

1、红霉素的出现及特点

- (1). 上一世纪50年代发现的第一个大环内酯类抗生素,也是大环内酯类抗生素最重要的代表药物;
- (2). 抗菌谱广,无过敏反应,用于对青霉素过敏和其它抗菌药物治疗无效的患者,是继青霉素后,人类发现的最为重要的抗生素;
- (3). 对衣原体、支原体和军团菌敏感,而青霉素和头孢霉素等 β -内酰胺类则治疗效果不好;
- (4). 半个多世纪来,红霉素为人类提供了一条高效安全、方便可及的用药途径,是**其它抗生素药物不能代替的!**

5

2、红霉素的生产现状

- (1). 红霉素是上一世纪50年代由美国的礼来公司和雅培公司生产并推向市场,到80年代,全世界的产量达到800吨,90年代达到1500吨,96年达到3200吨,现在有6000吨以上的规模,是抗生素市场第3大类药物,我国是世界上最大的生产国;
- (2). 我国在1960年由上海第三制药厂(现在的新先锋药厂)开始生产红霉素,全国产量一直为20吨左右。目前达到6000吨左右。我国主要的生产企业是湖北的东阳光药业和宁夏的启元药业,生产规模都在2000~3000吨;
- (3). 目前遇到的困难是菌株的**发酵单位低和三废处理**。

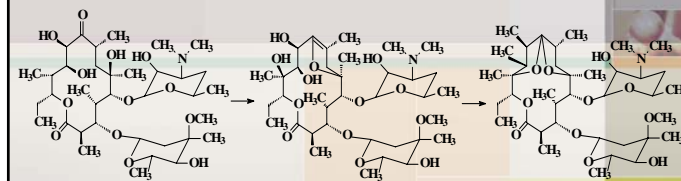
6

3、红霉素的酸性降解和早期防止方法

- (1). 红霉素作为一个抗生素,具有许多优点,但是一直没有被广泛使用,主要是它在胃酸的作用下,迅速降解,失去药效;
- (2). 酸性降解不仅使红霉素失去药效,降解产物还引起恶心、呕吐和胃疼等不良反应,大大地影响了红霉素的推广使用;
- (3). 早期防止酸性降解和改善它的苦味,将它做成盐或酯,例如乳酸盐,葡庚酸盐,无味红霉素(红霉素丙酸酯十二烷基硫酸盐)和琥乙红霉素(利君沙)。

7

4、红霉素的分子结构和酸性降解



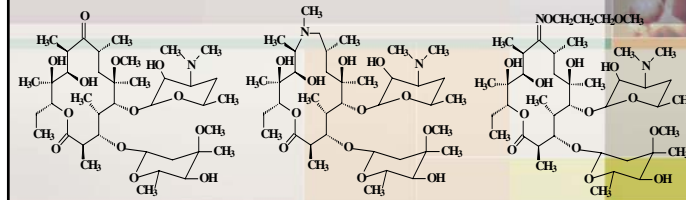
1972年kurath揭示了红霉素的这种降解失效的机理:大环中的6-羟基和9-酮基在酸的作用下发生缩酮化反应,接着和8-氢脱水,生成8,9-脱水6,9-半缩酮。进一步反应,产生6,9;9,12-螺缩酮。这个机理为第二代红霉素的研究开发指明了方向,奠定了基础。

8

5、第二代红霉素的出现

- (1). 第二代红霉素的成员有五朵金花，它们是**克拉霉素、阿奇霉素、罗红霉素、地红霉素和氟红霉素**；
- (2). 第二代红霉素的出现，是全世界医药科学家30多年辛勤劳动的结晶，是上一世纪末医药界最重大的突破性成果，被誉为**重磅炸弹**，是**抗生素中难得的好药**；
- (3). **阿奇霉素和克拉霉素**是第二代红霉素中最重要的品种。它们的专利都已经到期，由专利药走向通用药，近几年的产量得到突飞猛进的增长，**我国目前的年产量在1500-2000吨**。

5、第二代红霉素的出现

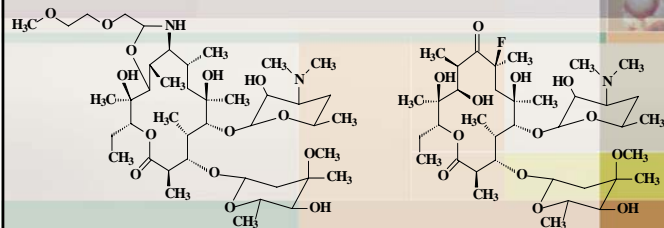


克拉霉素

阿奇霉素

罗红霉素

5、第二代红霉素的出现



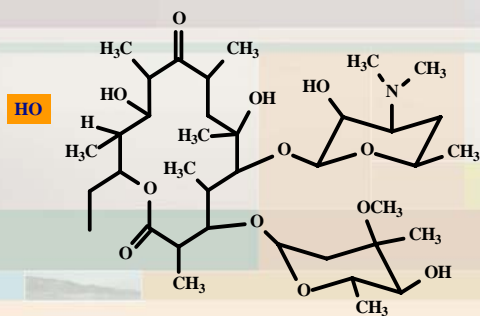
地红霉素

氟红霉素

二、红霉素的相关物

红霉素是一个发酵产物，这种发酵过程不完全是选择性的，因此在红霉素中除了主产品红霉素-A外，至少还有12个同系物杂质。例如，红霉素 B，红霉素 C，红霉素 E，红霉素N-氧化物，N-去甲基红霉素，13-丙基红霉素，3'-甲酰甲氨基红霉素等。下面列出的EM A相关物在合成阿奇霉素的过程中都有可能转化为AZM的相关物。

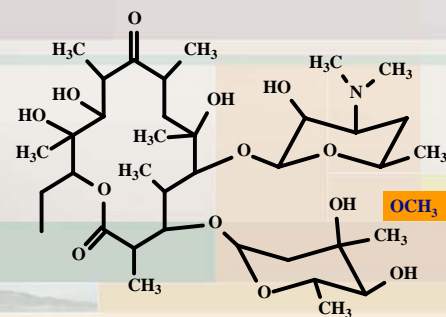
1、红霉素 B



红霉素 B

13

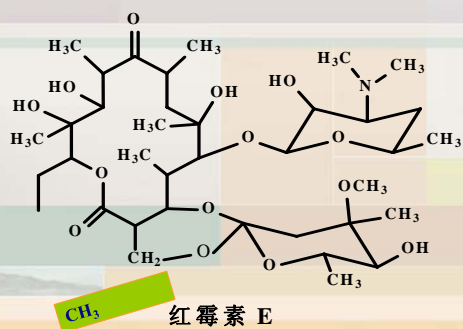
2、红霉素 C



红霉素 C

14

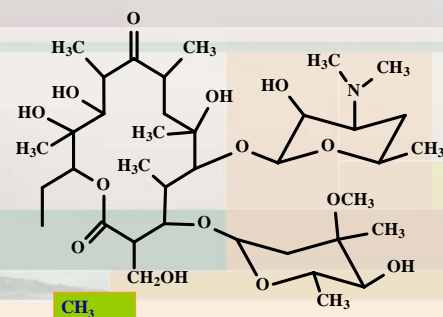
3、红霉素 E



红霉素 E

15

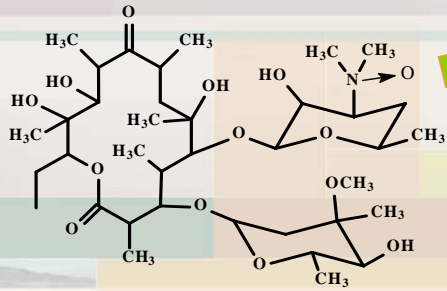
4、红霉素 F



红霉素 F

16

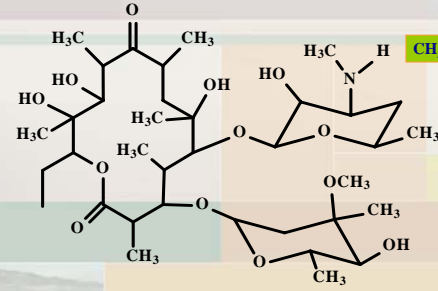
5、红霉素 N-氧化物



红霉素 N-氧化物

17

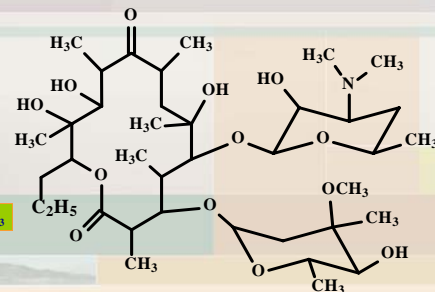
6、N-去甲基红霉素



N-去甲基红霉素

18

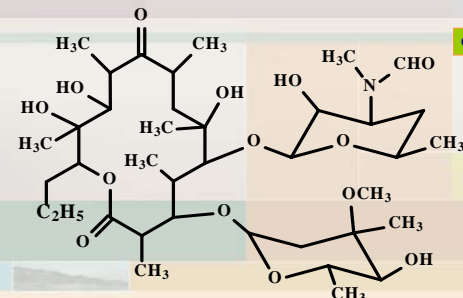
7、13-丙基红霉素



13-丙基红霉素

19

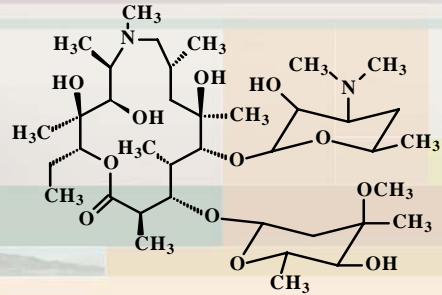
8、3-甲酰氨基红霉素



3-甲酰氨基红霉素

20

三、阿奇霉素的合成和特点

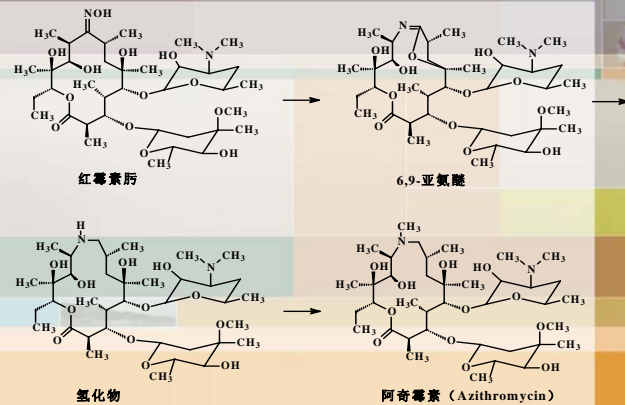


阿奇霉素 azithromycin

1、阿奇霉素简介

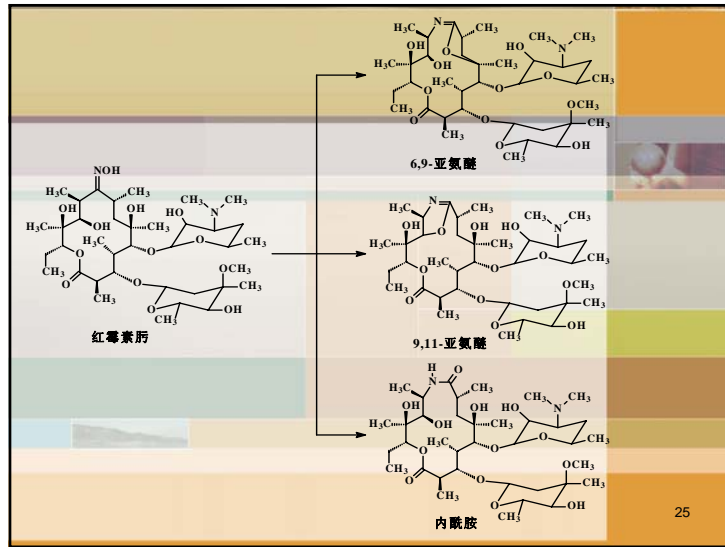
- 阿奇霉素属于第二代红霉素药物，由南斯拉夫（现克罗地亚）的普利瓦（Pliva）公司与美国辉瑞（Pfizer）公司在上一世纪八十年代研制成功，FDA在1991年11月1日批准上市；
- 是第一个半合成的15元大环内酯类抗生素，在内酯大环插入了一个甲氨基，称为氮内酯（azalide）。这个结构使阿奇霉素的耐酸性和碱性增大，加强了对许多革兰氏阴性菌活性；
- 口服吸收好，转运到感染部位达到很高的组织浓度，比红霉素高10倍以上，对一些难控制的疾病有很好的治疗效果，半衰期68小时以上，一天用药一次即可，是一个真正达到高效安全、价格便宜，方便可及的好药。

2、阿奇霉素的合成途径



3、阿奇霉素合成的关键技术之一——贝克曼重排

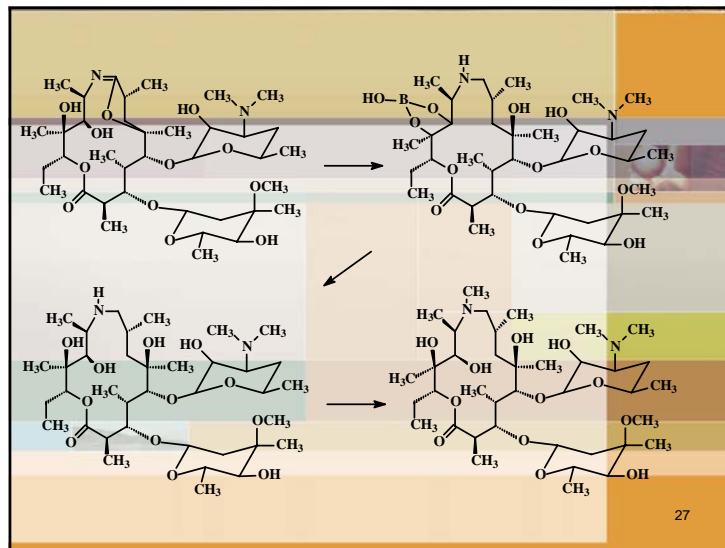
- 红霉素肟的贝克曼重排在不同条件下，可生成3种产物：6, 9-亚氮醚、9, 11-亚氮醚和内酰胺；
- 这3种产物在下一步还原反应时要求的条件不一样，因此，必须控制反应条件得到单一的贝克曼重排产物，通常希望是6, 9-亚氮醚。



4、阿奇霉素合成的关键技术之二 ——重排产物的还原

- 重排产物的还原可以采用催化氢化，也可以用硼氢化钾或硼氢化钠来达到；
- 催化氢化得到的产物纯度高，但工业上需要采用昂贵的催化剂和复杂的高压加氢装置，成本比较高，安全性差；
- 硼氢化钾或硼氢化钠还原，成本低，设备简单，但反应副产物较多，后处理较困难；容易和11, 12-位的羟基生成硼酸酯，去除困难，给最终产物阿奇霉素的纯化带来困难。

26



4、阿奇霉素合成的关键技术之二 ——重排产物的还原

由此可见，制造阿奇霉素的工艺步骤只有4步，但工艺上有许多关键技术问题需要解决，目前国内的企业对催化氢化法和硼氢化钾法都有采用。

28

四、EP中阿奇霉素的相关物及来源

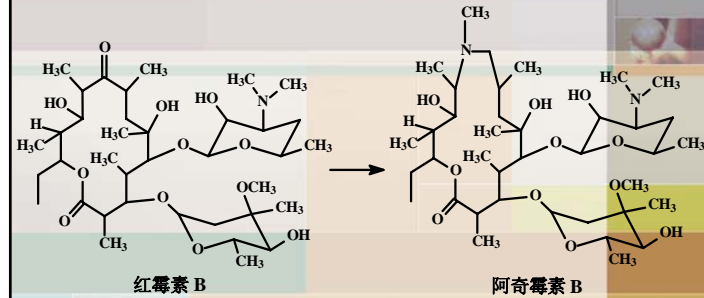
阿奇霉素相关物简介

- (1). 阿奇霉素的质量主要是用产品中相关物的种类和含量来控制的;
- (2). 生成阿奇霉素相关物的途径有: 红霉素的相关物经过与合成阿奇霉素相同的化学反应; 合成阿奇霉素的副产物与残留的工艺中间体;
- (3). 经过这三种途径生成的杂质与阿奇霉素的结构相似、相关, 因此, 这些杂质称为阿奇霉素的相关物;
- (4). 阿奇霉素的相关物品种繁多、含量很少, 结构复杂, 要全部将它们分离、制备和鉴定是不可能的;
- (5). 药典中标明要求控制的相关物是指与工艺有关的、经常出现、含量较多的、对产品的安全 and 质量有重要影响杂质。

29

四、EP中阿奇霉素的相关物及来源

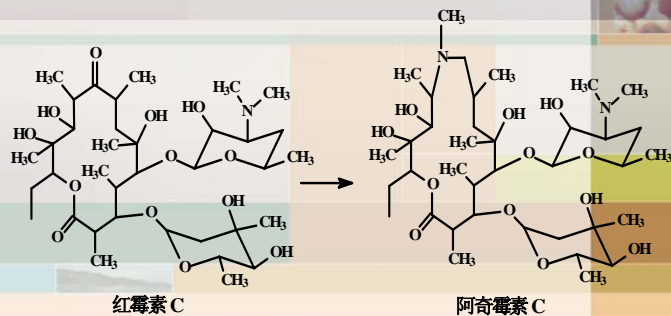
1、来源于红霉素相关物的杂质EP-B



30

四、EP中阿奇霉素的相关物及来源

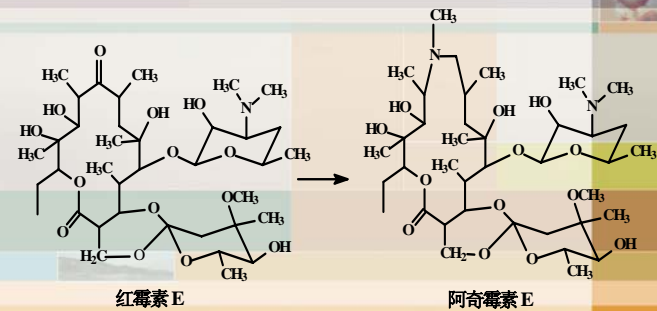
2、来源于红霉素相关物的杂质EP-C



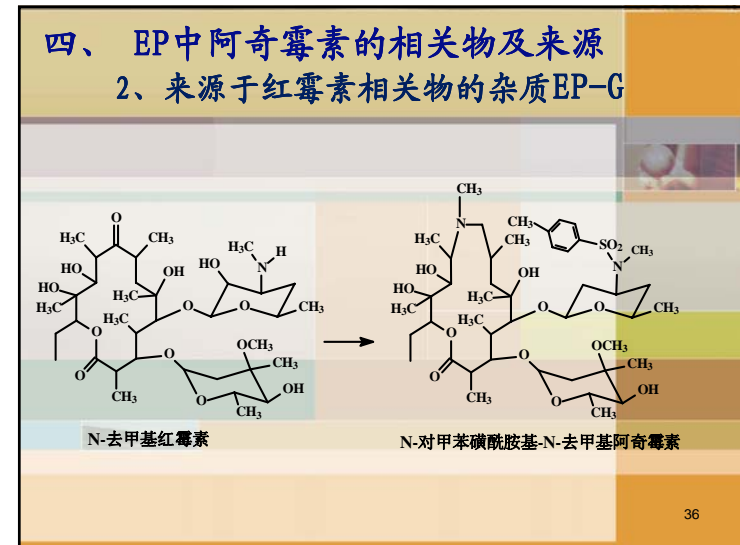
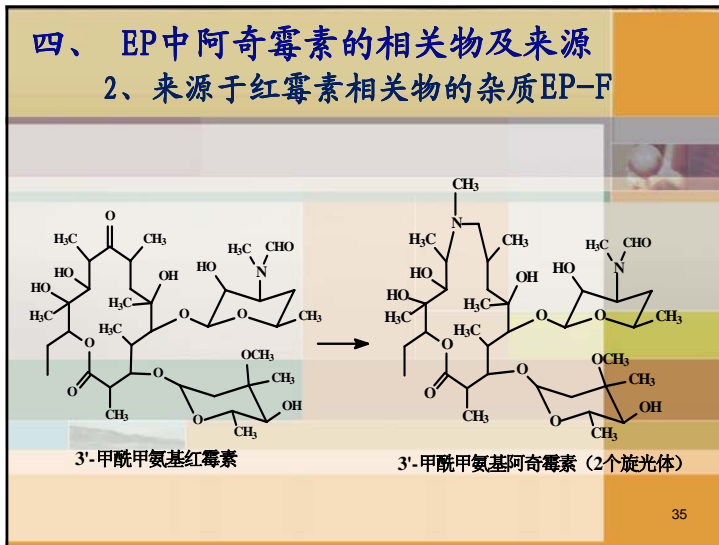
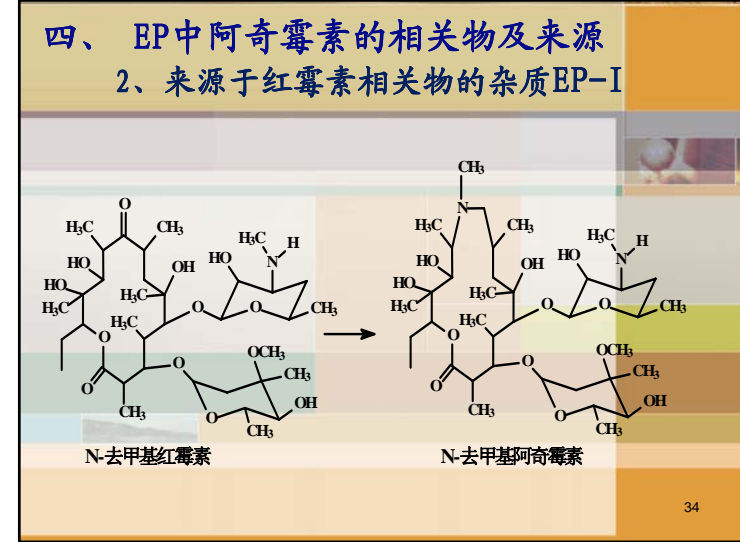
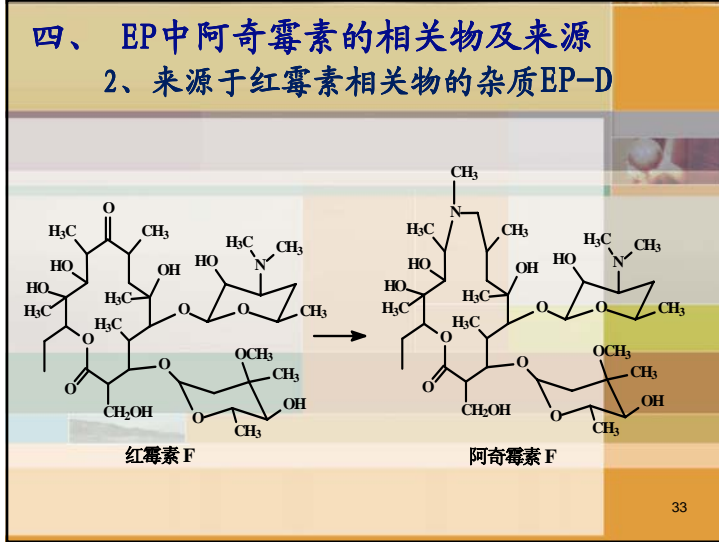
31

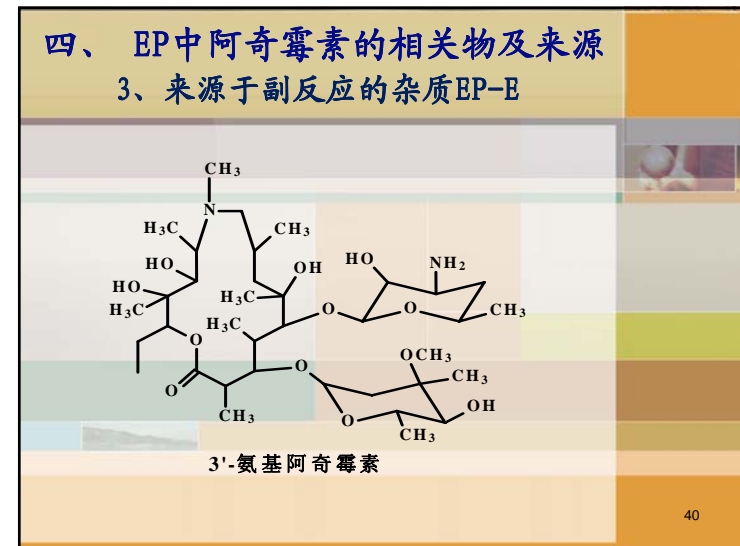
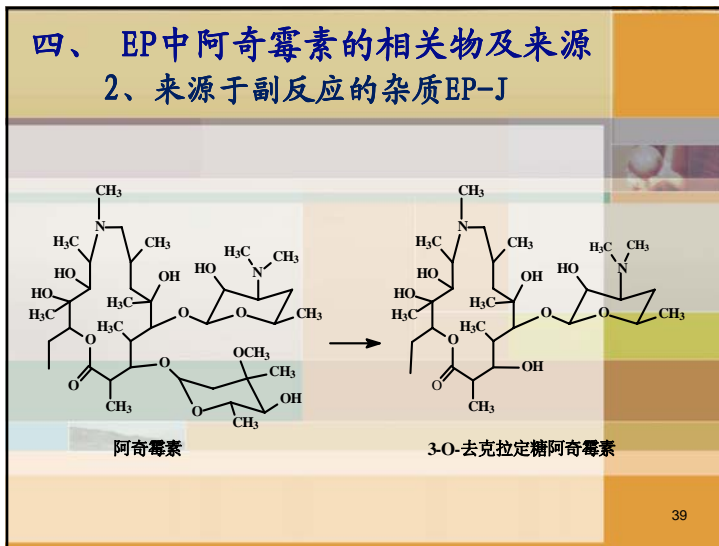
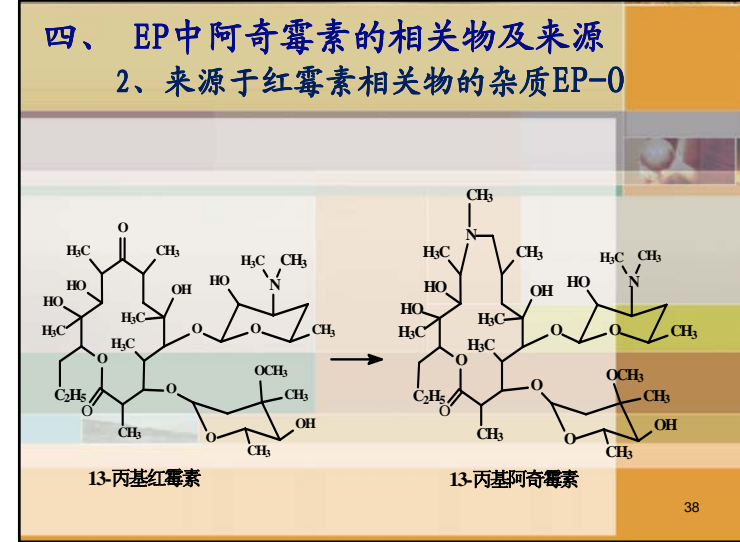
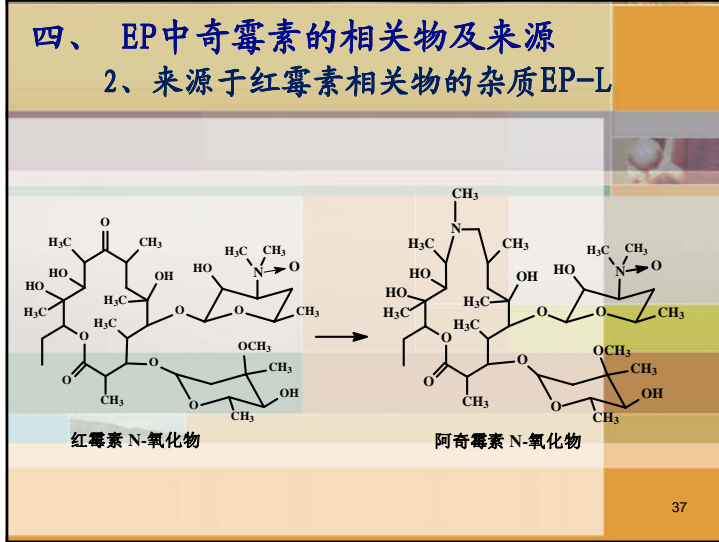
四、EP中阿奇霉素的相关物及来源

2、来源于红霉素相关物的杂质EP-K



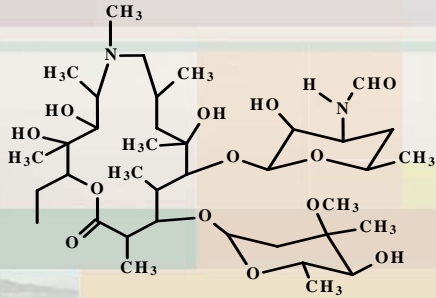
32





四、EP中阿奇霉素的相关物及来源

3、来源于副反应的杂质EP-M

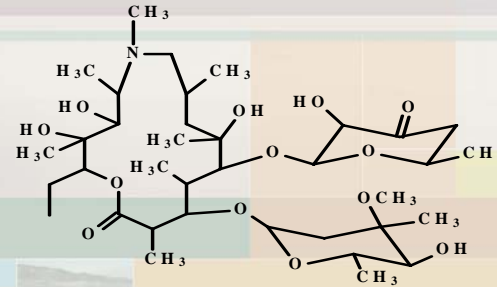


3'-甲酰胺基阿奇霉素

41

四、EP中阿奇霉素的相关物及来源

3、来源于副反应的杂质EP-N

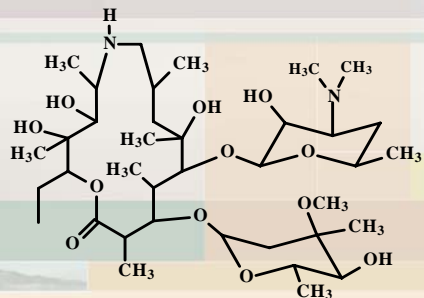


3'-酮基阿奇霉素

42

四、EP中阿奇霉素的相关物及来源

3、中间体残留杂质EP-A

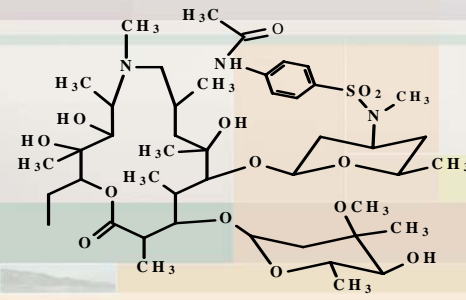


氮红霉素

43

四、EP中阿奇霉素的相关物及来源

4、来源未知的杂质EP-H



N-对乙酰胺苯磺酰胺基-N-去甲基阿奇霉素

44

四、EP中阿奇霉素的相关物及来源

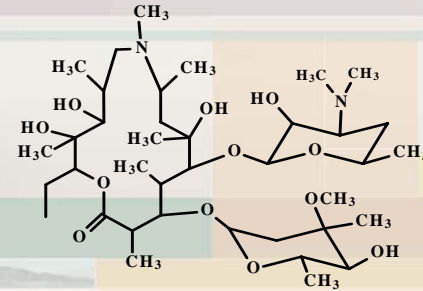
4、来源未知的杂质EP-P

EP-P

Unknown (结构未知)

45

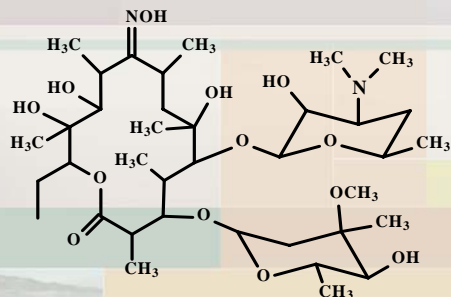
五、国产阿奇霉素中的其它杂质及来源



阿奇霉素 Z

46

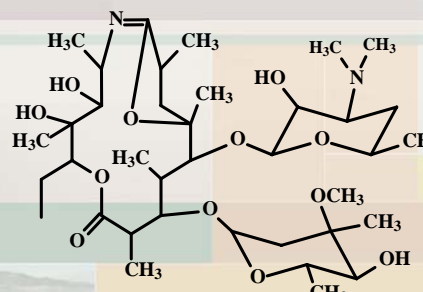
五、国产阿奇霉素中的其它杂质及来源



红霉素 9-(E)-肟

47

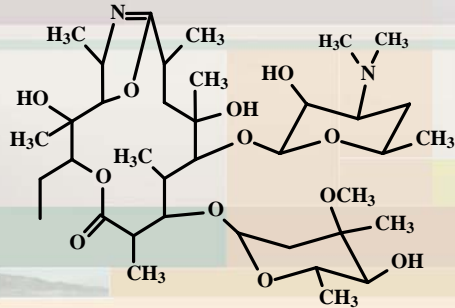
五、国产阿奇霉素中的其它杂质及来源



红霉素6,9-亚氨醚

48

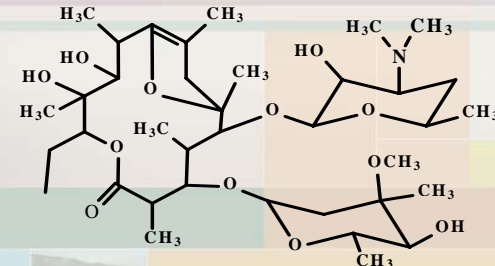
五、国产阿奇霉素中的其它杂质及来源



红霉素9,11-亚氨基醚

49

五、国产阿奇霉素中的其它杂质及来源



红霉素8,9-脱水-6,9-半缩酮

50

六、阿奇霉素相关物的控制

1、源于红霉素的相关物

- (1)、红霉素的相关物B,C,E,F,N-oxide,13-丙基和N-去甲基红霉素通过与合成阿奇霉素相同的化学反应直接生成相应的阿奇霉素B,C,E和F等7个相关物;
- (2)、N-去甲基红霉素通过与合成阿奇霉素的试剂甲酸和对甲苯磺酰氯以及对乙酰胺基苯磺酰氯酰化得到N-甲酰甲胺基、N-对甲苯磺酰甲胺基和N-对乙酰胺基苯磺酰甲胺基3个相关物;

51

六、阿奇霉素相关物的控制

1、源于红霉素的相关物

- 由此可见，EP要求控制的阿奇霉素16个相关物中，有9个来源于红霉素的相关物（阿奇霉素B,C,E,F,N-去甲基,13-丙基,3-甲酰甲胺基,对甲苯磺酰甲胺基阿奇霉素和N-氧化物），因此，在生产阿奇霉素时采用高质量的原料红霉素是控制阿奇霉素相关物最关键的措施；
- 鉴于我国企业普遍采用硫氰酸红霉素为生产阿奇霉素的原料，因此，在生产阿奇霉素时采用红霉素A >80%的硫红；

52

六、阿奇霉素相关物的控制

2、源于副反应的相关物

- (1)、源于副反应的相关物，在EP中要求控制的只有3-位脱克拉定糖阿奇霉素 (EP-J)一个，因此，从氮红霉素甲基化为阿奇霉素时，必须控制甲酸用量、温度和时间来减少酸性降解反应；
- (2)、阿奇霉素的二甲胺基稳定性差，在碱性条件下，有卤素存在和光照时容易产生脱甲基和脱二甲胺基反应，生成3-氨基 (EP-E)，3-甲酰胺基 (EP-没)和3-酮基阿奇霉素 (EP-N) 3个杂质。因此，在生产时应该尽量避免这些副反应发生的条件。

53

六、阿奇霉素相关物的控制

2、源于副反应的相关物

- (3)、在国产阿奇霉素中，存在有阿奇霉素Z，它是由红霉素Z-肟经过与合成阿奇霉素同样的反应生成的。在合成红霉素肟时，应当尽可能避免高温和高pH的反应条件，是控制阿奇霉素Z最有效的方法。
- (4)、8,9-脱水-6,9-半缩酮是国产阿奇霉素中存在的另一个杂质，在合成红霉素肟时，应当尽可能避免酸性太强的反应条件，造成红霉素降解，是控制这个杂质的有效方法。

54

六、阿奇霉素相关物的控制

3、反应中间体残留

- (1)、EP要求控制的阿奇霉素16个相关物中，只有氮红霉素 (EP-A)是残留中间体，因此，尽可能使甲基化反应完成彻底，就可以控制；
- (2)、红霉素(E)-肟残留，是Beckmann重排不充分的结果，因此，必须检测和控制反应的终点；
- (3)、国产阿奇霉素中存在有残留中间体红霉素6,9-亚氨醚和9,11-亚氨醚，在中国药典中称为杂质偕亚氨醚，它们是氮红霉素的前体，还原反应彻底是避免这个杂质的关键。

55

六、阿奇霉素相关物的控制

4、存在疑问的EP相关物

- (1)、EP和USP要求控制的阿奇霉素16个相关物中，EP-P是唯一未知结构的杂质，还给出了保留时间、相对保留时间和限度。因此，可以断定这个杂质是基础出现并需要加以控制的；根据我们的研究，有可能是阿奇霉素的8-位差向异构体
- (2)、EP要求控制的阿奇霉素16个相关物中，EP-H,对乙酰氨基苯磺酰甲胺基阿奇霉素的来源不清楚，在阿奇霉素峰鉴定色谱图中也没有包括。

56

七、各药典对AZM相关物的控制指标

• 欧洲药典 EP 7.0

- (1)、要求控制的相关物有16个,但在对照品溶液、相对保留时间、AZM色谱峰鉴别图中 (EP和Waters) 均没有列出相关物EP-K;除EP-D、H和K外,均给出了保留时间和相对保留时间;
- (2)、EP-D + EP-J < 0.5%;
- (3)、EP-B < 2.0%;
- (4)、EP-A, C, E, F, H, I, L, M, N, O, P < 0.5%;
- (5)、其它未知杂质, < 0.2%; (包括EP-G, K)

57

七、各药典对AZM相关物的控制指标

• 欧洲药典 EP 7.0

- (3)、忽略< 0.1%、N-氧化物前和AZM B后的峰;
- (4)、总杂质< 3.0%;
- (5)、对EP-H, 3'-N-去甲基-3'-N-对乙酰胺基苯磺酰基阿奇霉素的含量未作具体限定。

58

七、各药典对AZM相关物的控制指标

• 美国药典USP 34

- (1)、要求控制的相关物有13个,其中N-去甲基-N-甲酰胺基阿奇霉素列出了比旋度;列出了相对保留时间和相对响应因子、AZM色谱峰鉴别图中 (EP和Waters) 均没有列出相关物EP-K;
- (2)、美国药典对EP中下列3个杂质未标明控制:
 - EP-D, 阿奇霉素F; 2-CH₂OH
 - EP-K, 阿奇霉素E, C¹⁴, 1''-epoxy-
 - EP-H, 3'-N-去甲基-3'-N-对乙酰胺基苯磺酰基阿奇霉素 关系

59

七、各药典对AZM相关物的控制指标

- (3)、控制杂质限度< 0.5%的有9个: N-氧化物; 3'-甲酰胺基-, 3'-氨基-; 3'-N-去甲基-3'-N-甲酰胺基-; 3'-酮基-; 3'-N-去甲基-3'-N-对甲苯磺酰基阿奇霉素; 阿奇霉素C; 2-丙基-; 氮红霉素
- (4)、< 0.7%: N-去甲基-阿奇霉素
- (5)、< 0.3%: 去克拉定糖阿奇霉素
- (6)、< 0.2%: unknown; 单个未知杂质
- (7)、总杂质: < 3.0%
- (8)、总体上, USP-34和EP-7.0接近, 对出现可能性小的2-CH₂OH、C¹⁴、1''-环氧、及CP-称为Gx的杂质 含量不作具体限定

60

七、各药典对AZM相关物的控制指标

• 中国药典CP2010

- (1)、要求控制的相关物有4项，实际杂质化合物6个，其中N-去甲基阿奇霉素和去克拉定糖阿奇霉素放在一起控制，称为杂质D+J，红霉素A 6,9-亚氨基醚和9,11-亚氨基醚放在一起控制，称为红霉素A偕亚氨基醚。列出了相对保留时间和校正因子；
- (2)、注射用制剂原料药限度：
杂质B，阿奇霉素B < 1.0%；
其它单个杂质 < 0.5%；
总杂质 < 2.0%。比USP < 3.0% 限定高
< 2.0%；口服原料药B其它单个杂质 < 1.0%，总杂质 < 4.0%；

61

七、各药典对AZM相关物的控制指标

- (3)、口服用制剂原料药相关物限度：
杂质B，阿奇霉素B < 2.0%；
其它单个杂质 < 1.0%；
总杂质 < 4.0%。

62

七、中国药典与EP和USP的差距

- (1)、由于我国不是阿奇霉素的原创国，体制上存在一些缺陷，造成在相关物研究的不到位，目前还没有能科学、系统和完整地研究阿奇霉素相关物的化学，为质检部门和用户提供必需的相关物和数据；
- (2)、EP要求控制的相关物有16个，非常详细地给出了色谱操作条件和操作方法、峰鉴别的色谱图、保留时间、相当保留时间、校正因子和限定值，用户可以获得相关物的对照品，保证质量控制。
- (3)、中国药典中系统适应性试验中标明的单个杂质只有AZM B，杂质H只是重要的参比样品，红霉素偕亚氨基醚和杂质I+J都是混合物，因此，对质量的控制的不够科学和完善。

63

七、中国药典与EP和USP的差距

- (4)、由于没有相关物，从国外又买不到，使药典的执行陷入有法可循，无据可依的尴尬局面，缺少可操作性。
- (5)、由于缺少相关物对照品，也就是缺少制订药典质量的控制的技术支撑，对杂质的限度规定也是很粗糙，给出的色谱操作条件和操作方法、峰鉴别的色谱图、保留时间、相当保留时间、校正因子和限定值都不够科学和完整。
- (6)、我国红霉素与欧美国家不同，含红霉素 B少，红霉素 C多，或两者都有，因此，需要根据国情考虑对阿奇霉素B和C的限定标准。
- (7)、我国有关部门正在进行大量工作来完善药典的制定和修订工作，和国际接轨。

64

八、展望

我国已经解决了以下阿奇霉素相关物的合成技术，正在筹备建立相关物的对照品库和数据库，逐步与EP和USP接轨，为我国药检、科研、生产和外贸用户提供必需的相关物对照品和数据、以及有关技术支持：

- (1)、EP-A, 氮红霉素
- (2)、EP-B, 阿奇霉素 B
- (3)、EP-E, 3'-氨基阿奇霉素
- (4)、EP-F, 3'-*N*-乙酰基-3'-*N*-去甲基阿奇霉素
- (5)、EP-G, 3'-*N*-对甲苯磺酰基-3'-*N*-去甲基阿奇霉素

65

八、展望

- (6)、EP-H, 3'-*N*-对乙酰氨基苯磺酰基-3'-*N*-去甲基阿奇霉素
- (7)、EP-I, 3'-*N*-去甲基阿奇霉素
- (8)、EP-J, 3'-*O*-去克拉定糖阿奇霉素
- (9)、EP-L, 阿奇霉素3'-*N*-氧化物
- (10)、EP-M, 3'-甲酰胺基阿奇霉素

66

人类健康——

北京理工大学生命学院的
崇高目标！

67

谢 谢！

68