



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1410866** **A3**

(51) 4 C 07 H 17/08, A 61 K 31/71

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

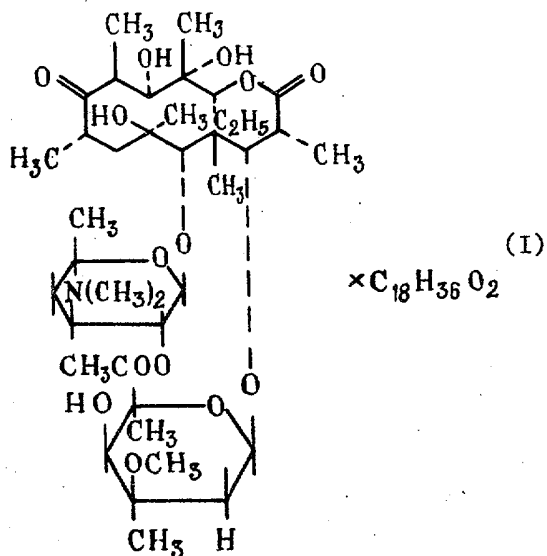
К ПАТЕНТУ

- (21) 3836820/23-04
(22) 04.01.85
(31) 58/84
(32) 06.01.84
(33) DK
(46) 15.07.88. Бюл. № 26
(71) Орион-Ихтюмя Ой (FI)
(72) Мартти Лаури Антеро Марвола,
Эско Вейкко Марттила, Яакко Антеро
Уотила, Айно Килликки Пиппури,
Пекка Юхани Кайрисало и Эркки
Юхани Хонканен (FI)
(53) 547.917.07 (088.8)
(56) Патент Великобритании
№ 834347, кл. 2 (3)A, опублик. 1960.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СТЕАРАТА АЦЕ-
ТИЛЭРИТРОМИЦИНА
(57) Изобретение относится к произ-
водным сахаров, в частности к спосо-
бу получения стеарата ацетилэритро-

мицина (CAЭ), обладающего противомик-
робной активностью. Получение CAЭ ве-
дут взаимодействием основания эритро-
мицина с ацетилгалогенидом в органи-
ческом растворителе при 20-70°C в
присутствии бикарбоната или карбона-
та щелочного и щелочноземельного
металла с последующей обработкой ре-
акционной смеси водой. Ацетилирование
предпочтительно ведут в этилацетате
при 40°C в присутствии бикарбоната
натрия. К полученному раствору при-
бавляют по крайней мере эквивалент-
ное количество стеариновой кислоты,
раствор концентрируют, добавляют под-
ходящий растворитель с температурой
кипения, превышающей 100°C (петролей-
ный эфир - 120°C), охлаждают до тем-
пературы ниже 10°C, с последующим
выделением целевого продукта. 1 з.п.
ф-лы, 2 ил. 1 табл.

(19) **SU** (11) **1410866** **A3**

Изобретение относится к способу получения нового антибиотика - стеарата ацетилэритромицина



обладающего противомикробной активностью.

Целью изобретения является разработка способа получения нового производного эритромицина, обладающего лучшей абсорбируемостью по сравнению со стеаратом эритромицина, меньшей токсичностью для печени, чем эритромицин-эстолят (лаурилсульфатная соль пропионового эфира эритромицина).

Получение соединения.

200 г (2,38 моль) бикарбоната натрия добавляют к раствору, который содержит 400 г (0,545 моль) эритромицинового основания в 3,6 л этилацетата. Полученную суспензию нагревают до 40°C и к ней добавляют 46,4 мл (0,65 моль) ацетилхлорида в 400 мл этилацетата в течение 2-3 ч. Перемешивание при 40°C продолжают еще 2 ч, после чего к смеси добавляют при 40°C 1 л воды. Перемешивание продолжают еще в течение некоторого времени, после чего этилацетатный слой отделяют, концентрируют до 2,5 л и к нему добавляют 155 г (0,545 моль) стеариновой кислоты. Этилацетат отгоняют при нормальном давлении и добавляют к остатку 2 л петролейного эфира (т.кип. 120°C). Смесь медленно охлаждают до комнатной температуры, а затем до 0°C. Требуемую стеариновую соль отфильтровывают из раствора, промывают петролейным эфиром и сушат. Выход 520 г продукта (90% от теоретического).

Вычислено: С 64,56; Н 9,98;

Н 1,32.

$C_{57}H_{105}NO_{16}$ (мол.вес.1060.42)

Найдено: С 64,74; Н 10,21;

Н 1,28.

Приготовление таблеток.

Пример 1. С использованием соединения (I) приготавливают таблетки, имеющие следующий состав, мг:

Стеарат ацетилэритромицина, соответствующий 250 мг эритромицина	393
Поливинилпирролидон	6
Очищенная вода	54
Микrokристаллическая целлюлоза	80
Модифицированная целлюлозная смола (Ac-gu-Сол [®])	10
Стеарат магния	2

Вода выпаривается в ходе процесса, а модифицированная целлюлозная смола представляет собой натриевую кроскармеллозу.

Активный ингредиент гранулируют с помощью водного раствора поливинилпирролидона. Гранулы сушат и просеивают, после чего с гранулами смешивают остальные ингредиенты и из полученной массы прессуют таблетки. Таблетки покрывают обычным покрытием в виде пленки из пигментцеллюлозы.

Пример 2. С использованием ингредиентов в количестве согласно примеру 1, исключая поливинилпирролидон и воду, приготавливают таблетки следующим образом. Активный ингредиент и микrokристаллическую целлюлозу, а также модифицированную целлюлозную смолу смешивают. Смесь в виде порошка гранулируют в сухом виде с помощью прессования и просеивания, после чего добавляют стеарат магния и смесь прессуют в таблетки. Также используют обычное пленочное покрытие.

Приготовление сферических гранул.

Гранулы содержат, мг:	
Стеарат ацетилэритромицина, соответствующий 125 мг эритромицина	196,5
Кукурузный крахмал	50
Гранулированный сахар	50

Поливинилпирро-
лидон

15

Вода выпаривается в ходе процесса.

Сферические гранулы приготавливают с использованием гранулятора Frund CF-360.

Эритромициновые препараты, имеющиеся в настоящее время, включают эритромициновое состояние, лактобионат эритромицина, стеарат эритромицина (соль) и эритромицин-эстолят, который представляет собой лаурилсульфатную соль сложного пропионилсоединения эритромицина. Стеаратная соль абсорбируется плохо. Абсорбция снижается дополнительно, если пациент принимает пищу незадолго до приема лекарства или ест при приеме его.

Самым большим недостатком препарата в форме основания является то, что желудочные кислоты нейтрализуют эффективность. Превращения можно избежать путем изготовления таблеток, которые не растворялись бы до тех пор, пока не попадут в кишечник. Однако эти так называемые энтеротаблетки дороже в производстве, чем обычные таблетки, кроме того, трудно получить препараты, которые растворялись бы всегда одинаково. Это приводит в результате к варьированию концентрации активного ингредиента в крови.

Эритромицин-эстолят токсичен для печени, поэтому его использование ограничено.

Предлагаемое эритромициновое производное является продуктом, который не нуждается в переработке его для получения энтеротаблеток или энтерокапсул. Кроме того, хорошая абсорбция дает возможность меньшим количеством активного ингредиента получать необходимую концентрацию его в крови. По этой причине таблетки, изготовленные из стеарата ацетилэритромицина, меньше по размеру и, следовательно, менее неприятны для приема. Крупные таблетки имели, например, тот недостаток, что они относительно часто прилипали к пище и могли вызывать локальные повреждения.

Опыты по абсорбции ацетата эритромицина.

При испытаниях на абсорбцию сравнивали абсорбцию стеарата ацетата

эритромицина с абсорбцией эритромицин-стеаратной соли у людей после голодания и после еды. На фиг.1 показаны результаты сравнительного опыта у людей после голодания; на фиг.2 - соответствующий результат у людей, которые имели обычный завтрак.

Как показано на фиг.1 и 2, абсорбция стеарата ацетилэритромицина лучше, чем абсорбция стеарата эритромицина, после голода. Разница еще больше в том случае, когда больные одновременно с приемом лекарства принимали пищу. Концентрация лекарства в сыворотке крови увеличивалась быстрее, когда использовали соединение (I), чем в том случае, когда использовали ацетилэритромицин или стеарат эритромицина. Степень увеличения была в три раза более высокой, чем при использовании ацетилэритромицина. Кроме того, видно, что концентрация в оставшейся сыворотке выше, чем концентрация, которая была в случае стеарата эритромицина, даже спустя 8 ч.

При приеме соединения (I) потребление пищи вместе с лекарством также снижает максимальную концентрацию в сыворотке крови, а при приеме стеарата эритромицина снижение является настолько большим, что получаемый уровень концентрации является недостаточным, чтобы составить терапевтическую дозу.

Таким образом, было ясно показано, что соединение эффективно абсорбируется независимо от условий.

Опыты по токсичности для печени.

Для того чтобы определить токсичность для печени стеаратной соли ацетилэритромицина, ее действие на ферменты, характеризующие функции печени, сравнивали с действием на те же ферменты стеаратной соли эритромицина и эстолята эритромицина. Подопытными животными были собаки, у которых ферменты, характеризующие функцию печени, определяли как до, так и после периода испытания, составляющего 5 дней. Результаты приведены в таблице.

Из данных таблицы видно, что эстолят эритромицина является наиболее токсичным из испытанных соединений. Увеличение значений ASAT и

AlAT, вызванное им, наиболее высоко. Кроме того, он является единственным из испытанных соединений, которое вызвало также увеличение значений APHOS и γ -GT.

Фармакологические исследования.

Бактериальная опытная культура.

Опыты проводили на культуре *Diplococcus pneumoniae* типа 3. Бактерии с помощью металлической петли переносили из среды анаэробной культуры в сосуды с культурой крови емкостью 50 мл. Бактерии инкубировали при 37°C в течение 24 ч, давая около 10^5 бактерий/мл.

Подопытные животные белые мыши NMRI обоего пола, весящие 20-25 г.

Процедура испытания.

Подопытных мышей разделили на 12 групп, каждая из которых состояла из 10 мышей. Животным давали стеарат эритромицина и стеарат ацетилэритромицина, причем предварительно вводили 100 мкл бактериальной культуры (около 10^5 бактерий/мл) перитонально подкожно. Дозы каждого из испытуемых соединений были следующие, мг/кг: 1,5; 5; 15; 50; 150. Двум контрольным группам соединения не вводили.

Лекарственные препараты суспендировали в 0,125%-ной карбоксиметилцеллюлозе, pH доводили до 6, раствор хранили на льду для снижения до минимума степени гидролиза. Лекарства инъектировали подкожно с интервалами в 12 ч.

Все животные из контрольной группы умирали в течение 48 ч от начала заражения. Лечение стеаратом эритромицина и стеаратом ацетилэритромицина давало результаты в зависимости от дозы. Ни одно из животных не погибло, когда его лечили стеаратом ацетилэритромицина в дозе 150 мг/кг веса тела в день, в то время как при лечении стеаратом эритромицина в той же дозе 1/10 животных погибала.

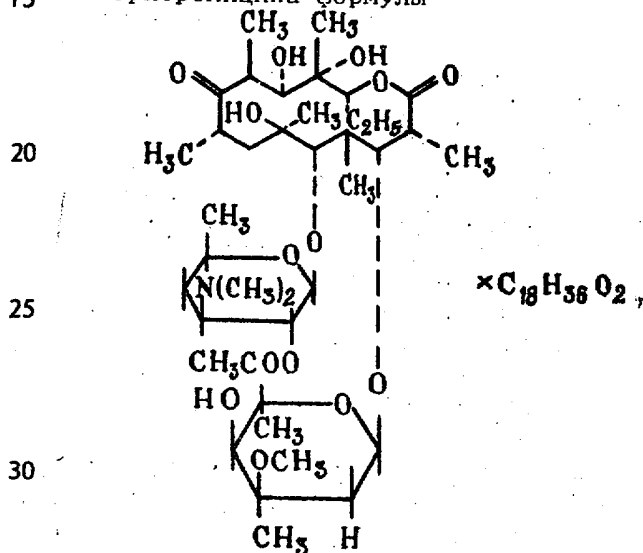
Фармакологические исследования показывают, что стеарат ацетилэритромицина при введении подкожным путем имеет по крайней мере такую же хорошую

активность, как и стеарат эритромицина.

Если давать его оральным путем, активность его гораздо выше, чем активность стеарата эритромицина, вследствие того, что степень абсорбции стеарата ацетилэритромицина в 2-4 раза выше, чем степень абсорбции стеарата эритромицина, вследствие действия желудочного сока на стеарат эритромицина.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

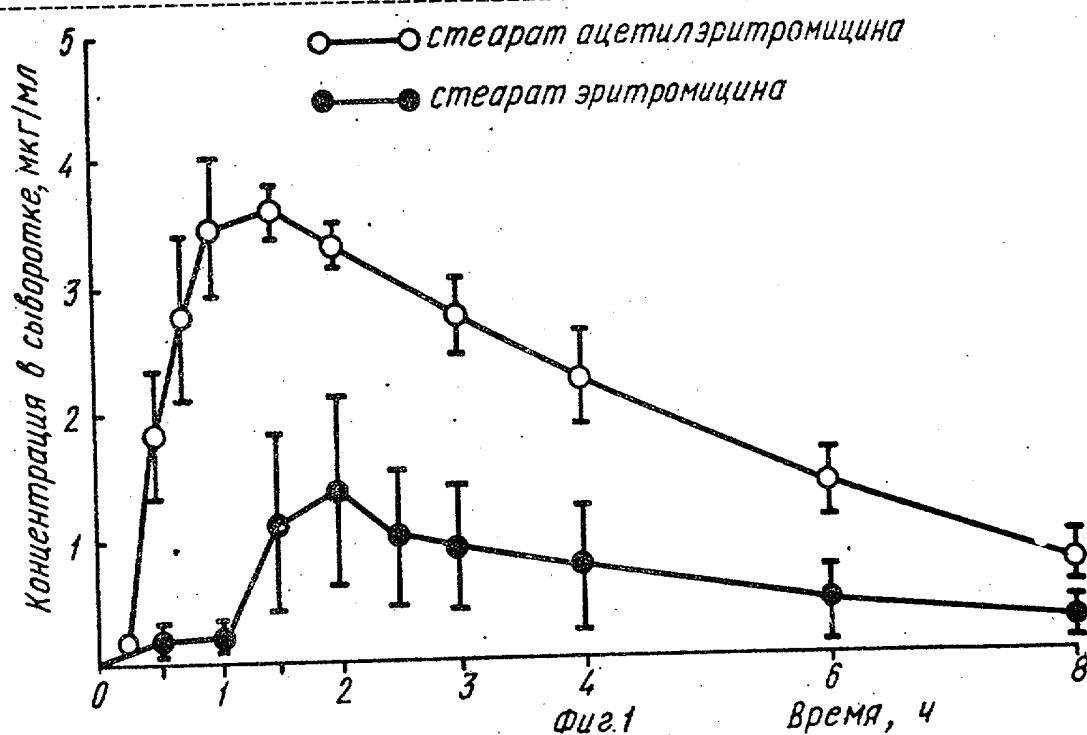
1. Способ получения стеарата ацетилэритромицина формулы

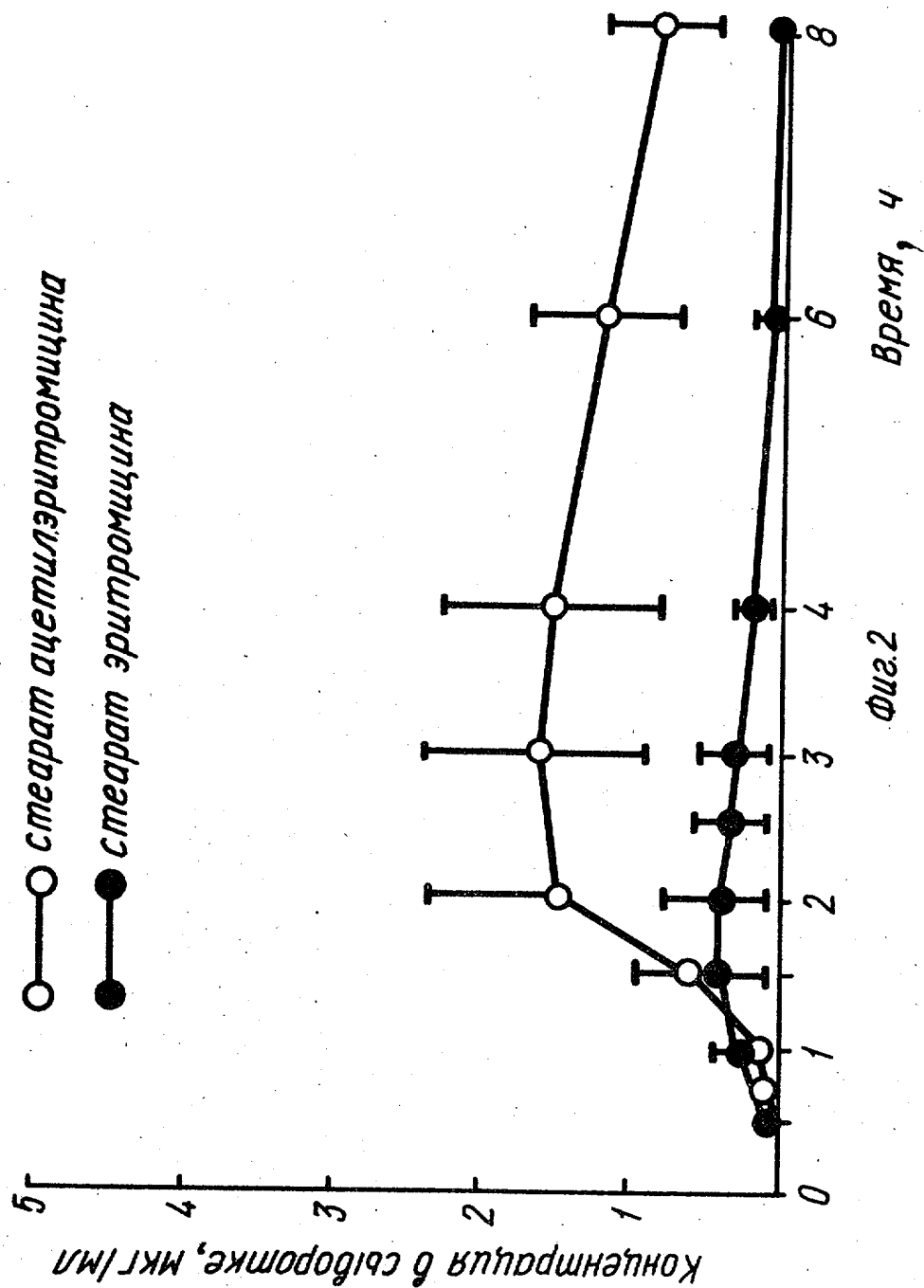


отличающийся тем, что основание эритромицина обрабатывают ацетилгалогенидом в органическом растворителе при 20-70°C в присутствии бикарбоната или карбоната щелочного или щелочноземельного металла с последующей обработкой реакционной смеси водой, к полученному раствору прибавляют по крайней мере эквивалентное количество стеариновой кислоты, раствор концентрируют, добавляют подходящий растворитель с температурой кипения, превышающей 100°C, например петролейный эфир (120°C), охлаждают до температуры ниже 10°C с последующим выделением целевого продукта.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что ацетилирование проводят в этилацетате при 40°C в присутствии бикарбоната натрия.

Соединение и его доза	Время определения ферментов	Активность препаратов в отношении ферментов печени				
		ALAT, MU/мл	ASAT, MU/мл	APHOS, MU/мл	γ -GT, MU/мл	Билирубин, мкмол/л
Контроль	До испытания	30,5 $\pm$ 7,8	32,8 $\pm$ 7,0	227 $\pm$ 52,4	3,8 $\pm$ 2,9	15,0 $\pm$ 10,4
	После испытания	30,0 $\pm$ 7,8	24,8 $\pm$ 1,7	234 $\pm$ 64,1	2,5 $\pm$ 1,7	7,5 $\pm$ 2,7
Стеарат эритромицина, 278 мг/кг $\cdot$ 2	До испытания	27,3 $\pm$ 6,85	25,5 $\pm$ 8,5	214 $\pm$ 48,3	3,0 $\pm$ 0,82	13,3 $\pm$ 5,7
	После испытания	102,0 $\pm$ 48,0	33,3 $\pm$ 13,9	178 $\pm$ 38,7	3,3 $\pm$ 1,3	12,0 $\pm$ 4,1
Эстолят эритромицина, 144 мг/кг $\cdot$ 2	До испытания	24,0 $\pm$ 7,0	27,3 $\pm$ 6,4	218 $\pm$ 40,6	2,8 $\pm$ 1,3	10,0 $\pm$ 1,8
	После испытания	285,8 $\pm$ 218,1	274,5 $\pm$ 233,8	610 $\pm$ 582,4	8,0 $\pm$ 5,7	11,5 $\pm$ 2,1
Стеарат ацетил-эритромицина, 145 мг/кг $\cdot$ 2	До испытания	25,3 $\pm$ 3,0	29,0 $\pm$ 7,0	209 $\pm$ 39,7	2,5 $\pm$ 1,0	7,3 $\pm$ 1,0
	После испытания	90,25 $\pm$ 51,15	24,5 $\pm$ 4,4	189 $\pm$ 40,6	3,3 $\pm$ 1,5	10,3 $\pm$ 3,4
Стеарат ацетил-эритромицина, 290 мг/кг $\cdot$ 2	До испытания	26,5 $\pm$ 7,3	27,8 $\pm$ 9,2	180 $\pm$ 70,6	30,0 $\pm$ 0,0	13,0 $\pm$ 5,7
	После испытания	177,0 $\pm$ 192,5	28,0 $\pm$ 50,9	197 $\pm$ 96,3	5,5 $\pm$ 4,4	8,8 $\pm$ 4,4





Редактор М.Циткина

Составитель Г.Коннова
Техред А.Кравчук

Корректор С.Черни

Заказ 3498/59

Тираж 348

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4