

浅谈克拉霉素制剂研究应用进展

孙非凡

郑州工业应用技术学院

DOI:10.12238/fcmr.v6i4.11015

[摘要] 目的: 研究大环内酯类抗生素的一种,克拉霉素,6-O-甲基红霉素的大环内酯类抗生素,即克拉霉素,具备普遍的抗菌能力。此药的功效是通过切断细菌的蛋白质合成路径来对抗感染,对抗的范围颇为广泛,包括应对多种革兰氏阳性细菌、部分革兰氏阴性细菌以及类似军团病菌和支原体这样的非常规微生物侵袭。方法: 经口摄入后易于吸收,且在酸性条件下保持稳定的克拉霉素,在血液和肺组织中累积的浓度较为显著。据悉,该药在人体内的疗效是红霉素的六倍至十倍。结果: 在使用克拉霉素的过程中,必须留意潜在的不良反应及使用上的制约条件,如过敏反应、消化功能障碍、肝功能异常等情况。克拉霉素具备治愈多种传染病的能力,包含但不限于喉咙感染、下呼吸道感染、皮肤及软组织感染、急性中耳炎、肺炎支原体导致的肺炎以及沙眼衣原体引起的尿道感染和宫颈炎等疾患。此外,治疗幽门螺杆菌与禽型分枝杆菌感染过程中,宜与他药共同施用。对体内大环内酯类药敏感者、重度肝功能损害病人、孕妇及哺乳期妇女,需禁止或谨慎使用克拉霉素。克拉霉素因其难溶于水及带苦味,所以这一特性限定了它在临床上的应用范畴。结论: 搜集了克拉霉素药品研究的最新进展,目的是给克拉霉素药物未来的研究与开发提供参考。

[关键词] 克拉霉素; 大环内酯类抗生素; 制剂

中图分类号: J621.4 **文献标识码:** A

Discussion on the research and application progress of clarithromycin preparation

Feifan Sun

Zhengzhou Institute of Industrial Application and Technology

[Abstract] Purpose A study of the macrolide antibiotics, clarithromycin, the 6-O-methyl macrolide antibiotic of erythromycin, namely clarithromycin, has a universal antimicrobial capability. The drug is effective against infection by cutting off the path of protein synthesis in a wide range of gram-positive bacteria, some Gram-negative bacteria, and unconventional microorganisms like Legionella and mycoplasma. Methods Clarithromycin, which is easily absorbed after oral intake and remains stable under acidic conditions, accumulates significantly in blood and lung tissues. The drug is known to be six to ten times more effective than erythromycin. Results In the process of using clarithromycin, we must pay attention to the potential adverse reactions and the use of constraints, such as allergic reactions, digestive dysfunction, liver function abnormalities, etc. Clarithromycin has the ability to cure a variety of infectious diseases, including but not limited to throat infections, lower respiratory tract infections, skin and soft tissue infections, acute otitis media, pneumonia caused by mycoplasma pneumoniae, and urinary tract infections and cervicitis caused by chlamydia trachomatis. In addition, in the treatment of Helicobacter pylori and avian mycobacterium infection, it should be applied with other drugs. The use of clarithromycin should be prohibited or cautious for patients sensitive to macrolides, patients with severe liver function impairment, pregnant women and lactating women. Conclusion The latest progress in the research and development of clarithromycin drug has been collected, and the purpose is to provide a reference for the future research and development of clarithromycin drug.

[Key words] Clarithromycin; Macrolide antibiotics; Preparation

引言

克拉霉素这一药品隶属于14-环类半合成大环内酯药物,外观为无色的细小针状晶体,品起来苦不堪言。化学上的名称是6-甲氧基红霉素,通常也被叫做甲基红霉素。其化学结构式是 $\text{Ca}_8\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_{13}$ 。该药物的制备是通过红霉素A进行一连串的化学反应,包含了酰化、醚化、硅烷化、甲基化及还原反应过程,最终完成合成。克拉霉素的组织渗透能力强,拥有广泛的抗菌范围及延长的体内分解时间等突出的特点。它代表了许多大环内酯类抗生素中的一个标杆,而这类药物在杀菌效果上具有相似之处。克拉霉素与红霉素在抗菌谱方面有许多共通点,它们都能够抑制包括细菌如革兰氏阴性菌、阳性菌、厌氧菌以及衣原体在内的多种微生物,尽管如此,两药之间依旧有一些明显的差异。在抑制各种病原微生物上,克拉霉素常表现出比红霉素更为显著的效果;无论是抵抗金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、幽门螺旋杆菌这些革兰阳性菌,还是针对像消化链球菌一类的厌氧菌,抑或是肺炎衣原体、沙眼衣原体等病原体,其展现的抗菌效力都颇为强大。克拉霉素除了阻止细菌生长外,还能有效消灭它们。基于克拉霉素在水中的溶解性极低,并且其生物可用性不高(只有50%),加之品尝起来苦味显著,因此在本产品的剂型设计过程中,优先考虑的是提升其溶解度和改良口感。本研究的目的是通过对现有克拉霉素相关药物形态(如片剂、颗粒、注射用液体、微丸、分散片、控释片、干混悬剂以及胶囊)的制剂配比及生产工艺进行深入分析,以期在临床上的应用提出有效的改进建议。

1 克拉霉素的相关特性及临床应用

1.1 克拉霉素药理特性

克拉霉素实现了和核糖体50S亚基的可逆性联结,阻止了多肽链的进一步增长,这是由于它抑制了肽链转移酶的活性,从而妨碍了核糖体的移动步骤,进而有效抑制了细菌的蛋白合成过程。对Gram阳性细菌群体如金黄色葡萄球菌、各类链球菌、肺炎球菌等展现出较强的杀菌效果。其次,该药物亦能有效抑制多种革兰阴性细菌,如嗜血状芽孢杆菌、百日咳病菌、淋球菌、精选的厌氧生物以及痤疮相关的厌氧杆菌等。它对支原体感染同样具有疗效。随着溶液的pH值上升,其对细菌的抑制作用得到增强。当pH值介于8至8.5之间时,其抗菌效力尤为突出,与pH值在5时相比,药效可能增强8到32倍。在针对大多数革兰氏阳性菌的杀菌效果方面,该药物与红霉素表现出了相似的效能。在对红霉素具有感受性的金色葡萄球菌、表皮型葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌和溶血链球菌的抗菌作用上,该药物展现了超越红霉素的能力,其最低抗菌浓度范围介于0.062至2微克/毫升。相对于红霉素,该药物在抵抗如肠道杆菌族成员、杆菌及梭菌等细菌方面,其抗菌效用提高了一倍。在应对幽门螺杆菌时,它的最低抑制浓度达到了0.008微克/毫升,远低于红霉素的0.06微克/毫升浓度,展现其更强的抗菌力。研究显示,在口服类抗菌药物中,克拉霉素居于领先地位,它能有效遏制主要的革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌和非典型病原体的生长,特别是在对付支原体及衣

原体引起的感染治疗上,克拉霉素的疗效胜过其他抗生素。此外,使用克拉霉素的耐受性通常较好,其引发副作用的可能性较小,主要副作用涵盖了腹泻、恶心、消化功能障碍及头痛等症状,因这些症状中断疗程的病人比例不到3%。在儿童病例方面,遭遇副作用的情形与成年人相比没有显著差异,而且停用药物的比例更少,低于2%。

1.2 克拉霉素的药动学特性

改良后的克拉霉素在生物吸收性能上明显优于之前广泛应用的红霉素及其特殊配方。口服该药物后,其吸收速度快,能在1至2小时内迅速在血流中达到高浓度峰值,并表现出更加持久的药物半衰期、更佳的组织穿透力以及更加稳定的血中药物水平。经口摄入本药品的薄膜衣片形态后,其生物可用率约为半数,大概七成的药分可与血浆中的蛋白质结合,尿液通过排泄能排出大约35%的药量。其主要的活性代谢物质是具有大环内酯结构的14-OH克拉霉素。服用克拉霉素及其代谢产物14-OH后,能快速分布至人体多个器官和液体中,包含心、肺、肝、肾和肌肉等,其在这些部位的浓度普遍高于血清中的浓度。特别是在肺和扁桃体内,药物浓度攀升至最高点,肺内药物含量比血液中的相比多出了五十倍,且在细胞内的浓度更是高出红霉素173倍与罗红霉素124倍之多。

1.3 克拉霉素的制剂

在制药领域,克拉霉素的发展初期仅见于其基本的单晶药物形态,遭遇了发展瓶颈。然而,雅培公司在1991年首次将克拉霉素引入至美国市场,便推陈出新,推出了多种剂型,包括片剂、静脉注射药和干糖浆等,此后还扩展到了磷酸酯型胶剂、口服悬浮液和缓释片等形式。然而,在国内市场中,克拉霉素制剂的类型大多仅限于片剂、胶囊与颗粒剂,超过60%的制品还是采用了相对过时的传统片剂和胶囊形态。克拉霉素属于半合成的大环内酯抗菌药物,源自于红霉素并衍生出新的化合物,它凭借在体内良好的穿透性、较长的半衰期以及广泛的抑菌范围等显著特性,成为了大环内酯类抗生素中的一个关键品种。它可以有效抑制包括革兰阳性菌和部分革兰阴性菌在内的多种细菌,以及对厌氧球菌和支原体也有抑制效果,对于金黄色葡萄球菌、链球菌、流感嗜血杆菌等病原体表现出较强的抗菌能力。克拉霉素的水溶性较差,普通片剂或胶囊形式的药物吸收效果不佳,但是如果加工为分散片,可以增强其生物可用性。因此,克拉霉素分散片在医疗实践中的使用更加普遍,并且拥有潜在的广泛市场潜力。

克拉霉素的相关成分不仅源于原材料、副产品和生产过程中的中间产物,还来源于储存阶段因降解作用而生成的物质。例如,在pH值偏低的环境下,3-O-克拉定糖极易失去稳定性,并会通过酸催化的水解作用失去克拉定糖部分,这种变化导致了3-O-脱克拉定糖-6-O-甲基红霉素以及3-O-脱克拉定糖-9,12-半缩酮-8,9,10,11-双脱水-6-O-甲基红霉素等物质的形成。

2 克拉霉素制剂研究应用进展

2.1 克拉霉素片

作为常用的药物形态之一,克拉霉素药片在制造阶段着力提升药物的释放特性。遵循周艳课题组的研究成果,将微晶纤维素和聚维酮等物质融入克拉霉素片,可以有效促进其崩潰和溶解的过程。尽管如此,这类配方技术虽然增进了溶解性,却未对药片的口感做出改善,这限制了它的应用范围。Rajseh团队采用湿法造粒工艺,并在药物颗粒中掺入了羧甲基纤维素钠、聚维酮及微晶纤维素PH-101等辅料,接着对颗粒执行了薄膜涂层处理,从而制得快速释放的克拉霉素药片。得力于微晶纤维素PH-101的优异崩解能力,这种新型药剂不仅快速释放效果符合标准,同时也满足了快溶片生产的要求。日本学者Watanabe于1980年最先发现了克拉霉素,其后在1982年,日本大正制药公司依照Watanabe所使用的工艺流程,向专利局提交了专利申请。该流程具体为从2'-O, 3'-N-二(苄氧碳酰)-N-去甲基红霉素A出发,先进行甲基化处理,随后实施还原甲基化反应,最终合成克拉霉素。

2.2 克拉霉素分散片

速溶片的优点在于能够快速崩散和释出有效成分。通过分散加工得到的片剂也可以明显提高其溶解度及生物利用度。王萍和她的团队在制备这些产品方面,选择了微囊化技术,并以聚丙烯酸树脂IV等材质为基质,成功研发出克拉霉素微粒囊;这些微粒囊后续与微晶纤维素等辅料混合,压制成药片。另外,为了优化口味,配方中也增添了诸如甜叶菊这类的增甜剂。但是,由于克拉霉素粉末的粒度异常细腻,造成微胶囊在生产阶段易流失有效成分,这项技术仍须大力进行研究与改进。

2.3 克拉霉素缓释片

因克拉霉素在体内的半衰期较短,导致患者须每天服药三到四次,同时药物在血液中的浓度起伏较大,这为患有慢性呼吸系统和消化系统疾病的人群造成许多麻烦。因此,在医疗实践中研制出缓释的克拉霉素片剂显得尤为关键。借助于亲水性凝胶作为药物传递载体的释放方式,基于其独特的物理、化学以及生物学属性,该方法在控制药物释放技术上已经得到了广泛运用。依据克拉霉素的理化特征及药物代谢动力学的属性,选择水性凝胶作为片剂基质的设计方案十分适宜。马哈林根的研究团队运用湿式造粒技术,并采纳了微晶纤维素、羟丙基甲纤维素(HPMC6CPS)、聚乙二醇6000(PEG6000)、滑石粉以及硬脂酸镁等多种药用辅料,有效开发出克拉霉素缓释药片。经科研探究发现,所述的三类高聚化合物对于增进克拉霉素的生物吸收率具有促进作用,同时还能对其药效分发速度进行有效调控。试验验证,当微晶纤维素含量大约占比20%时,控制释放型药片里的关键成分能保持稳定的匀速释放状态,符合释放效率与其他相关品质规范。除此之外,试验结果还表明不同的辅助材料配比可能会产生更优的协同效应。通过实践混合多类水亲性高分子添加剂并采用多元化的配方工艺,对其质量参数进行全面评估,我们可以明确辨识各添加剂在应用中的优势与劣势,并观察到多种水亲性添加剂的混合使用对增进克拉霉素溶解度具有明显的正面作用。这样的多元辅料混合策略有利于补充单一辅料独立运用时

不能完整提升药物属性的空白。

2.4 克拉霉素微丸

随着现代医药生产工艺的发展,以微粒药剂形态为代表的散剂给药系统因其卓越的性能优势,逐渐在全球的医药制药研究领域占据了一席之地。这些细小的药丸可以通过涂层机、球化机、流化床、旋风切割制粒机和挤出成型机等多种设备完成制作。鄢封的研究小组运用了甘蔗糖、植物淀粉、聚丙烯酸-100合成树脂、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)以及硬脂酸镁等辅料,创造了微型丸子及其核心部分。在小型丸心的构建过程当中,他们以6:4的配对比例将甘蔗糖与植物淀粉合并,并针对三种药物贴附技术——即粉剂贴附、液态贴附以及聚合物贴附——展开了探究。通过实验比较后观察到,各种不同的粘合技术对制药效率造成了显著的差异。研究结果表明,运用高分子粘合技术能够实现最优的制药效率,而利用粉状物质粘合的效率则相对最低。同时,还注意到粘合频次增加会导致效率相应降低。另外,在各种方法中,液态粘合工艺让药片的表面状态更为完善。经多轮正交实验优化后,得出生产该微丸的最佳工艺参数是:挤压速度定在每分钟75转,成球的转速为每分钟1050转,并将转动时间控制在7分钟。在克拉霉素分散片的物质测试中,发现3个色素含量超出了正常范围的峰值,这些峰值在保留时间上与单体化合物阿司帕坦的色谱图上的峰值重合。然而,这些峰值在克拉霉素分散片与阿司帕坦样本中的相对峰面积表现出不同,从而指示可能混入了其他不明杂质。通过对这三个峰值进行高分辨率的质谱测试,得出结论这些峰值中并未含有克拉霉素相关的杂质,而与阿司帕坦相关的杂质结构则与之对应。在对生产制程进行观察后,应注意,在搅入淀粉糊的辅助材料需要经历加温过程再与主材料混合,并继续进行造粒、压制等步骤。因此,对经过制程处理的辅助材料做了分析,其中的三个色谱峰强度与检测样品吻合。通过与光谱数据库对照,进一步确认了克拉霉素分散片中的三个色谱峰与辅助材料中的光谱图完全一致。这一发现显示出,在有一定湿度存在的条件下,辅料阿司帕坦受热会分解生成4-氨基-4-氧代-2-丁烯酸和环天冬氨酸苯丙氨酸。这两种降解污染物以及阿司帕坦在克拉霉素分散片中的有关化合物的色谱分析中都能形成色谱峰,妨碍了克拉霉素分散片相关成分的准确测量。

2.5 克拉霉素注射剂

由于克拉霉素的水溶性极低,且其水溶性盐形态极为罕见,虽然市场上推出了克拉霉素乳糖酸盐的注射药液,但在分析克拉霉素分散片中的成分时,检测出3个超标的色谱峰值。这些峰值与添加剂阿司帕坦在色谱分析中所呈现的3个峰值出现了重合,尽管在克拉霉素分散片和阿司帕坦的比较中,这3个峰的相对强度并不相同,这一发现暗示克拉霉素分散片中可能含有其他未知杂质。经过高分辨率质谱技术分析分散片内的三个色谱峰之后,可确认这三个峰并不含有克拉霉素的相关杂质,而它们各自的结构均与阿司帕坦有关联。在考察了制造流程之后观察到,在将辅助材料融入淀粉糊之中之后,需要通过加温处理才能

将其与主要成分相结合,随后才可执行如造粒、压制片剂等后续步骤。因此,对经过这些工艺步骤处理的辅助混合料进行了分析检验,结果显示混合辅料内的3种色谱峰的强度与测试样本保持一致。并且,经过光谱数据库匹配验证,进一步确认了克拉霉素分散片含有的3种色谱峰的光谱图与混合辅料里的对应3种色谱峰是匹配的。阿司帕坦这种助剂在特定的湿度环境中遭受热解时,会分解出4-氨基4氧代-2-丁烯酸和环天冬氨酸苯丙胺两种杂质。这两种分解产物以及阿司帕坦本身,在分析克拉霉素分散片中其他成分的色谱分析过程中,都能形成色谱峰,从而干扰对该药物中其他相关物质的定量工作。

3 结论

作为大环内酯抗生素代表,克拉霉素因其出色的高效能及低毒害性获得了高度重视。该药物在酸性环境中展现出良好的稳定性,加上其广阔的抗菌范围和卓越的杀菌效力,已经成为临床上必不可少的治疗药品。克拉霉素透过口服途径可被人体高效摄入,能够在血流及多种组织中集中,并且具有出众的组织及细胞穿透力。此外,它在血液中具备较长的半衰期,这一属性有助于其持续产生抗菌影响。尽管如此,克拉霉素强烈的苦味、较大的刺激性与欠佳的水溶性作为局限性因素,对其在更广泛领域中的应用产生了制约。

如今,在国内的药品市场中,克拉霉素的主要制剂形态为片剂和胶囊。同时,关于其更为创新的药物形式,研究工作依然在积极进行,尚未实现在临床上的广泛运用。鉴于此,对克拉霉素当前配方技术及其应用情况进行归纳与探讨具有特别的意义。透过对现行克拉霉素药物形态、生产过程及潜在改善方法的深刻剖析,能够为其在医疗实践中的应用提供有效的参考与建议。

[参考文献]

[1] Bathini Sree Tejaswi, Durgaramani Sivadasan, Shalini Devi.

P. Formulation and in vitro evaluation of clarithromycin floating microspheres for eradication of Helicobacter Pylori [J]. Scholars Research Library, 2011, 3(6): 90-101.

[2] Nitike Agnihotri, Ravinesh Mishra, Chirag Goda, et al. Micro-encapsulation—A novel approach in drug delivery: a review [J]. Indo Global J Pharm Sci, 2012, 2(1): 1-20.

[3] 胡连栋, 赵吉强, 杨更亮. 克拉霉素微囊的制备及其质量评价 [J]. 中国药房, 2009, 20(13): 1000-1002.

[4] 陈超, 李琼, 包德才. 混合膜克拉霉素微胶囊的制备研究 [J]. 内蒙古民族大学学报: 自然科学版, 2012, 27(3): 262-265.

[5] 徐晓洁, 孟晓丽, 任丽宏, 等. 大环内酯酶解试验在克拉霉素制剂微生物限度检查中的应用 [J]. 药学研究, 2023, 42(12): 994-999.

[6] 刘旭春, 姚羽, 张玲变, 等. 不同剂型克拉霉素口服固体制剂质量比较 [J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(02): 152-157.

[7] 许世申, 黄维国. 克拉霉素联合质子泵抑制剂治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡的效果观察 [J]. 中外医学研究, 2020, 18(27): 142-144.

[8] 高媛, 孙红, 王晓梅, 等. 分析不同质子泵抑制剂与克拉霉素联合阿莫西林治疗Hp阳性消化性溃疡有效性、安全性对比 [J]. 北方药学, 2020, 17(08): 150-151.

[9] 陈琛. 不同质子泵抑制剂与克拉霉素及阿莫西林联合治疗幽门螺杆菌(Hp)阳性消化性溃疡的临床疗效探讨 [J]. 人人健康, 2020, (14): 663.

作者简介:

孙非凡(2000—),男,汉族,河南邓州人,郑州工业应用技术学院,专升本、专业:药学。