



阿奇霉素和克拉霉素 相关物的研究

报告人：孙立权

北京理工大学 生命学院



北京理工大学



报告内容

- 一、相关物简介
- 二、阿奇霉素相关物
- 三、克拉霉素相关物
- 四、红霉素相关物
- 五、罗红霉素相关物
- 六、小结



一、相关物简介

相关物（related substance），或者称“有关物质”*，是药物质量研究中关键性的项目之一，其种类和含量是反映药物安全性和纯度的直接指标。

阿奇霉素和克拉霉素的的相关物数量很多，但是很难通过商业渠道获得。

*胡昌勤. 化学药品杂质控制的现状与展望. 中国科学: 化学, 2010, 40 (6): 679 - 687

阿奇霉素的相关物

序号	相关物名称	美国药典	欧洲药典	英国药典	中国药典	注射液
1	阿奇霉素氮氧化物	√	√	√		√
2	氮红霉素	√	√	√		√
3	3-去克拉定糖阿奇霉素	√	√	√	√	√
4	3'-N-去甲基阿奇霉素	√	√	√	√	√
5	3'-N-去甲基-3'-N-对甲苯磺酰基阿奇霉素	√	√	√		
6	3'-N-去甲基-3'-N-对乙酰胺基苯磺酰基阿奇霉素		√	√	√	
7	3'-N-去甲基-3'-N-甲酰基阿奇霉素		√	√		
8	阿奇霉素B	√	√	√	√	
9	3'-氨基阿奇霉素	√	√	√		
10	3'-N-去二甲基-3'-N-甲酰基阿奇霉素	√	√	√		
11	阿奇霉素C	√	√	√		
12	13-丙基阿奇霉素	√	√	√		
13	2-羟甲基阿奇霉素 (阿奇霉素F)	√	√	√		
14	2,1"-环氧阿奇霉素 (阿奇霉素E)		√	√		
15	3'-酮基阿奇霉素	√	√	√		
16	红霉素A 6,9-亚胺醚				√	
17	红霉素A 9,11-亚胺醚				√	
18	红霉素A 9-(E)肟					√

克拉霉素相关物



序号	相关物名称	美国药典	欧洲药典	英国药典	中国药典
1	克拉霉素F	√	√	√	
2	6-O-甲基-13-甲基-红霉素	√	√	√	
3	4',6-O-二甲基-红霉素A	√	√	√	
4	6-O-甲基-红霉素A-9(E)肟	√	√	√	
5	6-O-甲基-红霉素A-9(E)-(O-甲基)肟	√	√	√	
6	红霉素A-9(E)肟	√	√	√	
7	3'-N-去甲基-6-O-甲基-红霉素A-9(E)肟	√	√	√	
8	3'-N-去甲基-6-O-甲基-红霉素	√	√	√	
9	6,11-O-二甲基-红霉素	√	√	√	
10	6,12-O-二甲基-红霉素	√	√	√	
11	3'-N-去甲基-3'-N-甲酰化-6-O-甲基-红霉素	√	√	√	
12	3-O-去克拉定糖-6-O-甲基-红霉素	√	√	√	
13	6-O-甲基-红霉素A-9(Z)肟	√	√	√	
14	6-O-甲基-红霉素A-9(Z)-(O-甲基)肟	√	√	√	
15	10,11-脱水-6-O-甲基-红霉素	√	√	√	
16	3-O-去克拉定糖-9,12-半缩酮-8,9:10,11-二脱水-6-O-甲基-红霉素	√	√	√	



相关物的特点:

- (1)产品质量主要是通过产品中相关物的种类和含量来控制的;
- (2)相关物生成途径有: a. 原料中红霉素的相关物经过化学反应生成; b. 产品合成的副产物; c. 残留的工艺中间体; d. 降解产物;
- (3)相关物品种繁多、含量很少, 结构复杂, 要全部将它们分离、制备和鉴定是非常困难的;
- (4)相关物的出现是与工艺密切相关的、特别是经常出现、含量较多的相关物可以直接作为衡量工艺指标。

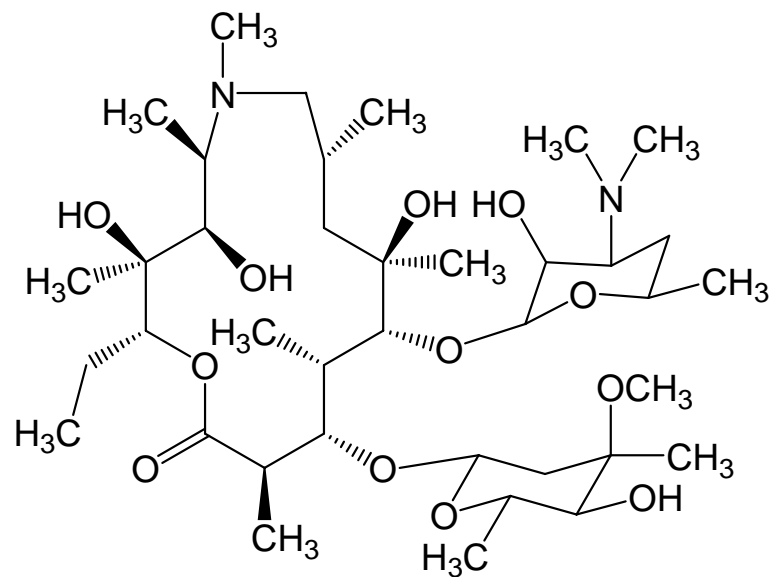


相关物的特点:

- (1)产品质量主要是通过产品中相关物的种类和含量来控制的;
- (2)相关物生成途径有: a. 原料——红霉素的相关物经过化学反应生成; b. 产品合成的副产物与; c. 残留的工艺中间体; d. 降解产物;
- (3)相关物品种繁多、含量很少, 结构复杂, 要全部将它们分离、制备和鉴定是非常困难的;
- (4)相关物的出现是与工艺有关的、特别是经常出现、含量较多的相关物可以直接作为衡量工艺指标。



二、阿奇霉素相关物



Azithromycin A

- ◆中检院主持的国家科技支撑计划项目《药品注射剂检测技术研究》中的子课题。
- ◆参与国家药品标准提高的研究工作。

阿奇霉素的相关物

序号	相关物名称	美国药典	欧洲药典	英国药典	中国药典	注射液
1	阿奇霉素氮氧化物	√	√	√		√
2	氮红霉素	√	√	√		√
3	3-去克拉定糖阿奇霉素	√	√	√	√	√
4	3'-N-去甲基阿奇霉素	√	√	√	√	√
5	3'-N-去甲基-3'-N-对甲苯磺酰基阿奇霉素	√	√	√		
6	3'-N-去甲基-3'-N-对乙酰胺基苯磺酰基阿奇霉素		√	√	√	
7	3'-N-去甲基-3'-N-甲酰基阿奇霉素		√	√		
8	阿奇霉素B	√	√	√	√	
9	3'-氨基阿奇霉素	√	√	√		
10	3'-N-去二甲基-3'-N-甲酰基阿奇霉素	√	√	√		
11	阿奇霉素C	√	√	√		
12	13-丙基阿奇霉素	√	√	√		
13	2-羟甲基阿奇霉素 (阿奇霉素F)	√	√	√		
14	2,1''-环氧阿奇霉素 (阿奇霉素E)		√	√		
15	3'-酮基阿奇霉素	√	√	√		
16	Unknown structure					

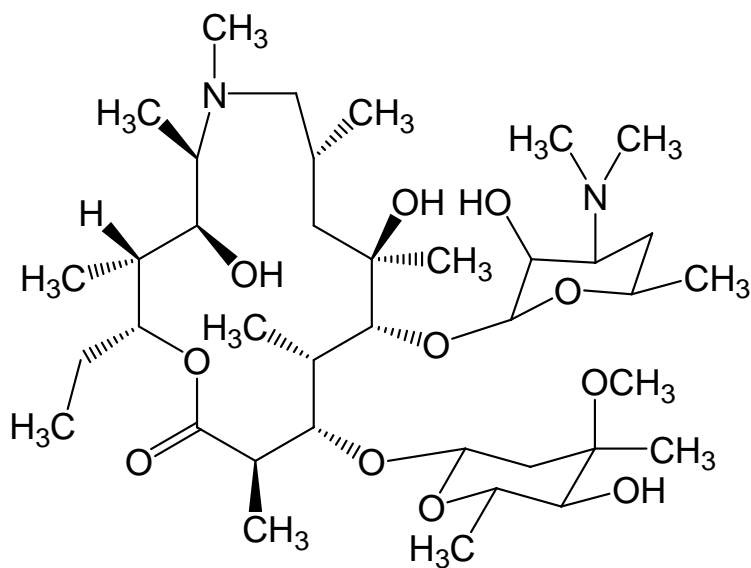


阿奇霉素国内产品中的相关物

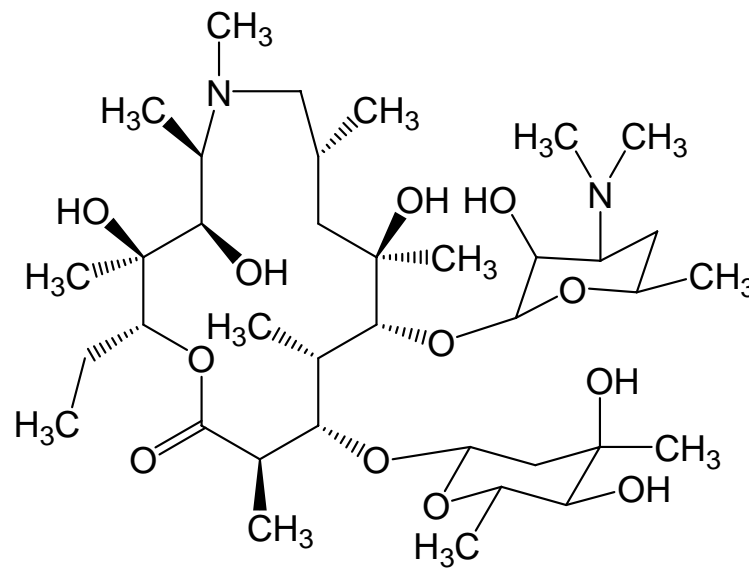
序号	相关物名称
1	红霉素A 9-(E)肟
2	红霉素A 6,9-亚胺醚
3	红霉素A 9,11-亚胺醚
4	阿奇霉素11,12-硼酸酯
5	3-去克拉定糖氮红霉素
6	氮红霉素11, 12-硼酸酯
7	红霉素A 8, 9-脱水-6, 9-半缩酮
8	红霉素A 8, 9;9, 12-螺缩酮
9	阿奇霉素Z
10	红霉素A 9-(Z)肟



1、来源于红霉素相关物的杂质



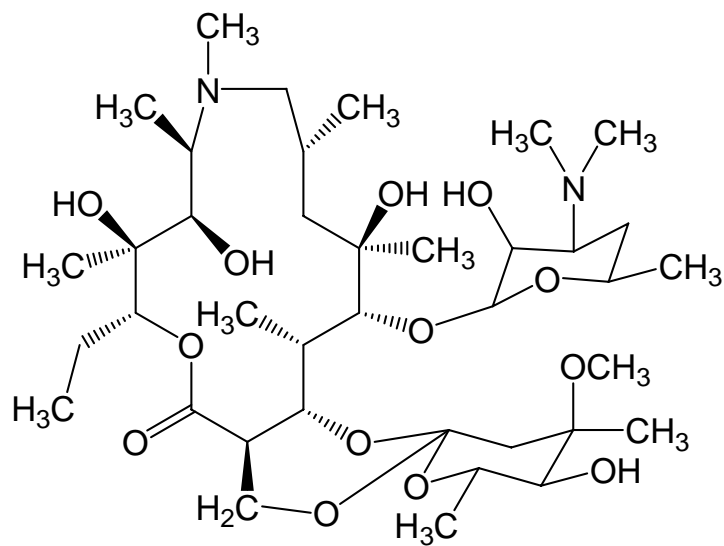
Azithromycin B



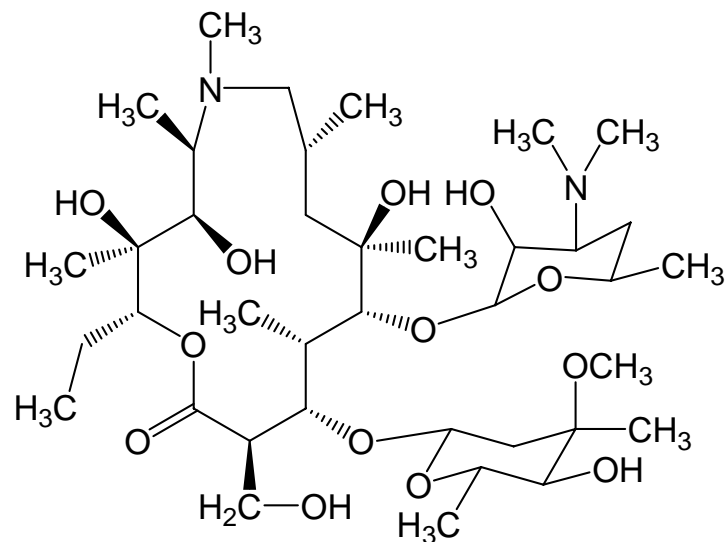
Azithromycin C



1、来源于红霉素相关物的杂质



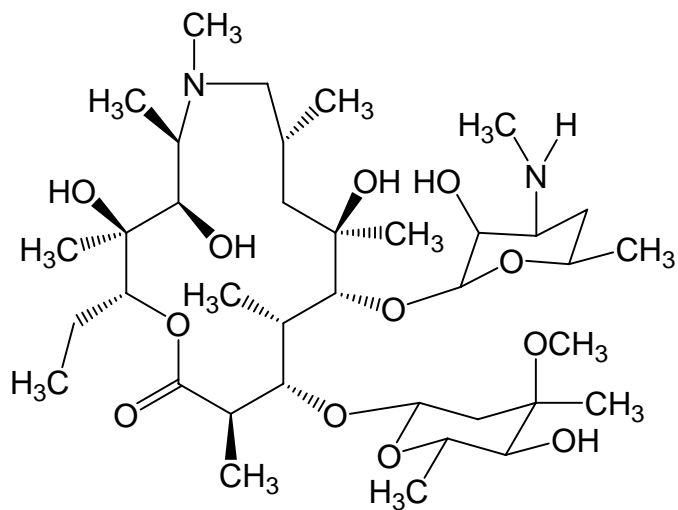
Azithromycin E



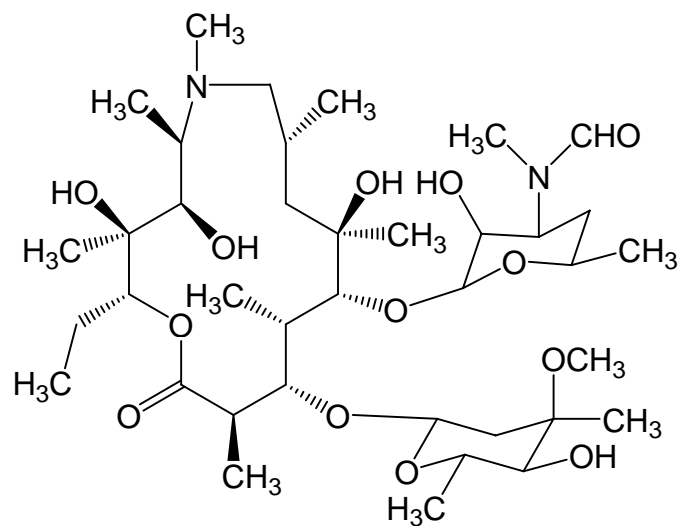
Azithromycin F



1、来源于红霉素相关物的杂质



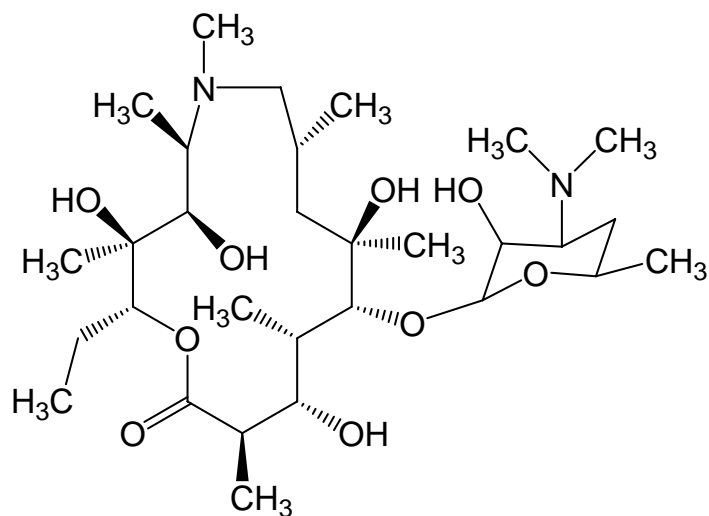
N-demethylazithromycin A



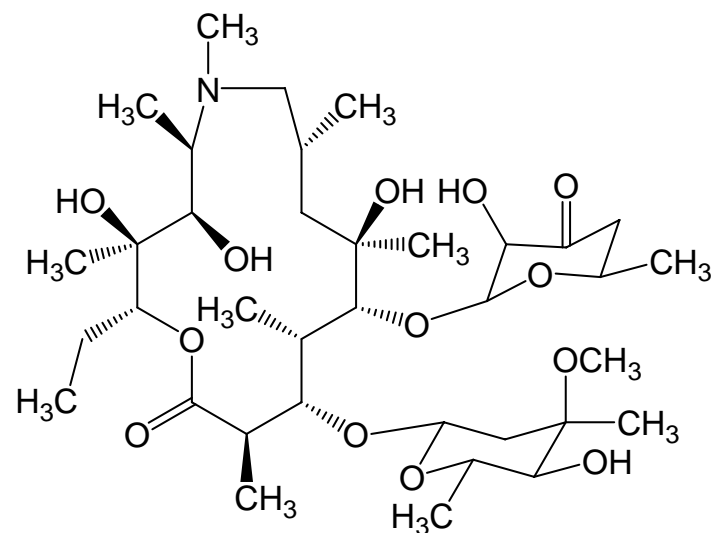
N-demethyl-N-formylazithromycin A



2、来源于副反应的杂质



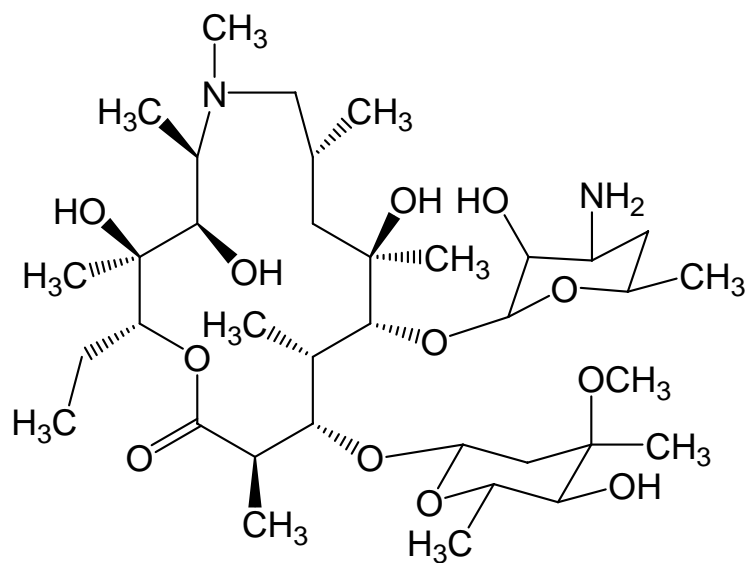
Decladinosylazithromycin A



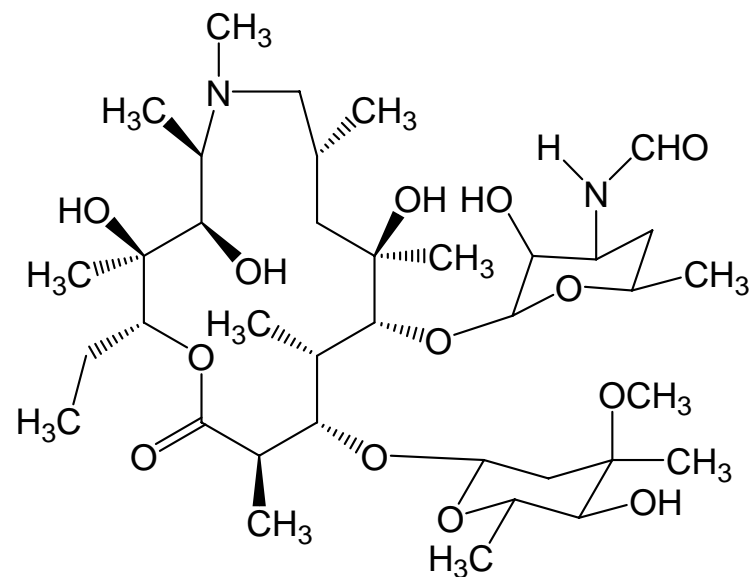
3'-de(dimethylamino)-oxoazithromycin A



2、来源于副反应的杂质



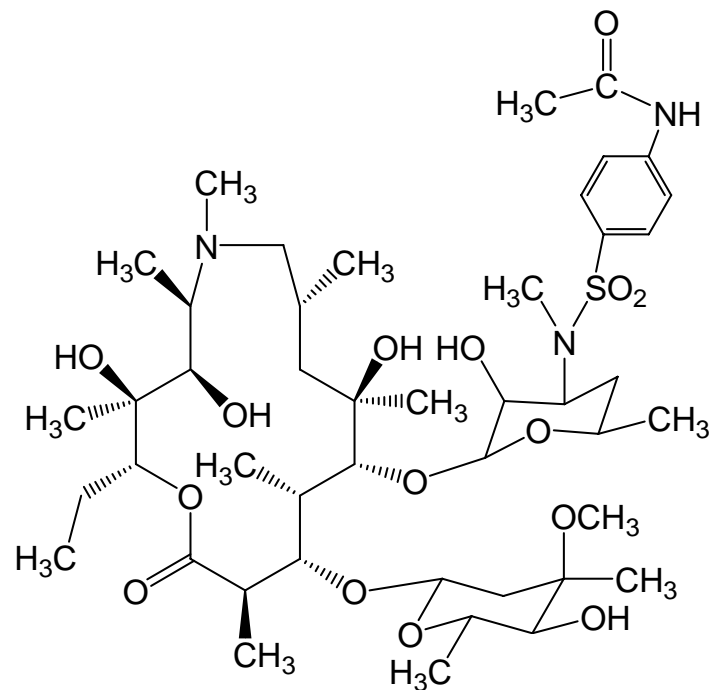
3'-(N,N-didemethyl)azithromycin A



N,N-didemethyl-N-formylazithromycin A



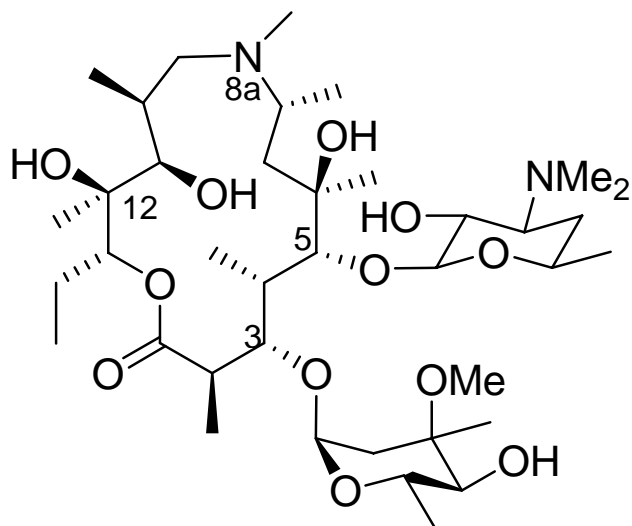
4、来源未知的杂质-Gx



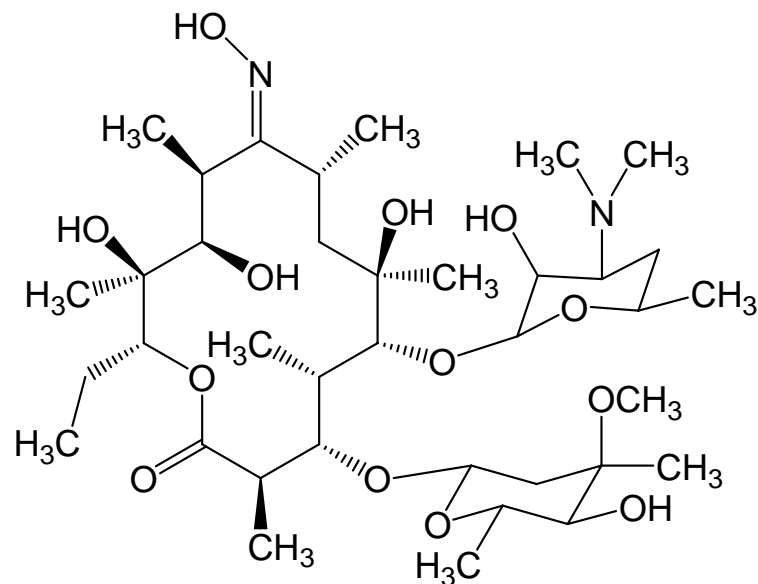
3'-N-[[4-acetylamino]phenyl]sulphonyl]-3'-N-demethylazithromycin



国产阿奇霉素中的其它杂质



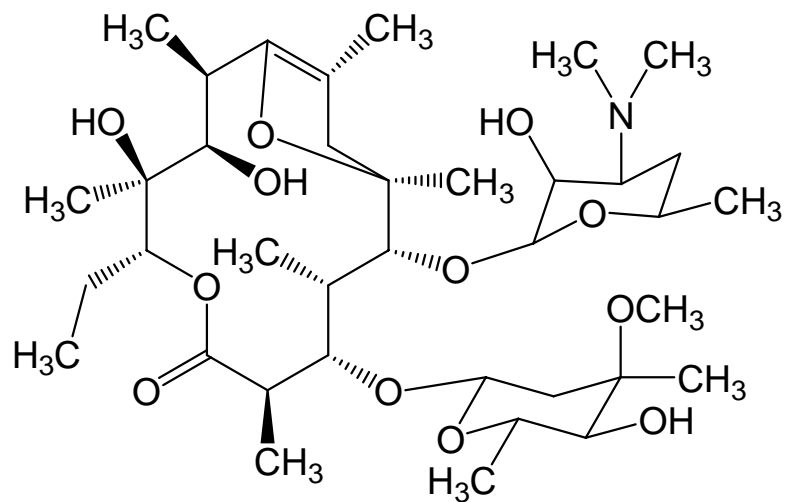
9-deoxy-8a-aza-homoerythromycin A



Erythromycin A 9-(Z)-Oxime



国产阿奇霉素中的其它杂质



红霉素A 8,9-脱水-6,9-半缩酮

阿奇霉素相关物（红色为我们已可以制备；其他正在研制）

序号	相关物名称	美国药典	欧洲药典	英国药典	中国药典
1	阿奇霉素氮氧化物	√	√	√	√
2	氮红霉素	√	√	√	√
3	3-去克拉定糖阿奇霉素	√	√	√	√
4	3'-N-去甲基阿奇霉素	√	√	√	
5	3'-N-去甲基-3'-N-对甲苯磺酰基阿奇霉素	√	√	√	
6	3'-N-去甲基-3'-N-对乙酰胺基苯磺酰基阿奇霉素	√	√	√	
7	3'-N-去甲基-3'-N-甲酰基阿奇霉素	√	√	√	√
8	阿奇霉素B	√	√	√	
9	3'-氨基阿奇霉素	√	√	√	
10	3'-N-去二甲基-3'-N-甲酰基阿奇霉素	√	√	√	
11	阿奇霉素C	√	√	√	
12	13-丙基阿奇霉素	√	√	√	
13	2-羟甲基阿奇霉素（阿奇霉素F）	√	√	√	
14	2,1''-环氧阿奇霉素（阿奇霉素E）	√	√	√	
15	3'-酮基阿奇霉素	√	√	√	
16	红霉素A 6,9-亚胺醚	√	√	√	
17	红霉素A 9,11-亚胺醚	√	√	√	



阿奇霉素国内产品中的相关物（均已制备）

序号	相关物名称
1	红霉素A 9-(E)肟
2	红霉素A 6,9-亚胺醚
3	红霉素A 9,11-亚胺醚
4	阿奇霉素11,12-硼酸酯
5	3-去克拉定糖氮红霉素
6	氮红霉素11, 12-硼酸酯
7	红霉素A 8, 9-脱水-6, 9-半缩酮
8	红霉素A 8, 9;9, 12-螺缩酮
9	阿奇霉素Z
10	红霉素A 9-(Z)肟

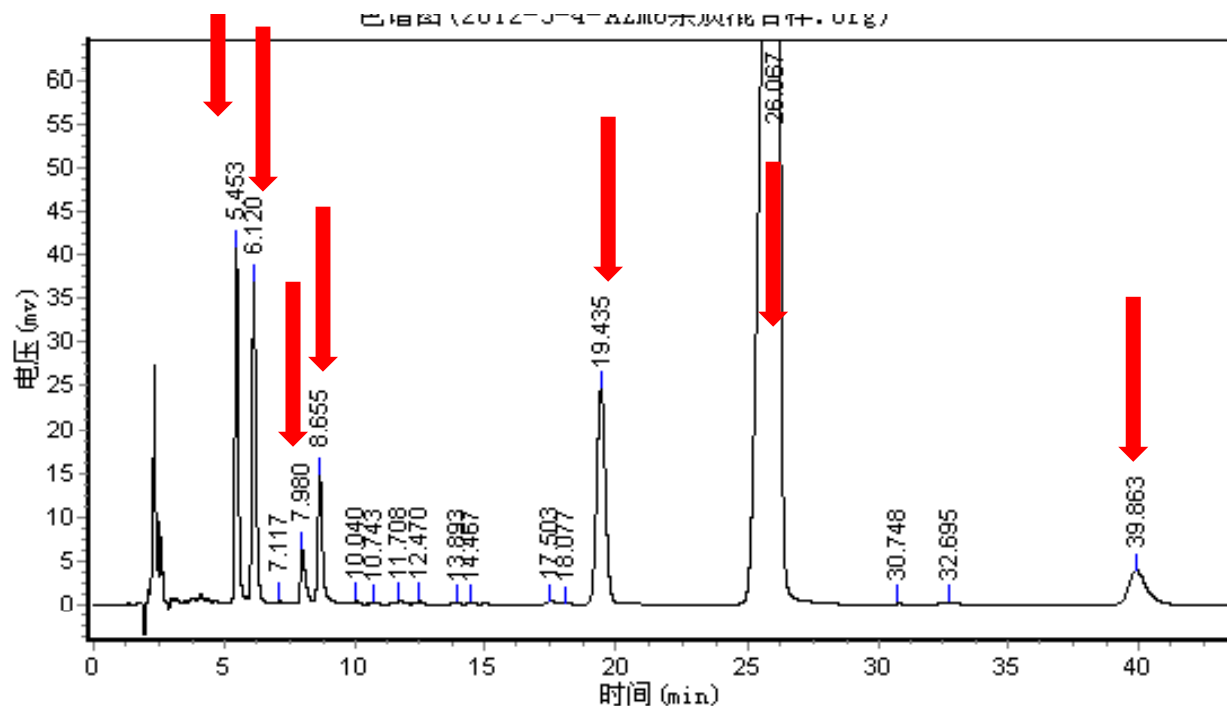


样品HPLC适用性结果

按照2010版中国药典检测条件，配制了相应的样品，分析结果的色谱图如下：



色谱条件：用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以磷酸盐缓冲液（取0.05mol/L磷酸氢二钾溶液，用20%的磷酸溶液调节pH值至8.2）-乙腈（45：55）为流动相；柱温30℃；检测波长为210nm。



1—6,9亚胺醚； 2—9,11亚胺醚； 3—去甲基阿奇霉素； 4—去克拉定糖阿奇霉素；
5—杂质Gx； 6—阿奇霉素； 7—阿奇霉素B

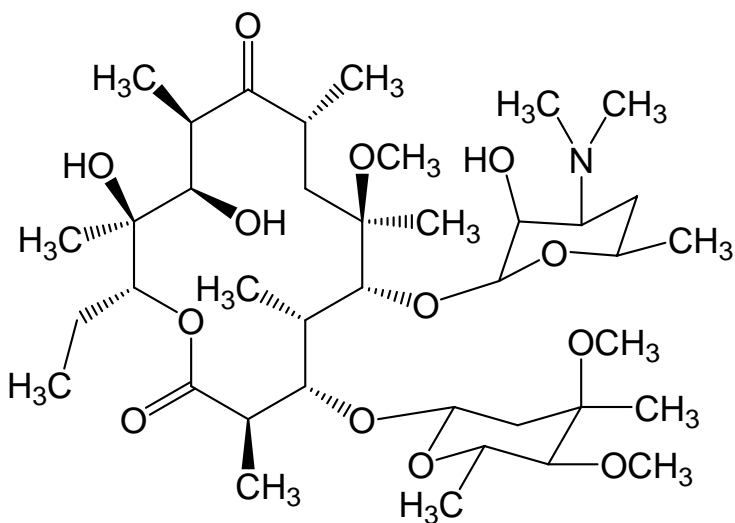
克拉霉素相关物



序号	相关物名称	美国药典	欧洲药典	英国药典	中国药典
1	克拉霉素F	√	√	√	
2	6-O-甲基-13-甲基-红霉素	√	√	√	
3	4',6-O-二甲基-红霉素A	√	√	√	
4	6-O-甲基-红霉素A-9(E)肟	√	√	√	
5	6-O-甲基-红霉素A-9(E)-(O-甲基)肟	√	√	√	
6	红霉素A-9(E)肟	√	√	√	
7	3'-N-去甲基-6-O-甲基-红霉素A-9(E)肟	√	√	√	
8	3'-N-去甲基-6-O-甲基-红霉素	√	√	√	
9	6,11-O-二甲基-红霉素	√	√	√	
10	6,12-O-二甲基-红霉素	√	√	√	
11	3'-N-去甲基-3'-N-甲酰化-6-O-甲基-红霉素	√	√	√	
12	3-O-去克拉定糖-6-O-甲基-红霉素	√	√	√	
13	6-O-甲基-红霉素A-9(Z)肟	√	√	√	
14	6-O-甲基-红霉素A-9(Z)-(O-甲基)肟	√	√	√	
15	10,11-脱水-6-O-甲基-红霉素	√	√	√	
16	3-O-去克拉定糖-9,12-半缩酮-8,9:10,11-二脱水-6-O-甲基-红霉素	√	√	√	

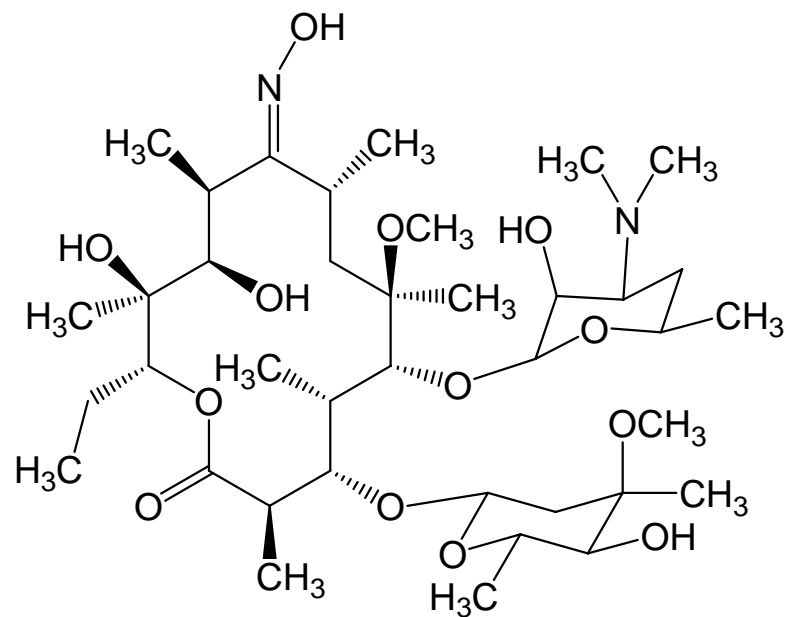


克拉霉素的相关物



4''-O-methyl-clarithromycin A

4''-O-甲基克拉霉素

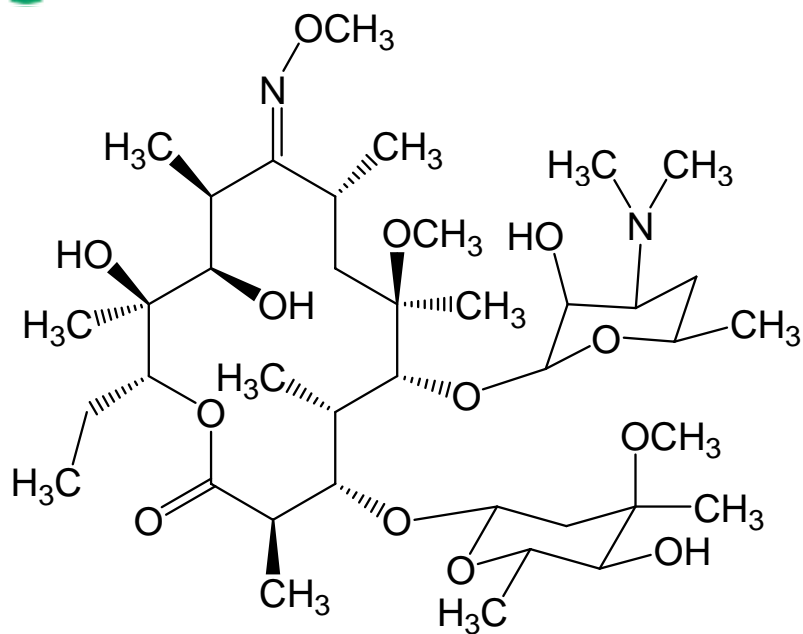


6-O-methylerythromycin A (E)-9-oxime

克拉霉素A-9 (E) 肟

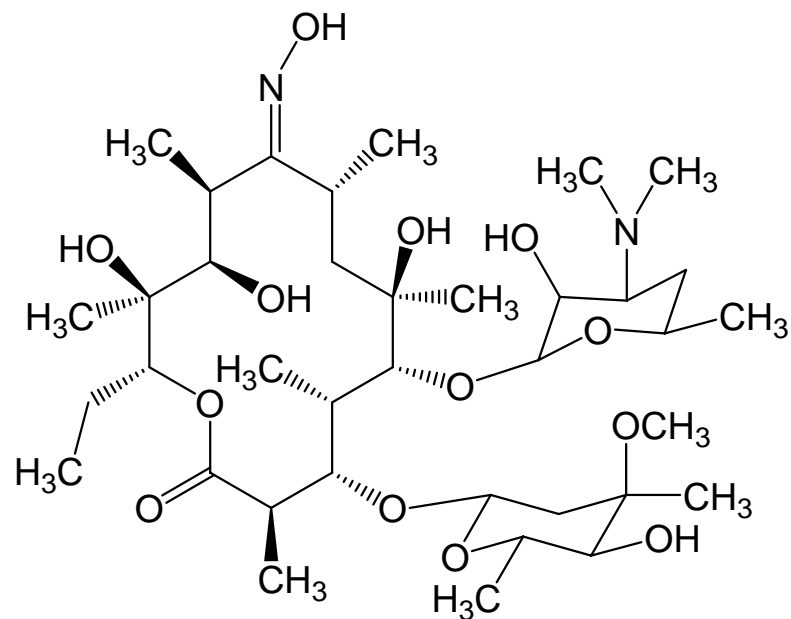


克拉霉素的相关物



9-methyl-6-O-methylerythromycin A (E)-9-oxime,

9-O-甲基克拉霉素A-9 (E) 肟

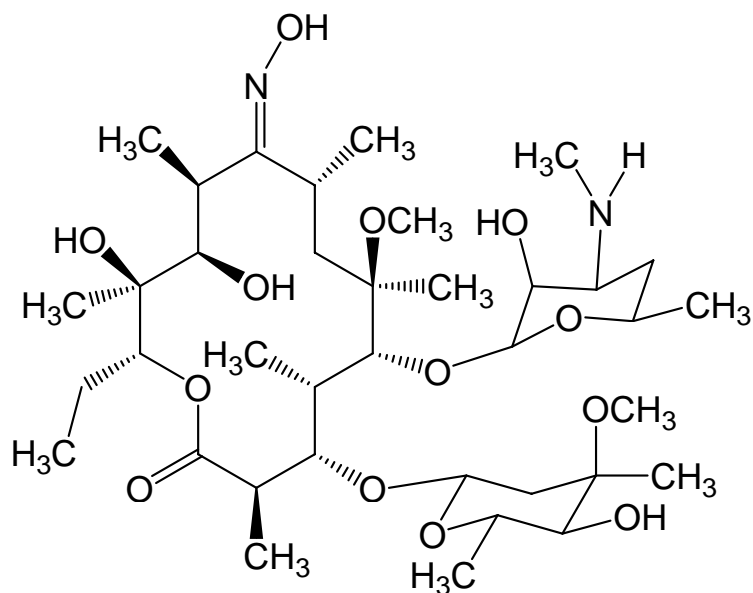


Erythromycin A 9-(E)-Oxime

红霉素A-9 (E) 肟

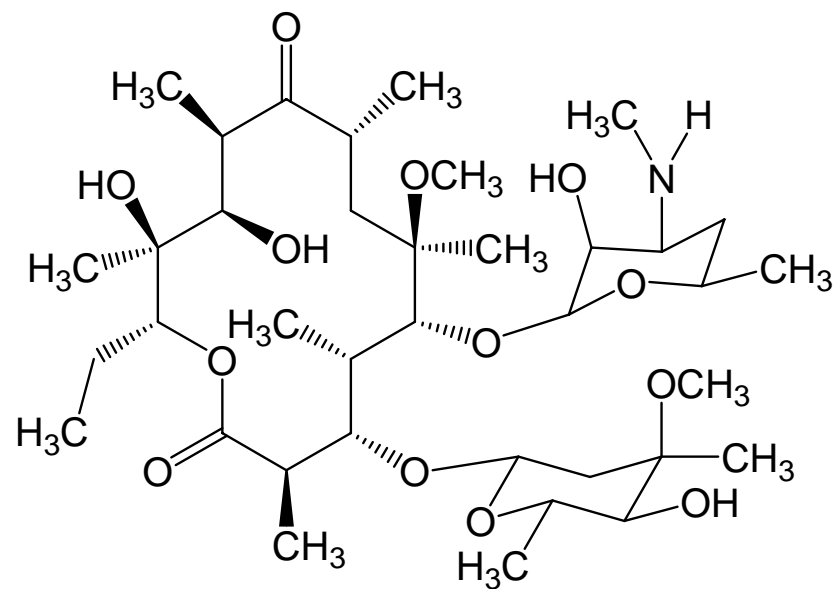


克拉霉素的相关物



3'-N-demethyl-6-O-methylerythromycin A (E)-9-oxime,

3'-N-去甲基-克拉霉素A-9(E)肟

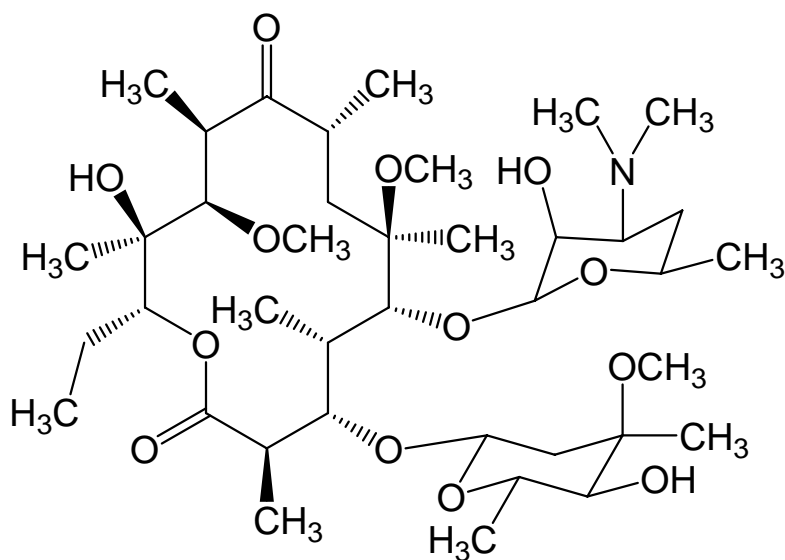


3'-N-demethyl-clarithromycin A

3'-N-去甲基-克拉霉素

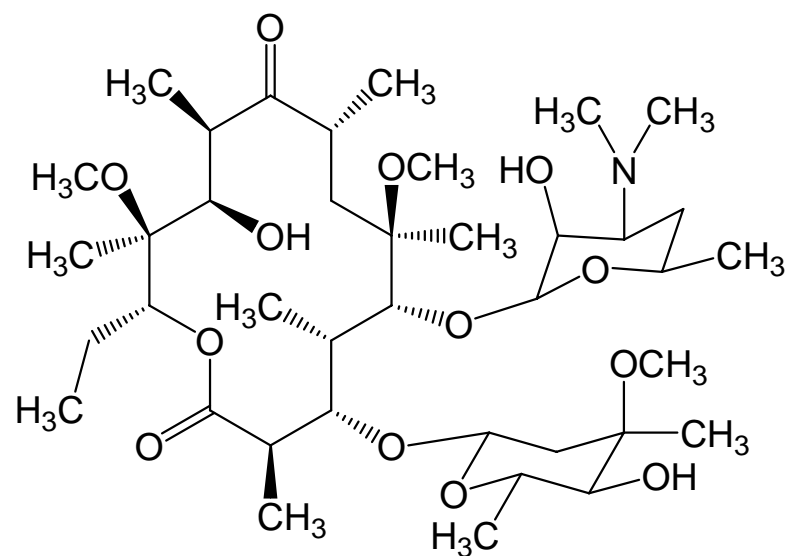


克拉霉素的相关物



11-*O*-methyl-clarithromycin A

11-*O*-甲基克拉霉素

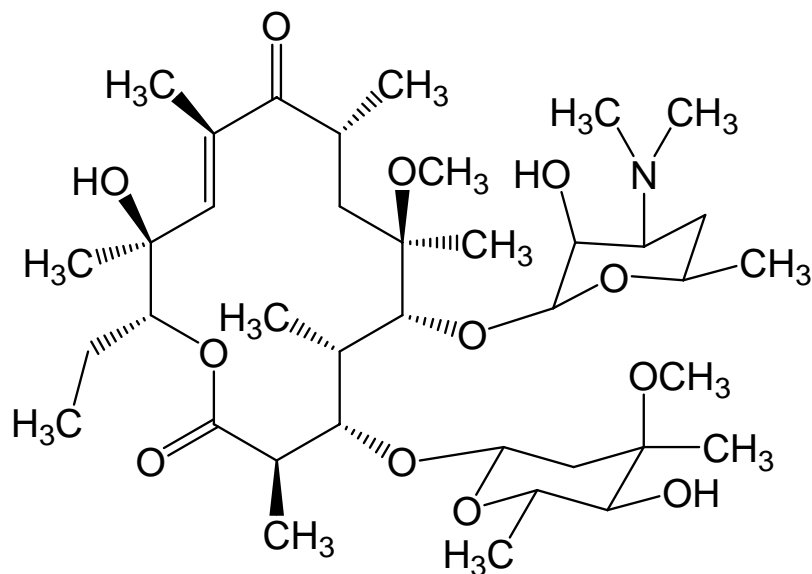


12-methyl-clarithromycin A

12-*O*-甲基克拉霉素

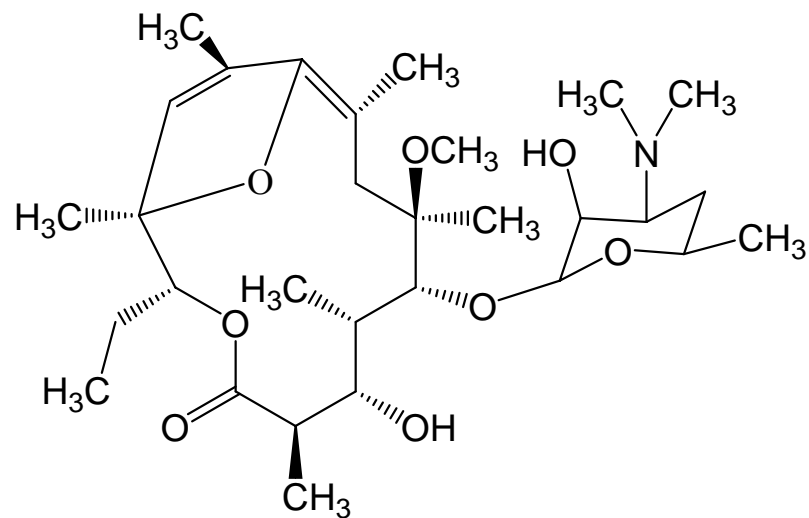


克拉霉素的相关物



(10E)-10,11-didehydro-11-deoxy-clarithromycin A

10, 11-脱水-克拉霉素



3-O-decladinosyl-8,9:10,11-dianhydro-clarithromycin A-9,12-hemiketal

3-去克拉定糖-9, 12-半缩酮-8, 9:
10, 11-二脱水-克拉霉素



克拉霉素相关物 (红色为已制备)

序号	相关物名称	美国药典	欧洲药典	英国药典	中国药典
1	克拉霉素F	√	√	√	
2	6-O-甲基-13-甲基-红霉素	√	√	√	
3	4',6-O-二甲基-红霉素A	√	√	√	
4	6-O-甲基-红霉素A-9(E)肟	√	√	√	
5	6-O-甲基-红霉素A-9(E)-(O-甲基)肟	√	√	√	
6	红霉素A-9(E)肟	√	√	√	
7	3'-N-去甲基-6-O-甲基-红霉素A-9(E)肟	√	√	√	
8	3'-N-去甲基-6-O-甲基-红霉素	√	√	√	
9	6,11-O-二甲基-红霉素	√	√	√	
10	6,12-O-二甲基-红霉素	√	√	√	
11	3'-N-去甲基-3'-N-甲酰化-6-O-甲基-红霉素	√	√	√	
12	3-O-去克拉定糖-6-O-甲基-红霉素	√	√	√	
13	6-O-甲基-红霉素A-9(Z)肟	√	√	√	
14	6-O-甲基-红霉素A-9(Z)-(O-甲基)肟	√	√	√	
15	10,11-脱水-6-O-甲基-红霉素	√	√	√	
16	3-O-去克拉定糖-9,12-半缩酮-8,9:10,11-二脱水-6-O-甲基-红霉素	√	√	√	

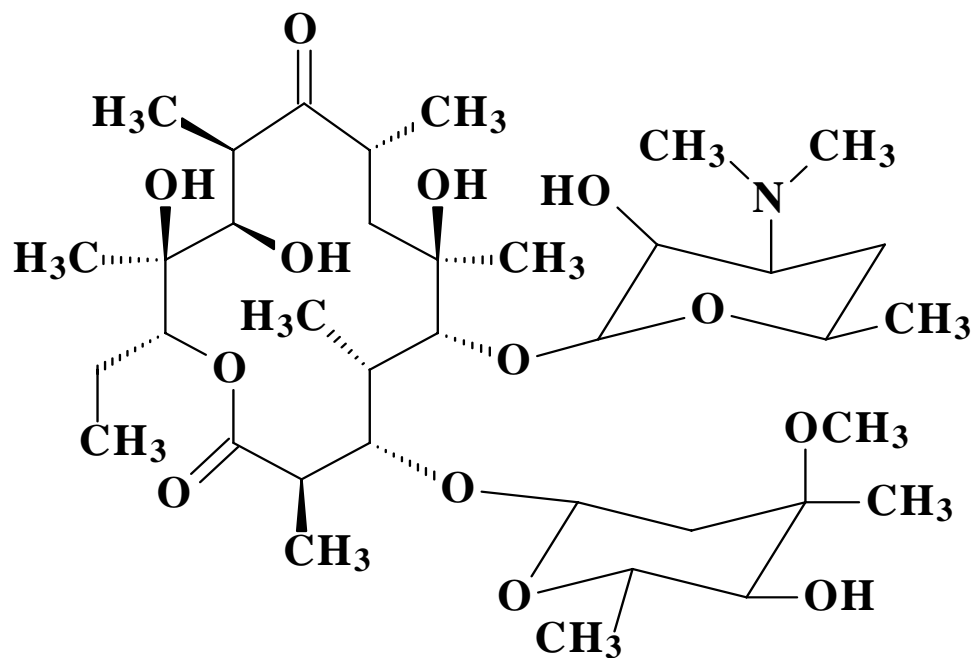


罗红霉素相关物 (红色为已制备)

序号	相关物名称	美国药典	欧洲药典	英国药典	中国药典
1	红霉素A		√	√	
2	3-去克拉定糖-9-((2-甲氧基乙氧基)-甲基)红霉素A-9(E)肟		√	√	
3	红霉素A-9(E)肟		√	√	
4	9-(((2-甲氧基乙氧基)甲氧基)甲基)红霉素A-9(E)肟		√	√	
5	9-((2-氯乙氧基)-甲基)红霉素A-9(E)肟		√	√	
6	9-(((2-羟基甲氧基)乙氧基)甲基)红霉素A-9(E)肟		√	√	
7	9-((2-甲氧基乙氧基)甲基)红霉素A-9(Z)肟		√	√	
8	3'-N-去甲基-9-((2-甲氧基乙氧基)甲基)红霉素A-9(E)肟		√	√	
9	3''-O-去甲基-9-((2-甲氧基乙氧基)甲基)红霉素A-9(E)肟		√	√	
10	12-脱羟基-9-((2-甲氧基乙氧基)甲基)红霉素A-9(E)肟		√	√	
11	2'-O-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-9-((2-甲氧基乙氧基)甲基)红霉素A-9(E)肟		√	√	



五、红霉素的相关物



红霉素A (Erythromycin A)

五、红霉素的相关物 (红色为已制备)

序号	相关物名称	美国药典	欧洲药典	英国药典	中国药典
1	红霉素B	√	√	√	√
2	红霉素C	√	√	√	√
3	3'-N-去甲基红霉素	√	√	√	√
4	红霉素E		√	√	
5	红霉素F		√	√	
6	6, 9-半缩酮-8, 9-脱水红霉素		√	√	
7	拟6, 9-半缩酮-8, 9-脱水红霉素	√	√	√	√
8	6, 9; 9, 12-螺缩酮-红霉素		√	√	



六、小结

经过10多年的努力，深入地进行了红霉素类大环内酯类相关物的研究，已经能够制备大部分阿奇霉素相关物（17种），同时，对克拉霉素相关物（6种），红霉素相关物（5种）和罗红霉素相关物（5种）的研究也在进行。

相应的制备方法正在论文发表当中。



我们的目标——

为提高我国大环内酯类抗生素的药品质量而贡献力量！

谢谢大家！

北京理工大学