

【综述】

手性药物研发进展与相关指导原则介绍

刘天天¹, 王爱平^{1, 2}, 靳洪涛^{1, 2*}

1. 中国医学科学院北京协和医学院新药安全评价研究中心, 北京 100050

2. 北京协和建昊医药技术开发有限责任公司, 北京 100176

摘要: 随着对手性药物认识的不断深入, 不对称合成技术、拆分技术的飞速发展以及手性药物监管政策的日益完善, 手性药物已成为新化学实体研发的重要方向。从手性药物的发展情况、手性药物的药理、毒理学特点, 各国药品监管部门针对手性药物开发所颁布的指导原则的进展情况与我国手性药物安全性评价的现状几个方面进行综述总结, 为手性药物的开发及其毒理学评价提供参考。

关键词: 手性药物; 立体异构体; 手性转换; 指导原则

中图分类号: R961

文献标志码: R

文章编号: 1674-6376 (2018) 12-2362-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.045

Development of chiral drugs and their regulatory guidelines

LIU Tiantian¹, WANG Aiping^{1,2}, JIN Hongtao^{1,2}

1. New Drug Safety Evaluation Center, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

2. Beijing Union-Genius Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Beijing 100176, China

Abstract: With the deepening knowledge about chiral drugs and as a consequence of the rapid advances in chiral synthesis and separation technologies, combined with new regulatory policies for chiral pharmaceuticals, chiral drugs have become an important direction for research and development of new molecular entities. This study was performed to investigate the development of chiral drugs and outline the pharmacological and toxic characteristics of them. We then discussed different statements by drug regulatory authorities in the development and approval of stereoisomeric drugs along with the current status for the safety evaluation of stereoisomeric drugs in China, providing reference for the development of stereochemical issues as well as offering information for the toxicological evaluation of chiral drugs.

Key words: chiral drug; stereoisomers; chiral switch; regulatory guidelines

1848年法国化学与生物学家路易·巴斯德发现了酒石酸两种不同的存在形式, 标志着有机分子手性特征的发现。直到一个多世纪之后人们才认识到手性现象不仅在动植物的生命特征中起着关键的作用, 而且在制药、农业和其他化学工业领域也十分重要^[1-2]。所有的蛋白质、酶、氨基酸、碳水化合物、核苷酸和一些生物碱、激素都是手性化合物^[3-4]。

目前临床上所用药物中约有60%是手性化合物, 用于治疗的手性化合物中约88%为外消旋体药物, 手性现在已经成为学术研究和制药发展的聚焦问题^[5-7]。本文主要从手性药物的发展, 手性药物的特点以及各国药品监管部门颁布的指导原则研究进展和我国手性药物安全性评价的现状这几个方面进行简要综述。

收稿日期: 2018-07-02

基金项目: 重大新药创制专项支持基金(2018ZX09201017-005); 中国医学科学院创新工程协同创新项目(2017- I2M-1-011)

第一作者: 刘天天, 女, 在读博士研究生, 研究方向为药物安全性评价及药物毒性作用机制。Email: liutiantian@imm.ac.cn

*通信作者: 靳洪涛, 男, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向为药物安全性评价及药物毒性作用机制。

Tel: 010-67817730 Email: jinhongtao@imm.ac.cn

1 手性药物发展概况

1.1 手性定义

立体异构体(Stereoisomers)是指分子中的结构集团在空间三维中排列不同而原子组成、原子-原子连接方式以及键合顺序不发生改变的化合物。立体异构体分为对映异构体(Enantiomers)和非对映异构体(Diastereoisomers)两大类。对映异构体(即对映体)是指在空间上不能重叠,互为镜像关系的立体异构体。这一对化合物就像人的左右手一样,称为具有手性。即“手性”用来表征有旋光性的分子三维结构特征。根据国际理论与应用化学联合会 IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) 的指导推荐,通常采用 Cahn-Ingold-Prelog system 顺序规则体系或者简单地使用 *R/S* 符号对两种对映异构体进行区分。用于氨基酸和糖类的 *D/L* 符号仅限于这两种分子类型,其中 *D/L* 符号代表偏振光的右旋(顺时针)和左旋(逆时针)旋光。该惯例现在并未被广泛使用,已被代表手性的 *R/S* 符号和代表旋光性的 $\pm$ 符号所代替。除了平面旋光性不同以外对映异构体通常被认为在非手性环境中具有相同的物理性质(质量、原子组成、熔点、沸点等)。但是在手性环境中(例如活生物体中的生物分子组分)对映异构体可能会在它们参与的反应以及与机体的相互作用过程中诱导立体选择性,从而导致药效学、药理学以及药动学活性的不同,其立体选择性也能够对机体产生不同的毒性作用^[7]。

当化合物的两种对映异构体在样品中以相同浓度存在时,被称为外消旋体或外消旋混合物(Racemate),动力学和热力学拆分技术如手性色谱方法可用于对映异构体的分离。通过一些立体选择性化学手段诸如不对称合成(有时称为手性合成)或立体选择性酶可以促使一种对映体比另一种更具优势性。而对于分子中具有两个或多个不对称中心,并且其分子互相不为镜像的立体异构体,常简称为“非对映体”即非对映异构体(Diastereoisomers)。严格地说,手性药物是指分子结构中存在手性因素而言的(含有手性中心或不对称中心)。但通常手性药物是指由具有药理活性的手性化合物组成的药物,其中包括单一的立体异构体、两个或两个以上立体异构体组成的混合物^[8-9]。

1.2 手性转换以及手性药物市场

手性药物领域在1997年于伦敦举办的国际药物成分大会上发生了根本性地改革,对于已经开发

上市的消旋体药物或者非对映异构体的混合物而言,可以将其转换为单一的活性对映体进行开发,这种方式被称之为手性转换(chiral switch)^[10-11]。该政策无疑扩大了手性药物的专利保护范围并延长了药物的专利寿命。值得注意的是,给定药物的手性转换并不一定意味着外消旋体以前已经上市而手性转换的基本标准是药物手性状态的改变。手性转换的优势包括:(1)通过提高药效,降低毒性以及更好的选择性来改善药物的治疗指数;(2)药物起效更快;(3)降低药物-药物间的相互作用;(4)降低患者药物的暴露剂量。

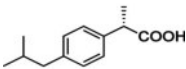
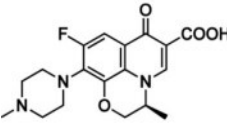
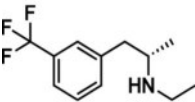
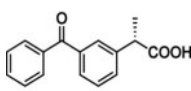
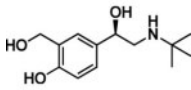
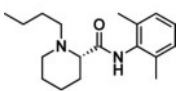
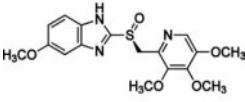
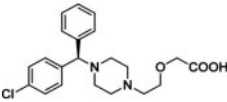
通过查阅关于药物手性转换的文献综述,本文对美国食品药品监督管理局(FDA)在1994—2011年期间批准的15种由外消旋体药物成功开发成为单一对映体药物的情况进行归纳总结(表1)^[10]。目前,手性药物临床用量日益上升,市场份额逐年扩大。世界医药领域研发手性药物之势愈来愈烈,并已有大量新品种面世。而这其中单一对映体形式手性药物的销售额持续增长,单一对映体药物制剂的市场份额从1996年的27%增加到目前的约65%。鉴于各制药公司对手性药物专利保护等政策的影响,笔者并未获得最新的销售数据^[12]。

1.3 手性药物的开发

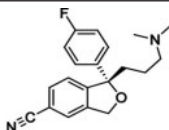
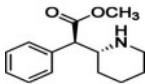
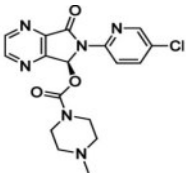
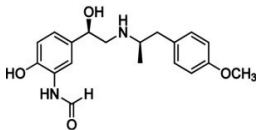
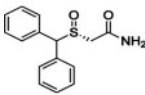
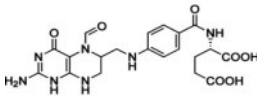
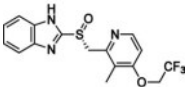
对于制药公司来说,在手性药物的开发过程中主要分为两种情况:(1)通过前文提到的手性转换方法从现有的外消旋药物转换为该种药物的两种对映异构体之一即所谓的优性异构体(eutomer);(2)从头开发单一对映体纯药物^[13]。关于第一种情况,在药物开发过程中一定要考虑手性转换过程。为了与外消旋前体药物相比较,埃索美拉唑、左旋西替利嗪和右兰索拉唑上市前向FDA提供了几项预批准的随机对照补充试验(RCT)。这种情况占了在2001—2011年FDA批准的优性异构体药物的三分之一^[10]。对于从头开发对映体纯药物而言主要有3种途径:(1)从天然产物(手性池)的纯对映体开始;(2)分离通过非立体选择性合成所获得的外消旋体(手性拆分)。在所有情况下,制药公司必须提供最终产品的详细规格,从立体化学的角度确保产品的特性,质量和纯度。在药物开发的后期阶段,制药公司只需关注外消旋体其中的一个组分并直接生产所需的对映体,在此过程中依然要以立体选择合成路线为主。(3)采用立体选择性合成方法(包括酶促反应和生物学手段)^[14-18]。

表1 在1994—2011年间已转换为单一对映体的外消旋体药物(按照上市顺序)

Table 1 Racemic drugs converted into one enantiomer between 1994 and 2011

序号	名称	化学结构	药理作用或适应症	单一对映体	上市时间(国家)	公司
1	布洛芬		抗炎	(S)-(+)-布洛芬	1994 (澳大利亚)	Spirig AG
2	氧氟沙星		抗菌	(S)-(-)-氧氟沙星	1995 (日本)	Aventis
3	芬氟拉明		减肥	(S)-(+)-芬氟拉明	1996 (美国)	Interneuron Pharmaceuticals
4	酮洛芬		抗炎	(S)-(+)-酮洛芬	1998 (欧洲)	Menarini
5	沙丁胺醇 (Albuterol)		平喘	(R)-(-)-沙丁胺醇	1999 (美国)	Sepracor
6	布比卡因		局麻药	(S)-(-)-布比卡因	2000 (美国)	Purdue Pharma
7	奥美拉唑		酸还原剂, 质子泵抑制剂 (PPI)	(S)-(-)-奥美拉唑	2000 (欧洲) 2001 (美国)	AstraZeneca
8	西替利嗪		抗组胺	(R)-(-)-cetirizine (levocetirizine)	2001 (欧洲) 2007 (美国)	Sepracor/Sanofi-Aventis

(续表1)

序号	名称	化学结构	药理作用或适应症	单一对映体	上市时间(国家)	公司
9	西酞普兰		抗抑郁	(S)-(+)-西酞普兰	2001 (欧洲) 2002 (美国)	Forest
10	哌甲酯		注意力不集中, 多动症	(R,R)-(+)-哌甲酯	2001 (欧洲)	Novartis/Celgene
11	佐匹克隆		焦虑和失眠	(S)-(+)-佐匹克隆	2004 (欧洲)	Sunovion/Sepracor
12	福莫特罗		慢性阻塞性肺疾病	(R,R)-(-)-福莫特罗	2006 (美国)	Sunovion/Sepracor
13	莫达非尼		发作性睡病	(R)-(-)-莫达非尼	2007 (美国)	Cephalon
14	亚叶酸 (folinic acid)		大剂量甲氨蝶呤治疗后抢救; 与5-FU联合用药治疗结肠癌; 治疗叶酸缺乏症	(S)-(-)-亚叶酸	2008 (USA)	Spectrum
15	兰索拉唑		酸还原剂, 质子泵抑制剂 (PPI)	(R)-(+)-兰索拉唑	2009 (美国)	Takeda

2 手性药物的特点

根据手性药物的药理毒理学特点,在手性药物的评价过程中,可能会存在以下几个问题^[19-20]:(1)构成外消旋体的对映异构体混合物具有相同的作用。如抗心率失常药氟卡尼,*R*和*S*型异构体的抗心率失常和对心肌钠通道作用相同,二者的吸收、分布、代谢、排泄性质也无显著区别。那么从科学的观点和经济的角度考虑,无需开发成单一的立体异构体药物^[21]。(2)构成外消旋体的对映异构体混合物作用并不相同并且可以在手性环境中(如生物体)发生转换(异构体漂移),使得开始的50:50的比例发生变化,从而升高或降低了药物的剂量效应。例如口服药物布洛芬,在体内*R*型的异构体平均会以(63±6)%的比例与*S*型异构体相互转换,而*S*型则不能与*R*型相互转换。因此在药物评价过程中需要比较每种立体异构体的药动学参数^[8]。(3)外消旋体中含有一种优性异构体(eutomer)和与治疗作用无关甚至产生相反作用的低活性异构体(distomers)。例如氯苯那敏右旋体的抗组胺作用比左旋体强100倍;静脉麻醉药氯胺酮,*S*-(+)-异构体有分离麻醉作用,而*R*-(-)-异构体则可产生兴奋和精神紊乱。因此在评价此类手性药物时要综合考虑单一异构体的药理、药代、毒性等特点^[22]。

3 指导原则进展

目前美国、欧盟、加拿大、中国等国家对手性药物都颁布了相应地指导原则,但不同国家对于手性药物以及开发单一异构体药物的监管要求存在差异^[16,23-24]。下面就具有代表性的几个国家颁布的指导原则进行总结和比较。

3.1 美国

美国食品药品监督管理局(FDA)于1992年颁布了名为“Development of new stereoisomeric drugs”的指导原则^[25]。在开发单一异构体药物时,考虑到单一对映体药物在生物体内的转化和处置过程不同,因此在药物开发过程中应该提供每一个对映体的相关数据。例如应在动物实验上对每一个对映体的药动学进行研究,并在以后与I期临床所获得的人体药代数据进行比较。除了药动学数据不同之外,对映体之间的药理学和毒理学效应可能也各不相同,这些数据也必须记录在案。在对手性药物进行毒性评价过程时,一般只进行消旋体的毒理学研究。但如果在毒性评价过程中药物出现了治疗作用之外非预期的毒性作用且临床暴露量低于或接近临床拟用剂量时,就必须对单一异构体进行分

别研究以确定具体由哪一种异构体产生该毒性。在消除低活性异构体之后可以继续开发有药理活性的单一异构体药物。对于从现有的外消旋体中进一步开发单一对映体时,需进行合理地毒理药理桥接研究:在设置消旋体为对照组的基础上,进行最长不超过3个月的毒性试验,以及敏感动物的II段生殖毒性试验。如果单一异构体出现更强的毒性时,则需进行进一步研究否则不必进行下一步的毒性评价^[26]。

3.2 欧盟和ICH

欧盟于1994年通过了欧洲药品管理局(EMA)名为“Investigation of chiral active substances”的指导原则,内容大部分与FDA颁布的指导原则相似。虽然一些国家如日本尚未发布关于手性药物开发的具体指导方针但是采用了国际技术要求协调会议(ICH)于1999年所颁布的指导原则,该原则所采用的手性药物开发基本上符合美国和欧盟指南推荐的方法^[27]。此外,日本监管部门指出,如果活性成分是光学异构体,应研究对映异构体之间的区别方法,并确定对映异构体的比例,“非临床药代动力学研究指南”表示,当研究实质是一种外消旋体时,申办者应该单独监测单一异构体的数据以确定药动学概况^[28]。

3.3 加拿大

加拿大卫生部在2000年所颁布的名为“Guidance for industry: stereochemical issues in chiral drug development”指导原则中对单一异构体、消旋体和从已上市的消旋体继续开发单一对映体药物的临床前安全评价提出了更详尽的要求^[29]。对于单一对映体而言,除了提供开发新药物的常规数据外还应该对该对映体的体内稳定性以及该对映体分别在动物和人中的药动学数据。对于消旋体药物而言还应进行构成消旋体的每一个对映体的体内、体外药效学实验以及动物和人体内的药动学试验(在药动学研究中需采用手性选择性的检测方法,动物种属、剂量、给药途径等应与毒性试验相同。人体药动学研究应采用光学结构组成稳定的受试物并在治疗剂量之下进行)。从已上市的消旋体开发单一对映体时同样也要进行桥接试验。桥接研究包括:单一对映体和消旋体药效活性、药动学以及急性毒性的比较;至少3个月的重复给药毒性试验;在敏感动物中进行的单一异构体II段生殖毒性试验等,在试验过程中要遵循“case-by-case”原则^[23]。

3.4 中国

我国颁布的《药品注册管理办法》在附件二中对光学异构体药物也提出了相关要求^[30]。按照手性药物开发的背景,大致可分为以下3种情况:(1)对于消旋体尚未上市但已进行了大量非临床或临床研究时,再开发单一对映体时,药理毒理要求可进行适当简化,单一对映体与消旋体间需进行桥接研究。但在其消旋体安全范围较小、已有相关资料可能提示单一异构体与治疗作用无关的非预期毒性明显增加时,则应当根据其临床疗程和剂量、适应症、以及用药人群等因素进行综合考虑,提供单一异构体的重复给药毒性试验(一般不超过3个月)、II段生殖毒性试验。若已有消旋体的临床资料,则可减少对单一对映体动物研究的要求。(2)对于消旋体未上市直接进行单一对映体开发的药物,一般应进行不同对映体的药效学和药动学(体内转化、处置)的比较研究。对于安全范围较大的药物,长期毒性可用消旋体进行考察;若安全范围较小(或非预期毒性较大),则需进行消旋体与对映体长期毒性试验的比较研究,以判断毒性是由具体哪个对映体产生的。(3)对于消旋体上市后再进行开发的单一对映体(包括国外已进行和未进行临床研究的单一对映体),一般不要求进行对映体的长期毒性试验,仅需提供反映拆分优越性的药效学、药动学比较的文献或试验资料。

4 总结展望

药物开发,尤其是手性药物的开发是极具个性化的,外消旋体药物的手性转换无论在医药行业还是临床治疗中都是十分必要的。在对消旋体和单一对映体作用进行长期临床前及临床评估之后,单一异构体药物才能够被开发。在手性药物评价过程中,应根据药物的立题依据,结合药物自身的特点,进行全面、综合的评价。

参考文献

- [1] Kania-Korwel I, Lehmler H J. Chiral polychlorinated biphenyls: absorption, metabolism and excretion-a review [J]. *Env Sci Poll Res*, 2016, 23(3): 2042-2057.
- [2] Challener C A. Chiral Drugs[M]. Routledge, 2017.
- [3] Kasprzyk-Hordern B. Pharmacologically active compounds in the environment and their chirality [J]. *Chem Soc Rev*, 2010, 39(11): 4466-4503.
- [4] Sekhon B S. Exploiting the power of stereochemistry in drugs: an overview of racemic and enantiopure drugs [J]. *J Mod Med Chem*, 2013, 1: 10-36.
- [5] Burke D, Henderson D J. Chirality: a blueprint for the future [J]. *Brit J Anaesth*, 2002, 88(4): 563-576.
- [6] Nunez M C, Garcia-Rubino M E, Conejo-Garcia A, et al. Homochiral drugs: A demanding tendency of the pharmaceutical industry [J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(16): 2064-2074.
- [7] Nguyen L A, He H, Pham-Huy C. Chiral drugs: an overview [J]. *Int J Biomed Sci*, 2006, 2(2): 85.
- [8] Smith S W. Chiral toxicology: It's the same thing... only different [J]. *Toxicol Sci*, 2009, 110(1): 4-30.
- [9] Riley C M, Rosanske T W, Riley S R R. Specification of drug substances and products[M]. Elsevier, 2013.
- [10] Calcaterra A, D'acquarella I. The market of chiral drugs: Chiral switches versus de novo enantiomerically pure compounds [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 147: 323-340.
- [11] Ridings J E. The thalidomide disaster, lessons from the past [M]. *Teratogenicity Testing*. Springer, 2013: 575-586.
- [12] Basheer A A. Chemical chiral pollution: impact on the society and science and need of the regulations in the 21st century [J]. *Chirality*, 2018, 30(4): 402-406.
- [13] Martínez-Girón A B, Marina M L, Crego A L. Chiral separation of a basic drug with two chiral centers by electrokinetic chromatography for its pharmaceutical development [J]. *J Chrom A*, 2016, 1467: 427-435.
- [14] Leek H, Thunberg L, Jonson A C, et al. Strategy for large-scale isolation of enantiomers in drug discovery [J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(1): 133-139.
- [15] Wan X, Wang H, Ma P, et al. Simultaneous determination of oxiracetam and its degraded substance in rat plasma by HPLC-MS/MS and its application to pharmacokinetic study after a single high-dose intravenous administration [J]. *J Chrom B*, 2014, 969: 95-100.
- [16] Choi S O, Jung S H, Um S Y, et al. Stereochemical issues in chiral drug development [J]. *J Pharm Invest*, 2005, 35(1): 57-63.
- [17] Srinivas N R. Simultaneous chiral analyses of multiple analytes: case studies, implications and method development considerations [J]. *Biomed Chrom*, 2004, 18(10): 759-784.
- [18] Castrignanò E, Mardal M, Rydevik A, et al. A new approach towards biomarker selection in estimation of human exposure to chiral chemicals: a case study of mephedrone [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13009.
- [19] Sahajwalla C. New drug development: regulatory paradigms for clinical pharmacology and biopharmaceutics [M]. CRC Press, 2016.
- [20] Fortuna A, Alves G, Falcão A. Chiral chromatographic resolution of antiepileptic drugs and their metabolites: a challenge from the optimization to the application [J].

- Biomed Chrom, 2014, 28(1): 27-58.
- [21] Brocks D R. Drug disposition in three dimensions: an update on stereoselectivity in pharmacokinetics [J]. Biopharm Drug Disp, 2006, 27(8): 387-406.
- [22] Hutt A J. Chirality and pharmacokinetics: an area of neglected dimensionality? [J]. Drug Metab Drug Int, 2007, 22 (2-3): 79-112.
- [23] 闫长会, 彭双清. 手性药物的毒理学特点及安全性评价要点 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(16): 1372-1374.
- [24] Witte D T, Ensing K, Franke J P, et al. Development and registration of chiral drugs [J]. Pharm World Sci, 1993, 15(1): 10-16.
- [25] FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs [J]. Chirality, 1992, 4(5): 338-340.
- [26] Strong M. FDA policy and regulation of stereoisomers: paradigm shift and the future of safer, more effective drugs [J]. Food Drug Law J, 1999, 54(3): 463-487.
- [27] Branch S K. Guidelines from the international conference on harmonisation (ICH) [J]. J Pharm Biomed Anal, 2005, 38 (5): 798-805.
- [28] Shimazawa R, Nagai N, Toyoshima S, et al. Present state of new chiral drug development and review in Japan [J]. J Health Sci, 2008, 54(1): 23-29.
- [29] Health Canada(2000) Stereochemical issues in chiral drug development [J]. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/applic-demanded/guide-ld/chem/stereo.html>
- [30] 孙涛. 手性药物的药理毒理评价 [C]. 北京: 药品技术审评研讨会, 2003.