

未来药物

盐酸芬戈莱默

何 琼¹, 谭初兵^{2*}

(1. 湘潭钢铁集团有限公司职工医院 神经内科, 湖南 湘潭 411101; 2. 天津药物研究院 药物创新研究中心, 天津 300193)

1 药物概况

通用名: 盐酸芬戈莱默(fingolimod hydrochloride)

化学名: 2-氨基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]丙基-1,3-丙二醇盐酸盐

分子式: $C_{19}H_{33}NO_2 \cdot HCl$

分子量: 343.94

代号: FTY720; FTY720A; FTY726

CAS 登记号: 162359-56-0

结构见图 1。

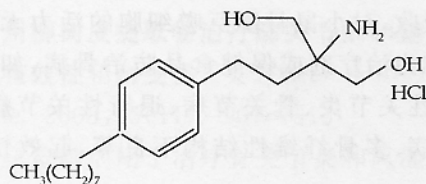


图 1 盐酸芬戈莱默的结构

适应症: 多发性硬化症

目前阶段: III期临床

研发单位: Novartis 和 Mitsubishi Tanabe Pharma

2 相关背景

多发性硬化症(MS)是一种慢性、炎症性脱髓鞘和轴索损害的中枢神经系统疾病,在 20~40 岁人群中发病率最高,且女性高于男性,确切病因目前尚不清楚^[1-2]。MS 临床症状包括疲劳、视觉及眼球运动障碍、肢体感觉异常(麻刺感或麻木感等)、认知功能障碍、肌肉无力、排尿功能障碍等。典型病例表现为多发性神经损害,病情缓解期与加重期交替出现,严重时可导致全身瘫痪。临床诊断主要依赖反复发作的病情缓解与病情加重交替现象和至少 2 个神经受损的物理及实验室检查证据^[1-3]。现有的治疗药物

主要为免疫调节剂和疾病修正药物,如干扰素 β (IFN- β),但疗效有限且不良反应较大。MS 病程迁延易复发,严重影响了人类健康和生活质量。随着对 MS 认识的不断深入和诊断方法的进步,其治疗药物的研发也受到越来越多的关注。

在从真菌中寻找免疫抑制药物的过程中,Fujita 等发现从中药冬虫夏草培养液中提取得到的鞘氨醇样物质多球壳菌素(myriocin, ISP-1)的免疫抑制活性比环孢素 A(CsA)强 10~100 倍,对其进行结构改造和化学修饰后,于 1992 年得到成药性较好的盐酸芬戈莱默(即 FTY720)^[4]。FTY720 可显著减少外周血淋巴细胞的数量,增加淋巴结及肠道集合淋巴结中的淋巴细胞数量,抑制淋巴细胞进入同种异体移植,明显延长动物同种异体移植物的生存时间,毒副作用较少;而且 FTY720 的结构不同于环孢素、他克莫司等真菌多肽,作用机制独特,与环孢素等常规免疫抑制剂具有协同作用,有利于减轻环孢素的肝、肾毒性^[5-6]。FTY720 可望成为新一代免疫调节剂和 MS 的有效治疗药物,因而倍受关注。

3 药物合成^[4, 7]

以二氯甲烷为溶剂、乙酰化苯乙醇为原料,在三氯化铝作用下用辛酰氯进行付克酰基化,再于三氟乙酸中被三乙基硅烷还原后用乙醇钠进行水解得到 4-正辛基苯乙醇,该中间体经过甲磺酰氯和碘化钠处理后,于乙醇-四氢呋喃混合溶剂中在乙醇钠作用下,对 2-乙酰氨基丙二酸二乙酯进行亲核取代反应,然后用四氢铝锂还原、醋酸酐乙酰化、氢氧化锂脱乙酰化、盐酸化成盐得到目标化合物。FTY720 的合成见图 2。

4 药理效应

FTY720 是鞘氨醇的结构类似物,吸收进入体内后迅速被磷酸化,磷酸化的 FTY720(FTY720-P)

* 通讯作者 谭初兵, Tel: 022-23006862, E-mail: ginkgochina@gmail.com

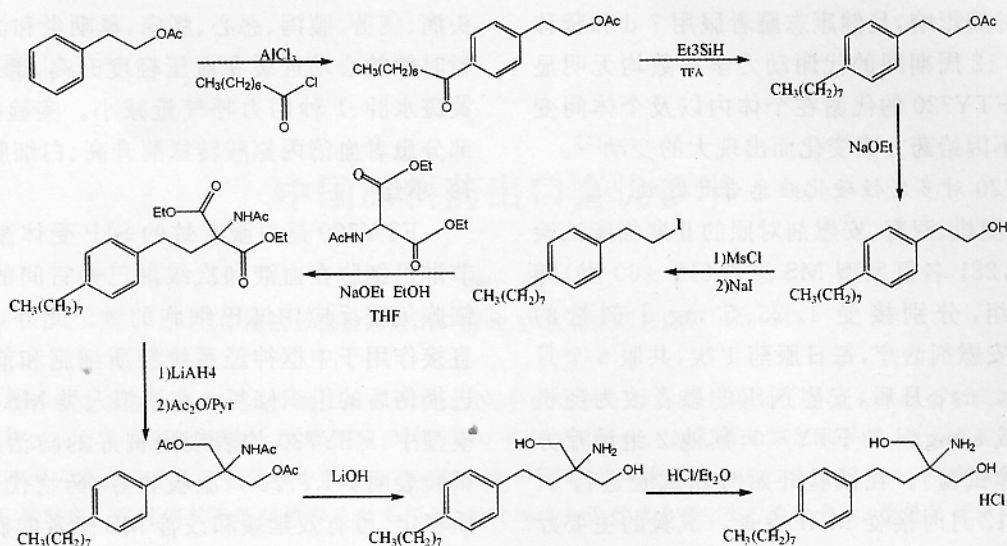


图2 FTY720的合成

可与多种亚型的 sphingosine-1-phosphate (S1P) 受体结合,通过受体偶联的 G 蛋白,激活下游的信号通路和分子事件,继而发挥其多种药理效应。另一方面,FTY720 也可因其对受体的强力激活而导致受体内化或下调,起到功能性拮抗剂的作用。但 FTY720 这种功能性拮抗剂效应受药物及内源性配体的浓度、受体亚型、组织和细胞环境等多种因素的影响^[8]。

FTY720 在多种实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 模型中有较好的防治效果^[5-6]。在给以免疫原的当天 ig FTY720 可有效防止急性单相和复发型 EAE 模型动物神经症状的发展。在复发型 EAE 模型中,FTY720 治疗性给药可延迟和减缓急性期症状,使动物维持在损伤较小的稳定状态。FTY720 还可缓解 MS 活动期动物的淋巴细胞接种所诱导的 EAE 的发生、发展。中枢神经系统脑部核磁共振成像(MRI)、组织学和分子生物学研究也与上述结果一致。FTY720 预防性给药能显著减少 CD4^+ T 细胞和巨噬细胞的浸润、促炎性细胞因子(如 IL-2、IL-6 和 IFN- γ)的表达,防止血脑屏障的破坏,进而防止或减少中枢神经系统炎性脱髓鞘损伤的形成^[5]。在复发型 EAE 模型中,FTY720 治疗性给药可减少某些炎症介质的基因表达,使一些髓鞘相关基因的表达得以回复性升高,缩小脱髓鞘损伤区域面积,减少中枢神经系统内 T 细胞和巨噬细胞的浸润。神经生理学研究表明,FTY720 可预防躯体感觉和视觉诱发电位的紊乱。FTY720 治疗性给

药可改善 EAE 模型动物的症状和神经病理学变化,恢复躯体感觉诱发电位。

此外,在多种器官移植模型中,FTY720 可有效抑制急性免疫排斥反应,明显延长动物同种异体移植物的存活时间^[5-6]。

5 临床研究

5.1 临床药代动力学

FTY720 口服吸收缓慢,达峰时间为 8~36 h,但与静脉注射 FTY720 后的浓度-时间曲线下面积(AUC)相类似,提示其生物利用度较高。健康志愿者在禁食或高脂饮食状态下单次口服 1 mg 的 FTY720 后,血药浓度于 12~36 h 达峰值,峰浓度(C_{max})分别为(0.65±0.17)、(0.64±0.18) ng/mL, AUC 则分别为(149±65)、(139±43) ng·h/mL,提示 FTY720 的口服吸收不受食物影响^[9]。FTY720 广泛分布于肺、肝、脾、脑、肾和淋巴结等多种组织,平均表观分布容积可达 20 L/kg;与血浆白蛋白和脂蛋白的结合率高达 99.8%,所以血清内的游离药物浓度很低。FTY720 吸收后迅速且可逆地转化为活性产物 FTY720-P,单次或多次给药后血浆 FTY720-P 的浓度比其母体药物 FTY720 高 2~4 倍并处于动态平衡。FTY720 在肝脏主要经细胞色素(CYP)450 酶中 CYP4F2/3 家族代谢消除,经此途径的代谢产物无免疫调节活性并可经 II 相反应进一步代谢,或经肾(40%~50%)和粪便(20%~50%)排泄^[6, 10]。FTY720 消除缓慢,半衰期长达 4~9 d,每日 1 次给药时经 4~6 周才达稳态浓度。口服 FTY720 的药代动力学参数不受年龄、体质

量、性别和种族影响,且健康志愿者服用7 d和肾移植患者服药12周期间的代谢动力学参数均无明显改变,提示FTY720的代谢在个体内以及个体间变异较小,且不因给药方案变化而出现大的变动^[5]。

5.2 FTY720对多发性硬化症患者的疗效

在一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床试验(D2201)中,281名复发型MS患者(18~60岁)随机分为3组,分别接受1.25、5 mg/d剂量的FTY720或安慰剂治疗,每日服药1次,共服6个月(核心试验)。6个月后,安慰剂组的患者改为随机接受1.25或5 mg/d的FTY720,其他2组治疗方案不变(延伸试验)。在试验开始时和试验进行1、2、3、4、5、6、12月时接受MRI检查。试验的主要疗效评价终点为T1加权MRI中患者的钆增强病变总数。结果显示,FTY720可明显减少MS患者的脑部病变和临床复发率。1.25、5 mg FTY720治疗组T₁加权MRI扫描中钆增强病变总数均值分别为 8.4 ± 23.7 和 5.7 ± 11.6 ,远远低于安慰剂对照组的 14.8 ± 22.5 ($P < 0.001$, $P = 0.006$)。临床结果还显示,1.25、5 mg剂量FTY720治疗组MS复发率分别降低55%、53%。在6个月的延伸试验中,FTY720治疗组钆增强病变数和复发率仍维持在低水平,由安慰剂改为FTY720治疗的患者上述指标也得到改善^[11]。

为进一步评价FTY720对MS的疗效,3项大规模的Ⅲ期临床试验(TRANSFORMS、FREEDOMS和FREEDOMS II)正在进行中^[6, 12]。在FREEDOMS和FREEDOMS II试验中,世界范围内2 000多名复发-缓解型MS患者随机接受安慰剂、0.5或1.25 mg的FTY720治疗,每日1次,为期2年。TRANSFORMS是一项为期1年的双盲、双模拟临床试验,该试验中1 292名MS患者随机接受0.5或1.25 mg的FTY720治疗,每日1次口服,或者接受阳性对照药IFN- β 1a(Avonex[®])治疗,每周im 1次。结果FTY720对复发-缓解型MS患者的疗效好于IFN- β 1a,其0.5、1.25 mg剂量组和Avonex[®]治疗组年度复发率分别为16%、20%、33%,FTY720 0.5、1.25 mg治疗组复发率分别较IFN- β 1a治疗组降低52%、38% ($P < 0.001$)^[12]。

6 安全性^[5-6]

FTY720耐受性良好,不良反应发生率和严重程度与给药剂量呈正相关。在现有的治疗剂量(0.5~5 mg/d)范围内,FTY720常见的不良反应有

头痛、疲劳、腹泻、恶心、腹痛、鼻咽炎和流感样症状、暂时性的心动过缓和血压轻度升高,部分患者出现黄斑水肿、1秒用力呼气量减小。实验室检查可见部分患者血清丙氨酸转氨酶升高、白细胞减少。

7 小结

FTY720是口服有效的S1P受体激动剂,可调节淋巴细胞在血液和次级淋巴器官间的分布,减少细胞免疫反应中淋巴细胞的量。此外,FTY720可直接作用于中枢神经系统胶质细胞和前体细胞,促进损伤后的组织修复。在模拟人类MS的多种动物模型中,FTY720均表现出良好的防治效应。临床试验表明FTY720口服吸收好、药物代谢动力学性质稳定,可有效延缓和改善MS患者的病程进展,减少复发,有望开启MS治疗的一个新时代。

参考文献

- [1] Myhr K M. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis[J]. Acta Neurol Scand Suppl, 2008, 188: 12-21.
- [2] Wingerchuk D M. Current evidence and therapeutic strategies for multiple sclerosis[J]. Semin Neurol, 2008, 28(1): 56-68.
- [3] 江名芳, 牛广明, 韩晓东. 多发性硬化的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 23: 510-512.
- [4] Adachi K, Chiba K. FTY720 story. Its discovery and the following accelerated development of sphingosine 1-phosphate receptor agonists as immunomodulators based on reverse pharmacology[J]. Perspect Med Chem, 2007, (1): 11-23.
- [5] Horga A, Montalban X. FTY720 (fingolimod) for relapsing multiple sclerosis[J]. Expert Rev Neurother, 2008, 8(5): 699-714.
- [6] Brown B A, Kantesaria P P, McDevitt L M. Fingolimod: a novel immunosuppressant for multiple sclerosis[J]. Ann Pharmacother, 2007, 41(10): 1660-1668.
- [7] Chiba K, Adachi K. FTY720, immunosuppressant[J]. Drugs Future, 1997, 22: 18-22.
- [8] Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology[J]. Pharmacol Ther, 2007, 115(1): 84-105.
- [9] Kovarik J M, Schmouder R, Barilla D, et al. Single-dose FTY720 pharmacokinetics, food effect, and pharmacological responses in healthy subjects[J]. Br J Clin Pharmacol, 2004, 57(5): 586-591.
- [10] Kovarik J M, Schmouder R, Barilla D, et al. Multiple-dose FTY720: tolerability, pharmacokinetics, and lymphocyte responses in healthy subjects[J]. J Clin Pharmacol, 2004, 44(5): 532-537.
- [11] Kappos L, Antel J, Comi G, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis[J]. N Engl J Med, 2006, 355(11): 1124-1140.
- [12] Novartis First Phase III results for FTY720, a novel oral therapy for MS, show superior efficacy compared to interferon beta-1a [J/OL]. [2009-01-08]. <http://hugin.info/134323/R/1277020/284521.PDF>.

(收稿日期 2009-02-11)