葡萄糖酸阿奇霉素(实施例一的方法)和取按专利文献方法[CN1123279A]制备的醋酸阿奇霉素和乳酸阿奇霉素各适量，同时置105℃的恒温箱中加热5小时后，对其性状、溶解度及分解产物进行检查，葡萄糖酸阿奇霉素试验前后均未发生明显变化，而醋酸阿奇霉素试验后溶解度下降、乳酸阿奇霉素试验后颜色加深(由无色变为淡黄色)，由此说明：本发明制备的葡萄糖酸阿奇霉素盐的稳定性较好。

5.纯度试验

取按本发明制备的葡萄糖酸阿奇霉素(实施例一的方法)和取按专利文献方

法[CN1123279A]制备的醋酸阿奇霉素和乳酸阿奇霉素各适量，用微生物法对其效价进行测定，结果，葡萄糖酸阿奇霉素的效价测定值为理论值为98.5%，而醋酸阿奇霉素和乳酸阿奇霉素的效价测定结果分别为理论值的95.7%和96.0%，即按发明制备的葡萄糖酸阿奇霉素盐的纯度更高。

6. 急性毒性试验

取按本发明制备的葡萄糖酸阿奇霉素(实施例一的方法)和取按专利文献方法[CN1123279A]制备的醋酸阿奇霉素及按美国专利(USP4,474,768)制备的二水合阿奇霉素，测定其给小鼠尾静脉注射给药时的半数致死量(LD50)，结果，葡萄糖酸阿奇霉素的LD50为360mg/kg，醋酸阿奇霉素的LD50为330mg/kg，二水合阿奇霉素的LD50为350mg/kg(结果均匀以阿奇霉素计算)。即按发明制备的葡萄糖酸阿奇霉素盐的毒性较低。