

# 加米霉素的研究进展

杨新艳<sup>1,2</sup>, 侯林<sup>1,2</sup>, 周德刚<sup>1,2</sup> (1. 国家兽用药品工程技术研究中心, 河南洛阳 471003; 2. 洛阳惠中兽药有限公司, 河南洛阳 471000)

**摘要** 加米霉素是动物专用的半合成大环内酯类抗生素, 对于防治牛的呼吸系统疾病具有显著疗效, 有广阔的应用和发展前景。综述了加米霉素的理化性质、合成方法和药理活性, 旨在为该药在兽医临床上的应用提供参考。

**关键词** 加米霉素; 合成; 药理活性

中图分类号 S859.79 文献标识码 A 文章编号 0517-6611(2016)31-0150-03

## Research Progress of Gamithromycin

YANG Xin-yan<sup>1,2</sup>, HOU Lin<sup>1,2</sup>, ZHOU De-gang<sup>1,2</sup> (1. National Research Center for Veterinary Medicine, Luoyang, Henan 471003; 2. Luoyang Huizhong Animal Medicine Co., Ltd., Luoyang, Henan 471000)

**Abstract** Gamithromycin is a novel semisynthesis macrolide for animals, which has curative effects on prevention and treatment of bovine respiratory disease, and has wide application and development prospects. In this research, the physic-chemical properties, synthesis conditions and pharmacological activities were reviewed, which aimed at providing reference for clinical veterinary application.

**Key words** Gamithromycin; Synthesis; Pharmacological activity

随着畜牧业的发展及养殖集约化, 兽药在防治畜禽疾病方面起着至关重要的作用。但是, 由于养殖技术的缺乏和一些药物的不规范使用, 导致细菌耐药性增强, 从而使得抗菌药物的药效降低, 动物疾病的防控难度越来越大<sup>[1]</sup>。

加米霉素(Gamithromycin)是法国梅里亚公司<sup>[2]</sup>开发研制的新一代半合成十五元氮杂大环内酯类抗菌药物, 化学名称为(2R, 3S, 4R, 5S, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 13 - [(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- $\alpha$ -L-吡喃核糖基)氧]-2-乙基-3,4,10-(三羟基)-3,5,8,10,12,14-六甲基-7-丙基-11-[[3,4,6-三脱氧-3-(二甲氨基)- $\beta$ -D-吡喃木糖基]氧]-1-氧杂-7-氮杂环十五烷-15-酮, 其注射剂商品名为ZACTRAN(EMEA CVMP, 2008), 分别于2007年、2010年和2011年被欧洲药品局(European Medicines Agency, EMA)、加拿大保健产品与食品管理局(Health Products and Food Branch, HPFB)和美国食品与药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗 and 预防由溶血性曼氏杆菌、多杀性巴氏杆菌、睡眠嗜组织菌等主要病原菌引起的牛呼吸系统疾病<sup>[3]</sup>。笔者对加米霉素的理化性质、合成方法、药理活性、药理学研究进行了综述, 以期为其在兽医临床上的应用提供参考。

## 1 加米霉素的理化性质

加米霉素(Gamithromycin), 白色至类白色粉末, 不溶于水, 易溶于有机溶剂(如乙酸乙酯、甲醇、二氯甲烷等), 在高温条件下稳定, 对光不敏感, 重结晶后只有1种构型。加米霉素的化学名称(IUPAC)为(2R, 3S, 4R, 5S, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R) - 13 - [(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- $\alpha$ -L-吡喃核糖基)氧]-2-乙基-3,4,10-(三羟基)-3,5,8,10,12,14-六甲基-7-丙基-11-[[3,4,6-三脱氧-3-(二甲氨基)- $\beta$ -D-吡喃木糖基]氧]-1-氧杂-7-氮杂环十五烷-15-酮, 分子式为

$C_{40}H_{76}N_2O_{12}$ , CAS号为145435-72-9, 相对分子量777.04。加米霉素的化学结构式如图1所示。7 $\alpha$ 位上有1个氮杂环结构, 这一特殊化学结构使加米霉素在生理pH条件下能够被快速吸收, 且在靶组织-肺脏中能够长时间维持有效浓度。

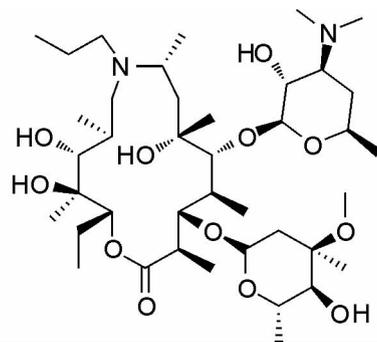


图1 加米霉素的化学结构式

Fig.1 Structure of gamithromycin

## 2 加米霉素的合成方法

**2.1 方法1** 1996年, Largeau等<sup>[4]</sup>用四(三苯基膦)钨为催化剂, 首先乙酸烯丙酯与9-去氧-8 $\alpha$ -氮杂-8 $\alpha$ 高红霉素A发生取代反应, 然后通过钨碳加氢还原得到加米霉素(图2)。其中, 在取代过程中用三乙胺为缚酸剂。此方法采用先取代后还原的两步法, 但中间副产物较多, 原料转化不完全, 得到的加米霉素含量较低(48.3%)。但是, 反应后处理较为复杂, 需要经过柱层析才能得到产品, 不适于工业化生产。

**2.2 方法2** 1999年, Heck等<sup>[5]</sup>通过先氧化再卤代还原的方法合成了加米霉素(图3)。该方法分3步: ①原料9-去氧-8 $\alpha$ -氮杂-8 $\alpha$ 高红霉素A在过量的过氧化氢作用下室温反应18~20h生成氧化物; ②在卤代烃和无机碱的作用下完成取代反应; ③发生催化氢化反应, 生成目标产物加米霉素。这种方法虽然各步骤的收率较高, 但步骤冗长, 增加了工业化成本。

**2.3 方法3** 2010年, 江志尧<sup>[6]</sup>以9-去氧-8 $\alpha$ -氮杂-8 $\alpha$ 高红霉素A为原料, 以溴代正丙烷作为亲核试剂, 合成了加米霉素(图4)。在此反应过程中采用三乙胺为缚酸剂, 中和

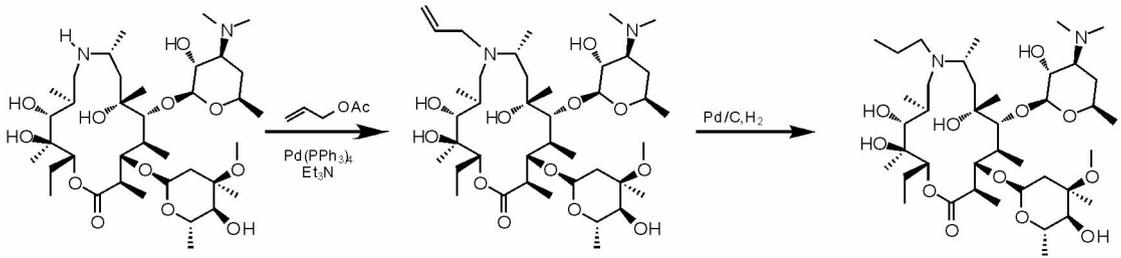


图2 加米霉素的合成路线(方法1)

Fig. 2 Synthetic route of gamithromycin (method 1)

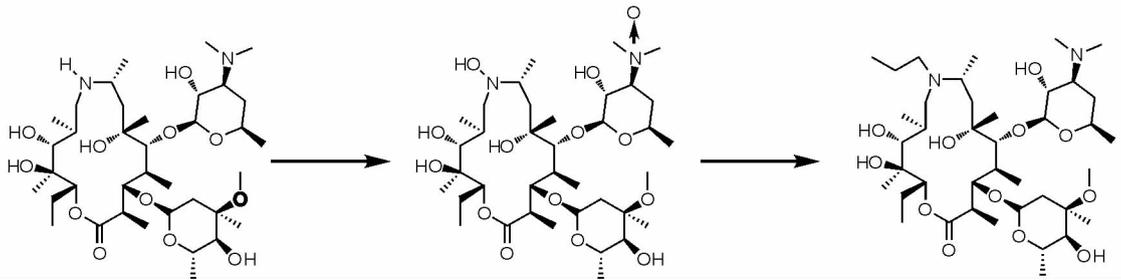


图3 加米霉素的合成路线(方法2)

Fig. 3 Synthetic route of gamithromycin (method 2)

反应中产生的溴化氢。通过该方法合成的产品收率为 66.32%，经 HPLC 检测加米霉素含量为 63.87%。该方法的优点是直接发生亲核取代反应，步骤较为简单，反应原料价廉易得，具有一定的工业化生产价值。

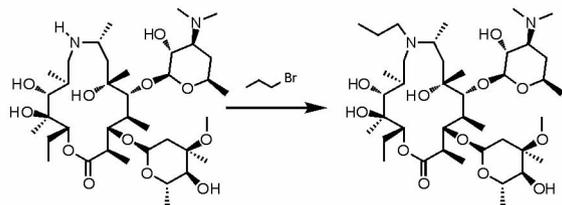


图4 加米霉素的合成路线(方法3)

Fig. 4 Synthetic route of gamithromycin (method 3)

**2.4 方法4和方法5** 2010年,梅里亚有限公司<sup>[2]</sup>公布了2种加米霉素的合成方法。

**2.4.1 方法4.**以红霉素9,12-亚胺醚为原料,以丙醛为丙基化试剂,以5%的Pt/C为催化剂,加入乙酸,在40~45℃下于约20 bar氢压下反应,得到最终产物加米霉素(图5)。通过该方法合成的产品收率为84%,加米霉素含量为78%。

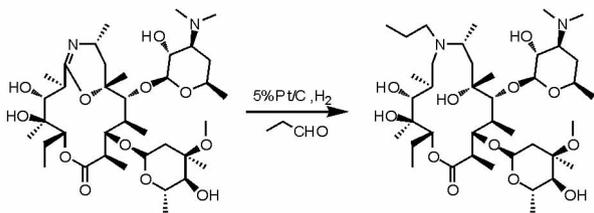


图5 加米霉素的合成路线(方法4)

Fig. 5 Synthetic route of gamithromycin (method 4)

**2.4.2 方法5.**以分离纯化后的9-去氧-8α-氮杂-8α高红霉素A为原料,以丙醛为丙基化试剂,以3%的Pd/C为催化剂,加入乙酸,在40~45℃于约20 bar氢压下反应,得

到最终产物加米霉素,产品收率为86%,加米霉素含量为88%(图6)。方法4和方法5的收率相当,但是产品的含量有较大差异。从工业化方面考虑,方法5更有优势。

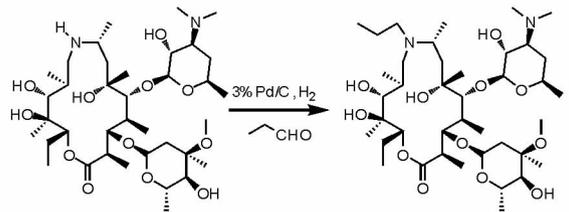


图6 加米霉素的合成路线(方法5)

Fig. 6 Synthetic route of gamithromycin (method 5)

**2.5 方法6** 2012年,朱安国等<sup>[7]</sup>和于丽佳<sup>[8]</sup>报道了同一种合成加米霉素的方法(方法6)(图7)。该方法以9-去氧-8α-氮杂-8α高红霉素A和正丙醛为原料,在醇类溶剂中溶解,用氨基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠为还原剂,用醋酸调节反应液的pH至6~7,反应结束即可得到加米霉素。反应中通过调控9-去氧-8α-氮杂-8α高红霉素A、正丙醛和还原剂的摩尔比例来提高收率。采用该方法制备加米霉素的收率达到95%,纯度大于98%,且分离方便,避免使用高压加氢装置,从而提高了生产安全性,有利于工业化生产。

**2.6 方法7** 2014年,安徽中升药业有限公司<sup>[9]</sup>公开了一种加米霉素的制备方法(方法7)(图8)。以9-去氧-8α-氮杂-8α高红霉素A和正丙醛为原料,以醇类为溶剂,在低温下加入吡啶硼烷,反应结束即可得到加米霉素。后处理是先在三氟乙酸的作用下成盐,然后用碳酸钾使产品游离出来。利用此方法得到的加米霉素收率为83.7%,纯度为94.9%。此方法操作简单,但是吡啶硼烷为易燃液体,且具有急性毒性,增加了反应过程中的安全隐患。

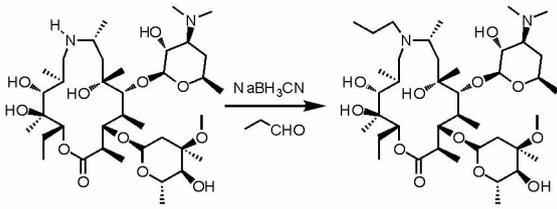


图7 加米霉素的合成路线(方法6)

Fig.7 Synthetic route of gamithromycin (method 6)

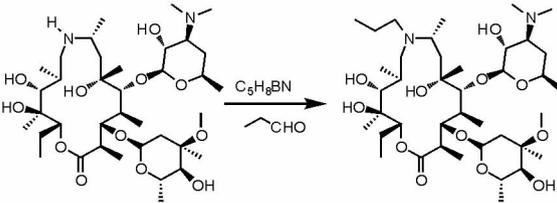


图8 加米霉素的合成路线(方法7)

Fig.8 Synthetic route of gamithromycin (method 7)

综上所述,目前合成加米霉素的方法有5种:①方法1,以乙酸烯丙酯为丙基的来源,通过先加成再还原的途径;②方法2,先将氮杂原子保护起来,以卤代烃为烷基化试剂,然后再发生还原反应;③方法3,采用亲和取代,直接以卤代烃为亲核试剂进行烷基化,在此反应过程中不需要还原剂;④方法4和方法5,以丙醛为烷基化试剂,利用氢气还原即可得到加米霉素;⑤方法6和方法7,以丙醛为烷基化试剂,采用无机还原剂还原即可得到加米霉素。在加米霉素的合成过程中,应根据试验条件选择最佳的合成工艺。

### 3 加米霉素的药理学研究

**3.1 抗菌活性研究** 加米霉素是十五元环大环内酯类化合物,结构中7 $\alpha$ 位氮杂环结构可使加米霉素在生理pH条件下能够被快速吸收,且在靶组织肺脏中长时间维持有效浓度。加米霉素的抗菌作用机理主要是与敏感菌的核蛋白体50S亚基结合,使肽链的合成和延长受阻,从而抑制细菌蛋白质的合成。

加米霉素的结构和功效已经获得欧盟药监局兽药署的认证<sup>[3]</sup>,目前主要用于治疗溶血性曼氏杆菌、多杀性巴氏杆菌、睡眠嗜血杆菌和支原体等引起的牛呼吸道疾病<sup>[10]</sup>。Villarino等<sup>[11]</sup>对比了分离的红球菌的药物敏感性,发现加米霉素优于泰拉霉素和替米考星,而与泰利霉素相当。Evans等<sup>[12]</sup>研究了8种抗生素对12株牛肺炎螺旋体临床分离株的抗菌活性,结果表明加米霉素在这8种抗生素中的抗菌活性最强, $MIC_{90}$ 为0.023 4 mg/L。Desmolaize等<sup>[13]</sup>和Olsen等<sup>[14]</sup>研究了加米霉素等几种大环内酯类抗生素对耐药多杀性巴氏杆菌和溶血性曼氏杆菌的抗菌效果,发现加米霉素的抗菌效果好于泰拉霉素和替米考星。

**3.2 药代动力学研究** 加米霉素的药代动力学已在大鼠、狗、牛、猪、马驹和肉鸡上进行了研究。对牛静脉注射(3 mg/kgBW)和颈部皮下注射(3.6、9 mg/kgBW)加米霉素剂量的研究<sup>[15]</sup>表明,药物吸收迅速和完全,1~3 h即达到峰值,达峰浓度较低(<1  $\mu$ g/mL),生物利用度大于98%,无性

别差异;体内分布广泛,稳态分布容积( $V_{ss}$ )为25 L/kg;消除缓慢,皮下注射有超长的消除半衰期(>2 d)。

曹杰等<sup>[16]</sup>采用单剂量平行试验法研究了加米霉素在牛颈部皮下注射给药的药动学特征,结果表明加米霉素的平均消除半衰期约为49.545 h,达峰时间和峰浓度分别为1 h和706.2 ng/mL,平均药时曲线下面积为7 428.814 ng/(mL·h),平均滞留时间为23.845 h,绝对生物利用度为103.84%,加米霉素体内分布广泛,清除缓慢,半衰期长,皮下给药吸收良好。猪静脉注射和颈部皮下注射加米霉素(6 mg/kg)的研究<sup>[17]</sup>表明,药物吸收迅速和完全,达峰时间快(40 min),达峰浓度较低(0.41  $\mu$ g/mL),绝对生物利用度大于100%;分布广泛,稳态分布容积大(31.03 L/kg);血浆消除半衰期小于1 d。这表明药物可广泛分布到深部组织,这对于猪呼吸系统疾病的治疗具有潜在优势。Berghaus等<sup>[18]</sup>研究了马驹按6 mg/kg剂量肌肉注射加米霉素后药物在血浆和肺组织中的浓度变化过程,结果表明,药物吸收迅速,血浆1 h达峰,肺组织在24 h达峰浓度为8.91  $\mu$ g/mL,远远大于血浆中药物浓度(0.333  $\mu$ g/mL);药物消除缓慢,在血浆的消除半衰期为39.1 h,在肺脏有超长的消除半衰期(70.3 h),在肺组织积聚的特征为呼吸系统疾病的治疗提供良好的基础。Watteyn等<sup>[19]</sup>对加米霉素(6 mg/kg)在肉鸡体内(静脉注射和皮下注射)的药代动力学研究表明,加米霉素吸收迅速,吸收半衰期为0.021 h,达峰时间短(<10 min);分布广泛,稳态分布容积为29.16 L/kg;消除较慢,消除半衰期小于1 d;绝对生物利用度高(>100%)。加米霉素在动物体内有低的血浆蛋白结合率,在牛、犬和大鼠的血浆蛋白结合率分别为26.0%、21.5%和21.8%。EMA研究表明,加米霉素在牛(皮下注射6 mg/kg)、大鼠(口服100 mg/kg)、狗(口服10 mg/kg)的代谢是相似的,大部分主要通过粪便以原药形式排泄,分别为90%、35%和58%<sup>[3]</sup>。

**3.3 毒理学研究** 大鼠口服加米霉素的单次剂量表明加米霉素具有较低的急性毒性,致死量超过2 000 mg/kg。加米霉素对大鼠呼吸速率、体温、血压和心率没有影响,但一些动物出现低温、脱毛、流涎和腹泻等现象。每天给体重200 kg的牛按0.6、18、30 mg/kg(第0、5、10天为3倍剂量)加米霉素给药,第1天18和30 mg/kg剂量组出现疼痛,在第4天疼痛消失。45%的牛注射部位出现肿胀,3~14 d后大部分肿胀现象消失,部分持续到35 d。此研究结果表明在有效的剂量范围内牛对加米霉素有很好的耐受性。每天给大鼠按0、1.3、10、100 mg/kg的剂量口服加米霉素,连续91 d,进行重复剂量毒性研究,结果发现其最大无作用剂量(No observed effect level, NOEL,也称为未观察到作用剂量)为10 mg/kg。每天对小鼠按0.50、100、500 mg/kg的剂量口服加米霉素,进行重复剂量毒性研究,结果发现其NOEL为100 mg/kg<sup>[3]</sup>。每天对犬按0.1、3、10、30 mg/kg的剂量口服加米霉素,连续91 d,进行重复剂量毒性研究,结果发现其NOEL为1 mg/kg<sup>[3]</sup>。

(下转第168页)



图9 “殿春簃”小院整体意境意向

Fig. 9 Overall artistic conception intention of the Peony Study 遗产<sup>[13]</sup>。

(上接第152页)

EMA 研究表明加米霉素无“三致”作用(致癌、致畸、致突变)和神经毒性,无遗传毒性。通过单剂量皮下注射给药后,加米霉素具有吸收迅速完全、达峰浓度低、生物利用度高、体内分布广泛、消除缓慢、半衰期长的特点。因此,加米霉素是一种经济、安全、有效的动物专用抗菌类药物,是预防和治疗动物呼吸道疾病的首选药物<sup>[20-22]</sup>。

#### 4 小结

加米霉素是十五元大环内酯类抗生素,药效学研究表明加米霉素是一种较好的抗菌药物,具有达峰浓度低、生物利用度高、体内分布广泛、消除缓慢、半衰期长等特点。这些特性能明显减少细菌对该类抗生素的耐药性,从而使加米霉素具有更广阔的应用市场。随着相关研究的进一步深入,加米霉素的应用会越来越广泛。但是,若要推进加米霉素在我国的研究和应用,当务之急是要对加米霉素的合成工艺进行创新或者改进,提高产品收率,扩大工业化生产,降低加米霉素原料药的生产成本,为加米霉素原料药和制剂的研究奠定基础。目前,加米霉素只被批准用于牛呼吸道疾病的防治,限制了其应用,因此增加靶动物也是目前兽医工作者的主要研究内容之一。

#### 参考文献

- [1] DOERN G V, JONES R N, PFALLER M A, et al. Haemophilus influenzae and moraxella catarrhalis from patients with community-acquired respiratory tract infections; Antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1999, 43(2): 385-389.
- [2] Z·门德斯, A·C·S·汉黎奎斯, W·赫吉. 合成大环内酯化合物的方法: CN 102239174A [P]. 2011-11-09.
- [3] European Medicines Agency Veterinary Medicines and Inspections. V-129-en6 [EB/OL]. [2016-07-25]. www.emea.europa.eu/vetdocs/PDFs/EPAR/V-129-en6.pdf.
- [4] LARGEAU D, LEON P. 2-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives, preparation and application thereof; WO 1996/038447A1 [P]. 1996.
- [5] HECK J V, LEANZA W, RATCLIFFE R W, et al. Homoerythromycin A derivatives modified at the 4' - and 8A - positions; US 005985844A [P]. 1999-11-16.
- [6] 江志尧. 加米霉素及中间体的合成与抑菌活性研究 [D]. 重庆: 重庆大学, 2010.

#### 参考文献

- [1] 施韵. 浅谈中国古代文人造园的意境表达: 以拙政园为例 [J]. 美术教育研究, 2011(9): 175-176.
- [2] 吴朝霞. 山水诗画和文人造园 [J]. 艺术·生活, 2007(2): 53-54.
- [3] 安琪. 网师园历史进程中的空间表现 [J]. 中外建筑, 2014(7): 61-63.
- [4] 刘敦桢. 苏州古典园林 [M]. 北京: 中国建筑工业出版社, 1979.
- [5] 薛立尧, 张沛. 江南私家园林布局与造景共性分析: 以留园与网师园的比较为例 [J]. 建筑与文化, 2014(7): 107-109.
- [6] 贺评. 游精品园林 品吴地文化: 网师园艺术特色浅析 [C] // 中国文物学会传统建筑园林委员会第十一届学术研讨会论文集. 北京: 中国文物学会传统建筑园林委员会, 1998.
- [7] 计成. 古刻新韵: 园冶 [M]. 杭州: 浙江人民美术出版社, 2013.
- [8] 杨可涵. 山水有清音: 从江南古典园林匾额看文人造园心境 [J]. 中国美术, 2015(6): 112-114.
- [9] 陈从周. 说园 [M]. 上海: 同济大学出版社, 2007.
- [10] 彭一刚. 中国古典园林分析 [M]. 北京: 中国建筑工业出版社, 1986.
- [11] 张俊玲, 姚琳. 网师园的园林文化气息 [J]. 山西建筑, 2010, 36(27): 347-349.
- [12] 董则奉, 关文灵, 李东徽, 等. 网师园中的“鱼”及其象征意义 [J]. 山东建筑大学学报, 2011, 26(4): 356-360.
- [13] 周维权. 中国古典园林史 [M]. 3版. 北京: 清华大学出版社, 2011.
- [7] 朱安国, 方明峰, 刘全才, 等. 一种加米霉素的制备方法: CN 102516331A [P]. 2012-06-27.
- [8] 于丽佳. 加米霉素的合成与工艺路线研究 [D]. 北京: 中国农业科学院, 2012.
- [9] 王建, 王勇, 董泽新, 等. 一种加米霉素的制备方法: CN 103554201A [P]. 2014-02-05.
- [10] 王忠, 王小莺, 鲍光明, 等. 加米霉素的研究进展 [J]. 中国兽药学报, 2015, 35(10): 1708-1712.
- [11] VILLARINO N, MARTIN T, JIMENEZ T. Pharmacokinetics of macrolides in foals [J]. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 2012, 36(1): 1-13.
- [12] EVANS N J, BROWN J M, HARTLEY C, et al. Antimicrobial susceptibility testing of bovine digital dermatitis treponemes identifies macrolides for in vivo efficacy testing [J]. Veterinary microbiology, 2012, 160(3/4): 496-500.
- [13] DESMOLAIZE B, ROSE S, WARRASS R, et al. A novel Erm monomethyltransferase in antibiotic-resistant isolates of Mannheimia haemolytica and Pasteurella multocida [J]. Molecular microbiology, 2011, 80(1): 184-194.
- [14] OLSEN A S, WARRASS R, DOUTHWAITE S. Macrolide resistance conferred by rRNA mutations in field isolates of Mannheimia haemolytica and Pasteurella multocida [J]. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2015, 70(2): 420-423.
- [15] HUANG A R, LETENRE L T, BANAV N, et al. Pharmacokinetics of gamithromycin in cattle with comparison of plasma and lung tissue concentrations and plasma antibacterial activity [J]. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 2010, 33(3): 227-237.
- [16] 曹杰, 陆小松, 吴天兴, 等. 加米霉素注射液在靶动物牛的药动学研究 [C] // 中国畜牧兽医学会兽医药理毒理学分会第十一届会员代表大会暨第十三次学术讨论会与中国毒理学会兽医毒理专业委员会第五次学术研讨会论文集. 长沙: 中国畜牧兽医学会, 2015.
- [17] WYNS H, MEYER E, PLESSERS E, et al. Pharmacokinetics of gamithromycin after intravenous and subcutaneous administration in pigs [J]. Research in veterinary science, 2014, 96(1): 160-163.
- [18] BERGHAUS L J, GIGUÈRE S, STURGILL T L, et al. Plasma pharmacokinetics, pulmonary distribution, and in vitro activity of gamithromycin in foals [J]. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 2012, 35(1): 59-66.
- [19] WATTEYN A, PLESSERS E, WYNS H, et al. Pharmacokinetics of gamithromycin after intravenous and subcutaneous administration in broiler chickens [J]. Poultry science, 2013, 92(6): 1516-1522.
- [20] 向荣, 杨大伟, 岳磊, 等. 兽用抗生素加米霉素研究进展 [J]. 广东农业科学, 2015, 42(16): 79-83.
- [21] 王洪梅, 赵贵民, 侯佩莉, 等. 牛呼吸道疾病综合征流行现状及防控技术研究进展 [J]. 中国畜牧杂志, 2015, 51(16): 33-39.
- [22] 罗显阳. 加米霉素及其在牛呼吸系统疾病中的应用 [J]. 广东畜牧兽医科技, 2015, 40(1): 12-15.