

• 未来药物 •

Ospemifene

赵丽嘉¹, 孙歆慧², 贺星¹, 田红¹, 潘明佳¹, 陈常青¹

(1. 天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193; 2. 天津药物研究院 投资处, 天津 300193)

1 药物概况

通用名: Ospemifene

中文名: 欧司哌米芬; 奥培米芬

别名: FC-1271a

化学名: 2-[4-[4-氯-1,2-二苯基-1(Z)-buten-yl]phenoxy]ethanol

CAS: 128607-22-7

分子式: $C_{24}H_{23}ClO_2$

相对分子质量: 378.8967

结构见图1。

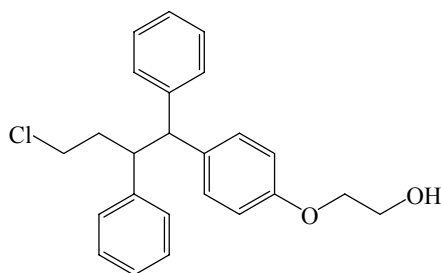


图1 Ospemifene 的结构

原研公司: 美国 QuatRx 公司

药理分类: 选择性雌激素受体调节剂 (SERM)

适应症: 绝经后更年期综合征及骨质疏松症

目前阶段: III期临床 (绝经后更年期综合征);

II期临床 (骨质疏松症)

给药途径: 口服

2 相关背景

骨质疏松症是由于人体骨质吸收和骨质形成失衡所致的一组疾病。根据主要病因, 分为老年性骨质疏松症和绝经后妇女骨质疏松症两类。骨质疏松症或骨质疏松引起的骨折是老年妇女最突出的疾病之一, 有近 1/4 的 65 岁以上妇女患骨质疏松症。WHO 统计表明, 目前世界范围内骨质疏松症患者总数超过 2 亿人, 位居中老年人五大疾病之首。2008 年, 全球畅销药 500 强中抗骨质疏松药的市场份额达到 113.65 亿美元, 预计到 2014 年将超过 140 亿美元。目前可用于治疗骨质疏松的药物主要包括: 双膦酸盐、SERM、降钙素 (calcitonins) 以及甲状

旁腺激素 (PTHs)。

雌激素是人体中一类重要的激素, 除在生殖系统中起作用外, 还影响其他系统的功能, 如骨骼、心血管系统等。绝经后妇女血浆中 17β -雌二醇水平不到绝经前水平的 10%, 雌激素水平的降低导致骨骼矿物质密度下降, 以致引起骨质疏松性骨折; 妇女绝经后体内雌激素水平下降, 还可引发更年期综合征、老年性痴呆和心血管疾病等。目前, 临床上普遍采用激素替代疗法治疗或预防绝经期症状, 然而该疗法可引起一些不良反应, 包括出血、肿胀、乳腺压痛以及增加患子宫癌和乳腺癌的危险。因此, 有必要筛选对骨骼和心血管系统有雌激素样激动效应, 同时对子宫和乳腺具有雌激素拮抗效应的理想药物, SERM 正是具有这种特性的药物。SERM 是一类人工合成的药物, 在骨骼、肝脏中有雌激素激动作用, 而在乳腺、子宫中有拮抗雌激素或极弱的雌激素激动作用^[1-2]。

2007 年, 我国卫生部组织的在全国范围内持续 5 年的骨质疏松流行病学调查显示, 国内大约有 9 000 万人患有骨质疏松症, 占全国总人口近 7%, 预计到 2025 年将达到约 1.5 亿人。2007 年, 国内药品批发市场抗骨质疏松药物销售额达到 11.96 亿元, 比 2006 年增长了 22.53%。据统计, 2008 年上半年全国骨质疏松治疗药物市场容量约 60 亿元。

3 药物合成^[3]

以二苯乙酮为原料, 在含三乙基苯甲基氯化铵 (TEBAC) 的 48% 氢氧化钠水溶液中与 2-(苯甲氧基)乙基溴化物 (II) 进行缩合, 得到 4-(苯甲氧基)-1,2-联苯-1-丁酮 (III), 中间体 (III) 与格氏试剂 (IV) [由 4-(四氢吡喃氧)苯基溴化物 (V) 与 Mg 在四氢吡喃 (THP) 作用下而得] 反应得到三苯丁醇衍生物 (VI)。中间体 (VI) 在含硫酸的乙醇水溶液中室温脱去 THP 基团得到三苯丁醇衍生物 (VII), 再经氢气和钯炭还原, 在乙醇溶液中脱苄基反应得到丁烷-1,4-二醇衍生物 (VIII)。中间体 (VIII) 在热硫酸乙醇水溶液中发生环化得到 2-(4-羟苯基)-2,3-联

苯四氢呋喃 (IX), 然后于 48% 氢溴酸醋酸溶液中回流得到 (E)-4-(4-羟苯基)-3,4-联苯-3-丁烯-1-醇和 (Z)-4-(4-羟苯基)-3,4-联苯-3-丁烯-1-醇 (X), 通过进一步拆分得到化合物 X, 然后经含氢氧化钠和四丁铵溴化物的甲苯水溶液回流, 与化合物 II 进行缩合得到

苯甲氧基乙醚衍生物 (XII)。中间体 (XII) 在含三苯基磷和四氯化碳的乙腈溶液中发生脂肪链羟基反应得到相应的氯化衍生物 (XIII), 最终经氢气和钯炭还原, 在醋酸乙酯-乙醇溶液中脱苄基反应得到目标化合物 Ospemifene。Ospemifene 的合成见图 2。

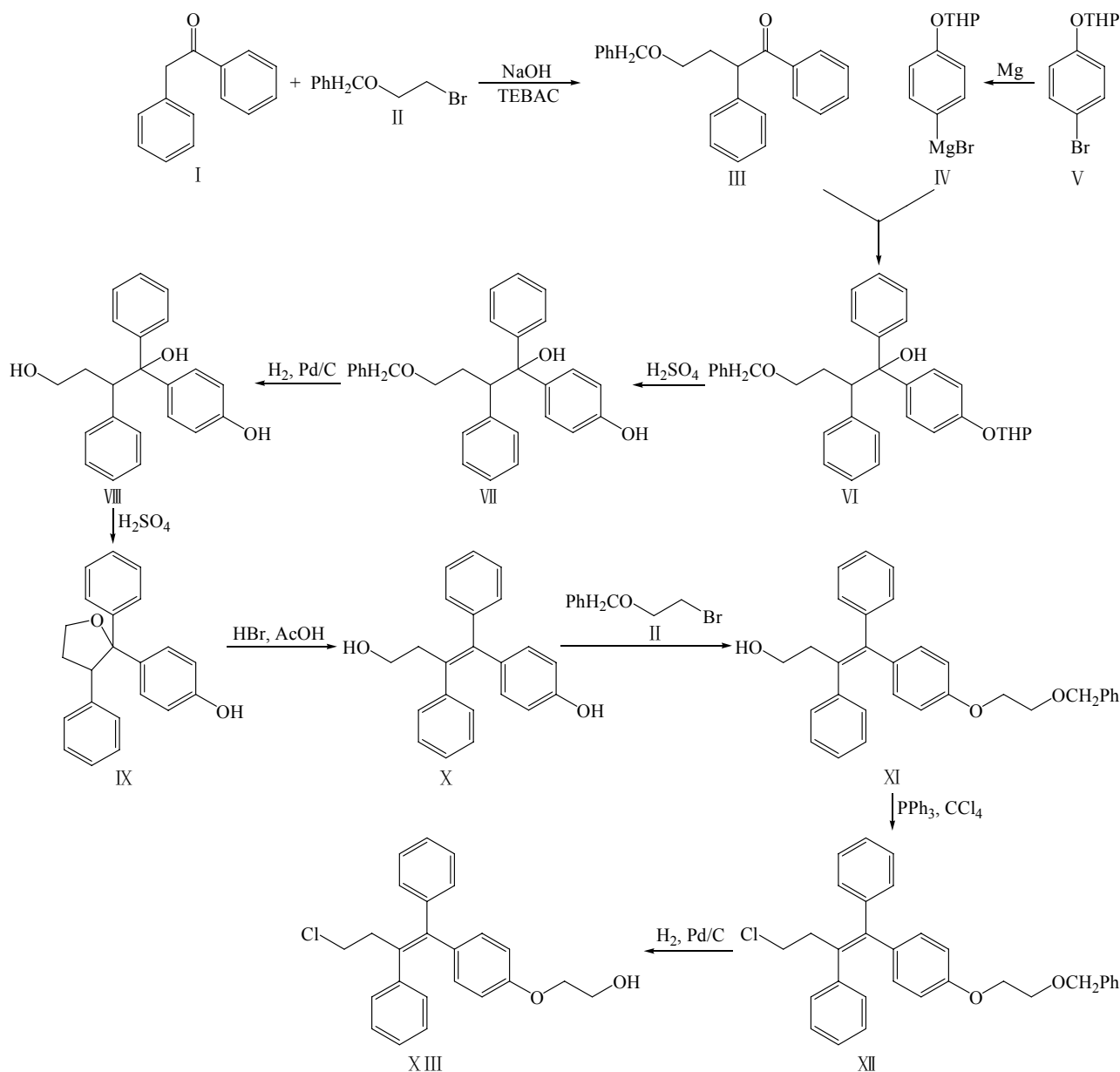


图 2 Ospemifene 的合成

4 药理、药代研究^[4]

4.1 药理作用

研究 Ospemifene 体内、外对乳腺癌细胞或肿瘤的作用。一项研究显示, Ospemifene 浓度为 0.1~10 μmol/L 时, 不能显著增加雌激素依赖性或抑制雌二醇刺激的人乳腺癌 MCF7 细胞的生长, 仅在最高

浓度 (10 μmol/L) 时使雌二醇刺激的细胞生长减少 30%。对雌激素依赖性人乳腺癌 ZR-75-1 细胞所进行的研究也得出相似的结果。另一项体外研究发现, 当 Ospemifene 或其代谢物的浓度为 0.1~10 μmol/L 时能抑制 MCF7 细胞的生长, 并以浓度相关方式降低受雌激素调节的基因 pS2 (一种雌激素活

性指示剂)的表达。但 Ospemifene 对雌激素受体(ER)阴性的人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的生长无作用。

动物实验结果表明, Ospemifene 1、10、50 mg/(kg·d) ig 给药 4 周,以剂量相关方式抑制二甲基苯并蒽(DMBA)诱导的大鼠乳房肿瘤的产生和生长;剂量为 10、50 mg/(kg·d) 时可使肿瘤数分别减少为对照组的 31%、5%。在随后的 6 周,高剂量组大鼠肿瘤数仍显著少于对照组,仅为对照组的 35%。采用 DMBA 诱导的小鼠乳房肿瘤模型,比较了 Ospemifene、他莫昔芬(Tamoxifen)和雷洛昔芬(Raloxifene)的化学保护作用。结果除雷洛昔芬外, Ospemifene 和他莫昔芬均能显著减少乳房肿瘤的产生。给无胸腺的去卵巢小鼠异种移植人 MCF7 肿瘤细胞的第 51、58 天, ig 给予 Ospemifene 10、25、50、100 mg/(kg·d) 7 d,能显著抑制肿瘤细胞的生长。Ospemifene 对 MDA-MB-231 细胞的生长无体内抑制作用。给大鼠 ig 他莫昔芬 45 mg/(kg·d),共 2 周,给小鼠他莫昔芬[ig 或 sc 50 mg/(kg·d),共 28 d;或 ig 50、100、200 mg/(kg·d),共 7 d]和 Ospemifene [ig 45 mg/(kg·d),共 2 周;ig 或 sc 50 mg/(kg·d),共 28 d;或 ig 50、100、200 mg/(kg·d),共 7 d],结果发现他莫昔芬能诱导肝脏中 DNA 加合物的形成,而 Ospemifene 组未发现动物肝脏中有这一致癌物。

4.2 药代动力学研究

两项 I 期临床试验测定了 Ospemifene 的药动学参数。其中一项在 28 名健康男性中进行,以单剂量递增(10~800 mg, po)方式给药,结果 Ospemifene 的 t_{max} 、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 的平均值分别为 1.3~4.0 h、15.0~494.3 ng/mL、(24.8±7) h。另一项试验在 40 名绝经期妇女中进行,重复给药(25~200 mg/d, po) 12 周,结果在第 6 周, t_{max} 、 C_{max} 分别为 1.9~2.6 h、295~1 043 ng/mL,第 12 周时, t_{max} 、 C_{max} 分别为 2.5~2.9 h、251~1 211 ng/mL。所有剂量下 $t_{1/2}$ 的平均值均为 (29.7±1.5) h,且剂量与 C_{max} 、AUC 值呈线性关系。这两项研究均表明 Ospemifene 耐受性良好。

5 临床研究

一项由 160 名健康的绝经期妇女参加的随机、双盲研究结果表明,口服 Ospemifene 30、60、90 mg/d 3 个月,短期服用不会增加患心血管疾病的风险。该研究中有 5 名受试者因出现药物不良反应而退出,其中 1 例在小剂量(30 mg)时出现头痛,3

例在中剂量(60 mg)时出现麻木、恶心及阿米巴原虫感染,还有 1 例在服用 Ospemifene 90 mg 时出现阿米巴原虫感染。此外,有 2 名受试者因违背协议而退出研究。研究发现,所有受试者的总胆固醇水平、低密度脂蛋白(LDL)-胆固醇和氧化 LDL 水平均降低,而高密度脂蛋白(HDL)-胆固醇水平则升高,所有数据无统计学差异;90 mg 剂量组参试者甘油三酯水平升高 11.3%。所有剂量组受试者内皮细胞标记物(如内皮素-1、亚硝酸盐、硝酸盐)和同型半胱氨酸无显著变化;60、90 mg 剂量组受试者的血浆纤维蛋白原分别减少 8.7%、8.5%,未发现凝血酶生成和交联纤维蛋白 D-二聚体降解。另外,所有治疗组受试者子宫和颈动脉血流、24 h 动态血压、基础胰岛素水平和 2 h 糖耐量试验结果均未发生变化^[5]。

一项由 120 名健康的绝经期妇女参加的、为期 12 周的随机、双盲研究比较了 Ospemifene (30、60、90 mg/d, po)与雷洛昔芬(60 mg/d, po)的疗效。结果表明, Ospemifene 60、90 mg/d 和雷洛昔芬对骨转换的作用均很小, Ospemifene 30 mg/d 对骨转换则无作用。在为期 12 周的治疗期间内, Ospemifene 60、90 mg/d 和雷洛昔芬能降低血清促性腺激素水平,升高血清性激素结合球蛋白(SHBG)水平。所有治疗组的血清 LDL、HDL-胆固醇水平均无显著差异。尽管 Ospemifene 组受试者阴道和外阴细胞的宫颈涂片观察到雌激素效应,但 2 种药物对子宫内膜均无增生作用。根据 Kupperman 指数,与雷洛昔芬组相比, Ospemifene 组受试者的更年期综合征症状有所缓解,且能降低阴道干燥程度^[5]。

在两项随机、双盲、安慰剂对照的 III 临床研究中,纳入 826 例绝经后阴道萎缩患者,参试者均完成了整个试验。本品 30 mg 或 60 mg + 润滑剂持续治疗 12 周,结果分别将副底层细胞的比例从基线的 39%~40%降至 18%、9%,相比单用润滑剂极大地改善了中、重度阴道干燥症状,而安慰剂+润滑剂组则上升到 43%,且表面细胞水平升高,阴道 pH 值下降。本品耐受性良好,各组因不良反应的停药率为 4%~5%^[6]。

6 安全性

他莫昔芬是第一种治疗和预防乳腺癌的临床 SERM 药物。该药对骨骼和心血管系统有益,但是增加了子宫内膜癌、肝癌和深静脉血栓发病的危险。托瑞米芬(Toremifene)是另一种以三苯乙烯为基础

的治疗转移性乳腺癌的 SERM。然而,托瑞米芬也引起类似于他莫昔芬的子宫内膜效应。雷洛昔芬是一种苯并噻吩衍生的 SERM,该药可提高骨骼矿物质密度,降低骨代谢,并降低脊柱骨折的发病危险。然而,雷洛昔芬对潮热无效,甚至可能加重潮热。到目前为止,没有一种 SERM 能够满足绝经后妇女对最佳激素替代疗法的所有需求。因此,寻求更有效 SERM 的工作仍在继续。

Ospemifene 为一种新型的三苯乙烯 SERM,是托瑞米芬的重要代谢产物。该化合物是一种组织特异性雌激素/抗雌激素药物,该药对雌激素受体 α ($ER\alpha$) 和 β ($ER\beta$) 的亲和他莫昔芬相当。Ospemifene 在动物模型中能够预防雌激素减少所引起的骨流失,并能抑制人乳腺癌 MCF7 细胞和肿瘤的生长,还可抑制二甲苯并蒽 (DMBA) 引起的乳腺肿瘤的生长。该药还可降低血清胆固醇水平。Ospemifene 对子宫有微弱的雌激素和抗雌激素效应,但对骨骼却有显著的雌激素效应。此外,该药并不引起他莫昔芬所产生的肝脏毒性。

采取双盲、随机、安慰剂对照法对三批志愿者进行 Ospemifene 的 I 期临床试验。结果发现用药剂量对子宫内膜厚度无影响,仅引起子宫内膜组织学的改变;在给药期间,所有受试者萎缩的阴道上皮细胞均出现雌激素样的作用,包括基质层细胞数的减少和间质、表皮层细胞数目的增加;血清胆固醇及载脂蛋白的研究结果表明,胆固醇、低密度脂蛋白、氧化的低密度脂蛋白水平均降低,高密度脂蛋白水平升高,但以上结果并不具有统计学意义。对 Ospemifene 使用剂量的研究显示,剂量为 25、50 mg 时,更年期综合征有缓解的趋势,将剂量增加到 100、200 mg 时却导致某些症状的加重。试验过程中,仅有少数妇女因出现恶心、麻木或阿米巴原虫感染的不良反应退出试验^[7]。

7 小结

骨质疏松症是一个世界范围的、越来越引起人

们重视的健康问题。目前全世界超过 2 亿人患有骨质疏松,其发病率已跃居常见病、多发病的第七位。Ospemifene 作为一种新型的三苯乙烯 SERM,临床前及临床研究结果显示其具有良好的安全性、有效性和耐受性,并且不良反应少于其他 SERMs,没有他莫昔芬所产生的肝脏毒性。Ospemifene 有望成为治疗绝经后妇女骨质疏松症和生殖系统萎缩的 SERMs 中一颗新星。

参考文献

- [1] Turner C H, Sato M, Bryant H U. Raloxifene preserves bone strength and bone mass in ovariectomized rats [J]. *Endocrinology*, 1994, 135: 2001-2005.
- [2] Black L J, Sato M, Rowley E R, *et al.* Raloxifene (LY139481 HCl) prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rats [J]. *J Clin Invest*, 1994, 93: 63-69.
- [3] Sorbera L A, Castaner J, Bayes M. Ospemifene [J]. *Drug Fut*, 2004, 29 (1): 38.
- [4] Morello K C, Wurz G T, DeGregorio M W. Pharmacokinetics of selective estrogen receptor modulators [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42 (4): 361-372.
- [5] Gennari L, Merlotti D, Valleggi F, *et al.* Ospemifene use in postmenopausal women [J]. *Expert Opin Investigl Drugs*, 2009, 18 (6): 839-849.
- [6] Voipio S K, Komi J, Kangas L, *et al.* Effects of ospemifene (FC-1271a) on uterine endometrium, vaginal maturation index, and hormonal status in healthy postmenopausal women [J]. *Maturitas*, 2002, 43 (3): 207-214.
- [7] Rutanen E M, Heikkinen J, Halonen K, *et al.* Effects of ospemifene, a novel SERM, on hormones, genital tract, climacteric symptoms, and quality of life in postmenopausal women: a double-blind, randomized trial [J]. *Menopause*, 2003, 10 (5): 433-439.

(收稿日期 2010-08-09)