

大环内酯类抗生素—罗他霉素

钟荣华(德清 313216 浙江德清县药品监督检验所)

罗他霉素(rokitamycin)是日本东洋酿造株式会社研究所及北里研究所大村等所合成的一系列半合成抗生素中发现的一个16元大环内酯类抗生素,系柱晶白霉素A₅的C-3'位丙酰化衍生物。

1 化学结构式及化学名

分子式: C₄₂H₆₉NO₁₅, 分子量: 828.00。化学名为(3R,4S,5S,6R,8R,9R,15R)-(10E,12E)-5-[O-(2,6-二脱氧-4-O-丁酰基-3-C-甲基-3-O-丙酰基-α-L-己核糖吡喃基)-(1→4)-3,6-二脱氧-3-二甲氨基-β-D-葡萄糖吡喃氧基]-6-甲酰甲基-3,9-二羟基-4-甲氧基-8-甲基-10,12-十六碳二烯-15-交酯。

2 理化性质

罗他霉素为白色至淡黄色粉末,无臭、味微苦;极易溶于甲醇,乙醇,丙酮,乙酸乙酯及乙醚等有机溶剂,几乎不溶于水和正己烷。其熔点为约116℃,旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -710$;元素分析值:C 60.93%, H 8.40%, N 1.69%, O 28.98%。

3 药代动力学

3.1 血浓度

健康成人口服本品200mg,平均血中浓度于服药后30min达最高值,以后逐渐下降,其半衰期约为2.1h。

3.2 分布

慢性支气管炎患者的痰液中,于口服后2h~3h达到高浓度(血浆浓度的1/2左右)。同时,还向扁桃体转移,服药后1h达最高浓度。此外,健康成人的唾液中的浓度为血浓度为1/4,病人的皮肤组织及牙龈内均有一定浓度。

3.3 代谢

同其它16元大环内酯类抗生素一样,本品于生物体内迅速代谢。血浆中存在原料罗他霉素和代谢产物柱晶白霉素A₅、10"-羟基罗他霉素及柱晶白霉素V,而这些代谢产物均有较强的抗菌活性。

3.4 排泄

健康成人口服200mg时,4h尿中排泄率为2%。

3.5 连续给药

连续口服给药 21d(61 次)其吸收和排泄的特征曲线不随服药期限发生变化。结果提示,本品无蓄积性。

4 药效学

本品对需氧性革兰氏阳性菌(葡萄球菌、链球菌)、厌氧菌及支原体显示抗菌作用,其抗菌活力比其他 16 元大环内酯类抗生素(如交沙霉素、乙酰麦迪霉素等)强。该品还有杀菌作用,在最小抑菌浓度附近存活细菌数减少。本品为耐药非诱导型大环内酯类抗生素,对红霉素和竹桃霉素产生的耐药性葡萄菌以及部分大环内酯类耐药菌也有抗菌作用。其作用机制为本品与细胞核蛋白体的 50s 亚单位结合,阻断蛋白质合成,从而显示出抗菌作用。

5 适应证

对本品敏感的有葡萄球菌属,链球菌属(肠球菌除外),消化链球菌属,拟杆菌属和支原体属,可针对的各种感染性疾病有毛囊炎(脓疱性痤疮除外),疖子,疖痈,痈,丹毒,蜂窝织炎,淋巴管(结)炎,化脓性甲沟炎,皮下脓肿,汗腺炎,感染性粉瘤,喉炎,急性支气管炎,扁桃体炎,肺炎,支原体性肺炎,外耳炎,中耳炎,副鼻窦炎,牙周炎和颞炎。

6 不良反应

主要表现在消化系统及皮肤方面。诸如,偶有出疹、荨麻疹等过敏现象;食欲不振,恶心,呕吐和胃部不适等胃肠道反应。此外,还会出现白血球增多,S-GOT 及 S-GPT 升高等,但特别严重的不良反应未曾发现。