

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 в [1] 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[®] (Плива, Загреб, Югославия), в то время как в J. Pharm. Pharmac., 1966, 18, 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 [3].

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 от 4,5 до 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 настоящего 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 настоящего изобретения.

Еще одним предметом настоящего изобретения являются способы получения комплексных соединений и соответственно хелатных комплексов антибиотиков с двухвалентными и/или трехвалентными металлами с высоким выходом, также 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 салцилатами 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 основанием-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, также как и с другими гелями, которые применяются в качестве антацидных средств, удерживаются в течение 24 часов в слизистой области желудка крысы в концентрациях от 1,5 до 60 крат (табл.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 50мл (0,02моль) раствора азитромицина в 95% этаноле растворяли 0,067г AlCl_3 (0,01М раствор по отношению к Al^{+3}) и после доведения pH до 8,6 с помощью 0,1н. NaOH, его перемешивали в течение 1ч при комнатной температуре в потоке азота. После добавления 30мл 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 0,1н. NaOH. Белый осадок отсасывали, промывали с помощью 3 × 10мл воды и сушили, что давало 0,68г продукта (89,0%), т.пл. 125 - 128°C.

Анализ: Al (метод атомной абсорбционной спектроскопии):

Рассчитано, %: 1,77.

Получено, %: 1,73.

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

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

Анализ: Fe (метод атомной абсорбционной спектроскопии):

Рассчитано: 3,59%.

Найдено: 3,71%.

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

Пример 3. 0,750г азитромицина загружали в 100мл сосуд и растворяли в 50мл воды при добавлении 1н. HCl (pH примерно 6,0). Затем добавляли 0,136г $FeCl_3 \times 6H_2O$ и перемешивали при постепенном доведении величины pH до 8,9 с помощью 0,1н. NaOH. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при постоянном значении pH, после чего светло-серый продукт отсасывали, промывали 3 \times 10мл воды и сушили. Получали 0,70г 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 0,132г $RhCl_3 \times 3H_2O$, получали 0,67г 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: 834Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

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

Анализ: La (метод абсорбционной спектроскопии):

Рассчитано: 8,47%.

Найдено: 8,10%.

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

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

Анализ: В (метод атомной абсорбционной спектроскопии):

Рассчитано: 12,25%.

Найдено: 12,00%.

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

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

Анализ: Mg (метод атомной абсорбционной спектроскопии):

Рассчитано: 1,22%.

Найдено: 1,54%.

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

Пример 8. 5,0г азитромицина загружали в 100мл сосуд и растворяли в 50мл метанола. После добавления 5,0г геля гидроокиси

алюминия - карбонат магния перемешивали в течение 2 часов в потоке азота. Суспензию затем выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и полученный продукт (9,5г) сушили воздухом.

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

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

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

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

Пример 11. Согласно процессу, описанному в примере 8, с единственным исключением, что гель гидроокиси алюминия-карбонат магния заменяли на 5,0г сульфата, получали 9,5г продукта.

Активность: 435Е/мг *Sarcina lutea* ATCC 9341.

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

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

Пример 8¹. Аморфный порошок белого цвета, 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
Сульфат	0,5

Пример 12¹.

Аморфный порошок белого цвета, содержание Bi (атомно-абсорбционный спектрометрический метод) 28,5%.

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

Т а б л и ц а 1

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.)

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

Т а б л и ц а 2

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.)

Время, ч	Азитромицин Al-Mg гель, мкг/г ткани	Азитромицин- сукральфат, мкг/г ткани	Азитромицин- Bi-субсалицилат, мкг/г ткани	Азитромицин, мкг/г ткани
5	X=90,0±14,78	X=98,1±14,17	X=73,8±20,77	X=103,5±7,35
18	X=91,3±13,46	X=82,8±27,11	X=62,2±20,55	X=86,1±33,45
24	X=74,3±29,0	X=55,8±17,04	X=40,5±13,33	X=0
32	X=7,6±1,07	X=35,6±18,87	X=42,4±11,25	X=0