

• 未来药物 •

Tecarfarin

刘洪强^{1,2}, 蔡志强^{1*}, 刘 举³, 王 洋³, 张伟光^{1,2}, 徐为人¹, 汤立达¹, 申秀萍^{1*}

1. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

2. 天津中医药大学, 天津 300193

3. 辽宁大学 药学院, 辽宁 沈阳 110036

摘要: 维生素 K 是活性凝血因子 II、VII、XI 和 X 形成所必需的物质, 缺乏维生素 K 会使凝血时间延长。美国 ARYx Therapeutics 公司在研新药维生素 K 拮抗剂 Tecarfarin 作为新一代口服抗凝血剂, 用于治疗心房颤动、心脏瓣膜病和深静脉血栓。已经公布的 II 和 III 期临床试验数据显示, Tecarfarin 的疗效与华法林具有可比性, 并可能减少更多的药物与食物或药物之间的相互作用。目前该公司所做的临床试验已经得到美国食品药品监督管理局 (FDA) 的书面确认。

关键词: Tecarfarin; 抗凝血药; 抗血栓; 维生素 K 环氧化物还原酶拮抗剂

中图分类号: R972

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2012)01-0038-05

Tecarfarin

LIU Hong-qiang^{1,2}, CAI Zhi-qiang¹, LIU Ju³, WANG Yang³, ZHANG Wei-guang^{1,2}, XU Wei-ren¹, TANG Li-da¹, SHEN Xiu-ping¹

1. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

3. College of Pharmaceutics, Liaoning University, Shenyang 110036, China

Abstract: Vitamin K is required to form the active clotting factors II, VII, XI, and X. Lacking of vitamin K could cause to extend blood coagulation time. The United States ARYx Therapeutics Company researched new drug, Tecarfarin that is one of vitamin K antagonists as a new generation of oral anticoagulant therapy and can be used in the treatment of atrial fibrillation (af), heart valve disease, and deep vein thrombosis. It is based on the published II and III phase of clinical trial to show that it has no less than Warfarin therapy result and may reduce the more medicine-food interactions. At present what the company does in clinical experiment has been received from the U.S. food and drug administration (FDA) written confirmation.

Key words: Tecarfarin; anticoagulant drug; antithrombotic; vitamin K epoxide reductase antagonists

1 药物概况

通用名: Tecarfarin

别名: ATI-5923

化学名: 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-methylpropan-2-yl-4-[(4-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)methyl] benzoate

CAS: 867257-26-9

分子式: C₂₁H₁₄F₆O₅

相对分子质量: 460.32

结构见图 1。

原研公司: 美国 ARYx Therapeutics 公司

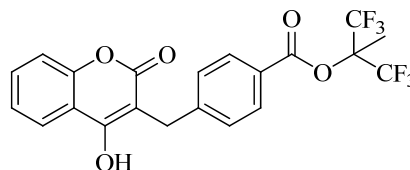


图 1 Tecarfarin 的结构

Fig. 1 Structure of Tecarfarin

收稿日期: 2011-12-01

基金项目: 国家重大新药创制专项 (2011ZX09401-009; 2010ZX09401-307-1-1)

作者简介: 刘洪强 (1988—), 男, 硕士研究生, 主要从事心血管药物合成与研究。E-mail: czq0601@gmail.com

*通讯作者 申秀萍, 女, 研究员, 主要研究方向为新药评价与筛选。Tel: (022)23006951 E-mail: shenxp@tjipr.com

蔡志强 (1980—), 男, 博士, 助理研究员, 主要从事心血管药物设计与研究。Tel: (022)23006833 E-mail: caizq@tjipr.com

药理分类: 维生素 K 环氧化物还原酶 (VKOR) 拮抗剂

适应症: 心房颤动、心脏瓣膜病和深静脉血栓

目前研发阶段: III 期临床

给药途径: 口服

2 相关背景

全球每年死于脑血栓、脑梗死、心肌梗死、冠心病、动脉硬化等心脑血管疾病的患者约 1 200 万人, 接近世界总死亡人数的 1/4, 为危害人类健康的第一杀手, 因而治疗心血管病的药物名列世界医药市场的首位, 也一直是药学领域的研发热点。2008 年全球心血管病药物市场总销售规模已超过 1 000 亿美元 (相当于国际医药市场总销售额的 16%~17%)。血栓病属于心脑血管疾病, 包括脑血栓、心肌梗死、周围动脉血栓、深静脉血栓、肺栓塞等在内的一系列血栓栓塞疾病严重威胁着人类健康。2009 年全球血小板凝集抑制剂市场规模达到 146.04 亿美元, 同比增长 7.01%, 至 2014 年, 预计抗凝血药物的全球市场容量的增长将超过 90 亿美元。由于新型抗凝血药物的研发取得了很大进展, 垄断半个多世纪的抗凝药华法林和肝素将逐渐被新一代抗血栓药物所替代而淡出市场^[1]。

维生素 K 是人体中的一种微量元素, 参与体内凝血级联反应, 是凝血因子 II、VII、XI 和 X 形成具有活性的凝血因子 II、VII、XI 和 X 所必需的, 维生素 K 缺乏时会使凝血时间延长和引起出血病症。华法林是一种竞争性维生素 K 拮抗剂, 抑制肝细胞中

凝血因子的合成, 还具有减弱凝血酶诱导的血小板聚集反应的作用, 因而兼有抗凝和抗血小板聚集功能。但是华法林起效慢, 容易引起出血, 且药物之间、药物与食物之间的相互作用较多, 尤其随着人口的老齡化、心血管疾病发病率的增加, 华法林已不能适应和满足医患需求^[2]。Tecarfalin 正是在这种情况下应运而生。Tecarfalin 是华法林的一种结构类似物, 其优势在于它不依赖 CYP450 酶系统, 因此在临床可以减少涉及 CYP 系统的代谢相互作用, 并可以减少药物不良反应, 与华法林相比具有更优越的治疗时间和能减少凝血国际标准化比值 (INR) 监测频率, Tecarfalin 每天只需口服 1 次^[3]。VKOR 拮抗剂类药物已成为目前国内外研究的热点。

3 药物合成^[4]

在氩气保护下, 以 4-羧基苯甲醛 (**1**) 为原料, 在含 4-*N,N*-二甲氨基吡啶 (DMAP) 的二氯甲烷 (DCM) 溶液中与 1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲基-2-丙醇 (**2**) 进行反应, 然后将溶液置于冰浴中冷却, 分批加入 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (EDCI)。溶液在室温条件下搅拌 48 h, 减压浓缩, 粗产物用醋酸乙酯提取, 分别用水、柠檬酸, 碳酸氢钠、盐水洗, 有机层干燥并浓缩成浅黄色固体, 即 1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲基丙基-2-基-4-甲酰基苯甲酸酯 (**3**)。将化合物 **3** 与 4-羟基香豆素 (**4**) 反应, 得到的产物用醋酸乙酯或丙酮重结晶纯化, 获得目标化合物 Tecarfalin (**5**)。Tecarfalin 的合成路线见图 2。

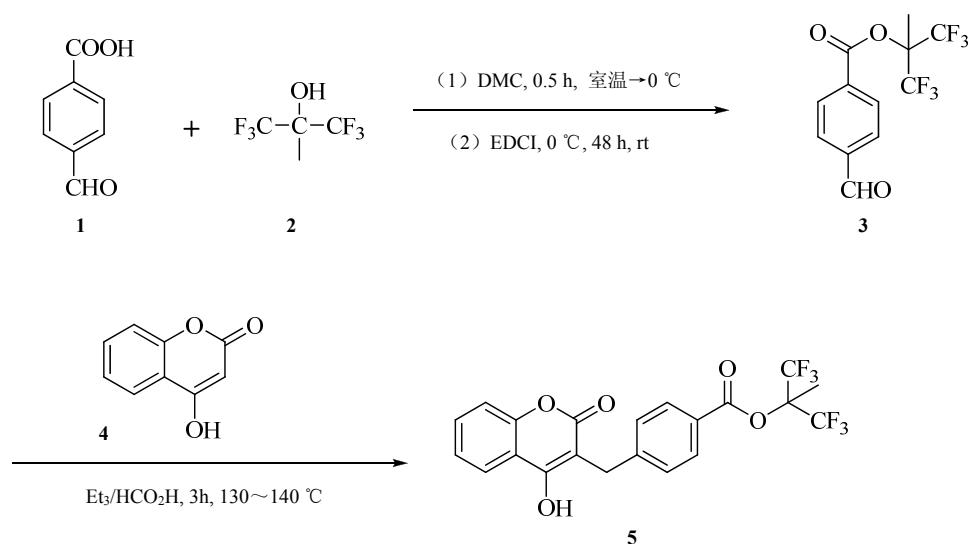


图 2 Tecarfalin 的合成

Fig. 2 Synthesis of Tecarfalin

4 药理与药动学研究

4.1 药理作用^[3]

Tecarfarin 是一种新型的环氧化物还原酶抑制剂, 为华法林的结构类似物, 具有高蛋白结合(99%)的特性, 其通过肝微粒体中羧酸酯酶代谢, 产生一个无活性的单一代谢产物 ATR-5900[4-(4-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl-methyl)-benzoic acid]。Tecarfarin 的作用机制与华法林相同, 通过抑制肝脏环氧化物还原酶, 使无活性的氧化型(环氧化物型)维生素 K 无法还原为有活性的还原型(氢醌型)维生素 K, 阻止维生素 K 的循环应用, 干扰维生素 K 依赖性凝血因子 II、VII、IX、X 的羧酸化, 使凝血因子无法活化, 仅停留在前体阶段(有抗原, 无活性), 从而达到抗凝的目的^[5]。在 1 项比较 Tecarfarin 和华法林药效的实验中, ig 给予家兔 Tecarfarin 1 mg/kg, 或华法林 1.5 mg/kg, 或生理盐水(对照组), 每天 1 次, 连续 2 d, 检测两药对前凝血酶原时间(PT)的影响, 并通过检测标准耳切口的失血量评估出血的可能; iv ¹²⁵I 标记的家兔纤维蛋白原后, 通过综合气囊导管介导内膜断裂和静脉闭塞, 在单独一段颈静脉形成静脉血栓。结果显示, 与对照组比较, Tecarfarin 和华法林均能延长 PT, 增加耳切口失血, 减少血栓的形成。由此可见, Tecarfarin 和华法林通过降低维生素 K 依赖的凝血因子水平, 减少静脉血栓形成^[6]。

Tecarfarin 可用于预防和治疗心房颤动和心脏瓣膜病, 还可用于缺血性脑卒中, 以降低血栓(尤其是深静脉血栓)的形成和发生, 其药理、药效还在进一步评估中。

4.2 药动学研究

1 项采用比格犬进行的 Tecarfarin 药动学和药效学实验获得以下数据: Tecarfarin 平均极限半衰期为 119 h (107~140 h 内波动), 血浆半衰期($t_{1/2}$)为 (5.8 ± 0.44) h, 分布容积(VD)为 (0.49 ± 0.13) L/kg, 生物利用度(F)为 77%, Tecarfarin 抑制 VKOR 的 IC_{50} 值为 (1.69 ± 0.41) μ mol/L, 而华法林的 IC_{50} 值为 (1.83 ± 0.26) μ mol/L。实验表明, ig 给予 Tecarfarin 0.3~0.5 mg/(kg·d), 重复给药, 可增加抗凝血时间和减弱维生素 K 依赖型凝血因子活性, 这与相同剂量华法林的效果相当^[7]。在比格犬和人的 4 种维生素 K 依赖型凝血因子中, 凝血因子 VII 的半衰期最短, 因此其水平降低可作为凝血早期的标志, 持续给予维生素 K 拮抗剂, 其他半衰期更长的凝血

因子活性也相应降低(凝血因子 II 半衰期为 65 h; 凝血因子 X 的半衰期为 40 h)^[8]。

首次对心房颤动患者进行 Tecarfarin 临床研究显示, Tecarfarin 的平均血药浓度从给药第 5~12 天逐渐增加, 然后保持相对稳定。Tecarfarin 在体内不会蓄积, 个体间的血药浓度有差异, 对 GG 基因型患者有最高血药浓度 (10.591 ± 3.786) μ g/mL; 对 GA 基因型患者的最高血药浓度为 (9.229 ± 3.531) μ g/mL; 对 AA 基因型患者要求的血药浓度最低, 为 (4.649 ± 1.036) μ g/mL。Tecarfarin 的维持剂量与其血药浓度呈正相关, 但其血药浓度与 INR 检测值无关^[3]。

Tecarfarin 与华法林的主要差别是前者是一种单一对映异构体, 且不通过 CYP450 代谢, 因此可避开 CYP450 系统同工酶 CYP2C9 和 CYP3A4, 减少与食物和药物或药物间的不良相互作用。一项为期 21 d 的随机、开放、单中心的临床试验中, 20 名成年健康志愿者随机平均分为 2 组, 1 组单剂量 po Tecarfarin 50 mg, 另 1 组单剂量 po 等效的华法林 17.5 mg, 收集基线和给药后连续 7 d 的血样, 然后每名志愿者每天 po 氟康唑 400 mg, 连服 21 d, 服用氟康唑 14 d 后, 单次 po 相同剂量的 Tecarfarin 或华法林, 连续每天收集血样, 计算药动学参数 C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{0-168} 和 $t_{1/2}$ 。结果未发现 Tecarfarin 与氟康唑有相互作用, 而华法林与氟康唑有较强的相互作用。对服用氟康唑与未服用氟康唑的参试者的研究显示, Tecarfarin 的 AUC_{0-168} 平均转换比值是 91.2% [90% 置信区间(CI)为 83.3~99.8], 而华法林的这项参数为 213% (90%CI 为 202~226), 可见 Tecarfarin 的 AUC_{0-168} 平均转换比值在标准生物等效性区间 80%~125% 内, 表明华法林与氟康唑有显著的药动学相互作用, 而 Tecarfarin 的药动学参数明显不受氟康唑的影响^[9]。

另一项研究表明, 通过检测比格犬凝血因子 VII、X 活性与 PT 的关系, 也可评估药物的抗凝效果和药物间的相互作用。在实验中给比格犬同时持续 iv 和每日 ig Tecarfarin 或华法林足够剂量达到稳定血浆浓度, 以产生稳定的抗凝作用, 结果显示随着 PT 的增加, 凝血因子 VII、X 活性减弱, iv 比格犬空白血药或 sc 维生素 K1 可抑制 Tecarfarin 产生的抗凝作用, 这与胺碘酮对 CYP2C9 的抑制效果是一致的。胺碘酮联合华法林给药, 可显著增加华法林的抗凝效果和血药浓度; 而胺碘酮对 Tecarfarin 的抗凝作

用和血药浓度无影响,验证了 Tecarfarin 的作用机制^[7,10]。

5 临床研究

在1项为期6~12周,开放、多中心、II A期临床研究中,纳入66名具有轻至中度中风风险的房颤患者,判断 Tecarfarin 的安全性和耐受性,以确定其最佳给药方案。结果显示, Tecarfarin 治疗最初3周,所有病人平均有效治疗时间的比值为71.4%,只有10.9%患者的此项时间<45%,而 $1.5 > \text{INR} > 4.0$ 患者有效治疗时间比值均只有1.2%。维持INR 2~3的平均日剂量为15.6 mg (6.2~28.7 mg),对CYP2C9基因型者而言,维持INR 2~3所需剂量无显著不同($P=0.40$),但对于VKORC1基因型者而言,这种所需剂量变化很大($P<0.0001$)。能达到稳定维持剂量的患者的百分比分别为:第3周25%,第6周56%,第9周81%,表明 Tecarfarin 的INR时间比华法林提高10%,这将显著降低患者全因死亡率29%^[3]。

ARYx Therapeutics 公司公布了1项名为 Embrace AC 的 Tecarfarin II/III期临床试验结果,在试验中得到的药物有效性方面的数据与此前进行的II期试验结果一致,但此项试验未能证明其效果优于华法林,原因可能是因为华法林表现出空前的效果,这使研究者感到意外。在此项试验中患者对 Tecarfarin 耐受性良好,研究人员将在对试验数据进行充分分析后制定下一步试验计划。1项 Embrace AC 的附加实验结果表明,在600名参加试验患者中的个别亚种人群中,因 Tecarfarin 避免了华法林依赖的CYP450代谢途径,从而可有效维持这些患者的INR值在治疗范围之内^[11]。

6 安全性

Tecarfarin 是一种治疗和预防血栓的口服抗凝血药物,对心血管患者非常有益,但是需要INR监测。该药物的优势在于可以减少涉及CYP系统(尤其是CYP3A4)的临床代谢相互作用,并可减少药物不良反应。Tecarfarin 不依赖CYP450酶系统,而是利用全身分布广泛的酯酶进行代谢,并生成药理上基本无活性的代谢产物,使抗凝血剂更加安全,同时又保持良好的疗效,显著降低药物开发的经济风险。两个II期、一个II/III期 Embrace AC 临床试验显示, Tecarfarin 在每项试验中的疗效基本相同,在维持病人有效治疗时间内INR的时间分别为71.5%、73.9%、74%^[11]。

大多数服用华法林引起的出血在治疗初期处于不稳定状态,最初3个月发生大出血的几率较其后增加约3倍。Tecarfarin 可以减少治疗初期由于过量或剂量不足导致的不良反应,这对于老年患者显得尤为重要^[12]。

7 结语

随着抗血栓“明星药物”氯吡格雷专利到期,各种抗血栓新药竞争加剧。Tecarfarin 作为华法林类似物用于预防和治疗凝血发生,经过更加严密设计的研究以验证其安全性、有效性、性价比,尤其在证明其疗效可能优于华法林上将是进一步研究的重点和关键。ARYx Therapeutics 公司在FDA指导下设计一个real-world研究特别协议评估,用来比较在维持目标治疗范围内患者具有安全的INR方面, Tecarfarin 相对于华法林的优点,以期获得 Tecarfarin 的营销批准。Tecarfarin 半衰期长,给药后抗凝作用持久且稳定,药物不良反应少,如能获得批准,在未来抗血栓药物市场中将占据极其突出的地位。

参考文献

- [1] 王维亭,郝春华,赵专友,等. 新型抗凝血药物研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(1): 10-24.
- [2] Tadros R, Shakib S. Warfarin indications, risks and drug interactions [J]. *Aust Fam Physician*, 2010, 39(7): 476-479.
- [3] Ellis D J, Usman M H, Milner P G, *et al.* The first evaluation of a novel vitamin K antagonist, tecarfarin (ATI-5923), in patients with atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2009, 120(12): 1029-1035.
- [4] P·德鲁加拉, C·贝克尔. 治疗凝血紊乱的药物和方法 [P]. 中国: 1959353A, 2007-04-18.
- [5] Jack A, Jack H, Elaine H, *et al.* Pharmacology and Management of the vitamin K antagonists [J]. *Chest*, 2008, 133(6): 160S-198S.
- [6] Bowersox S S, Canafax D, Druzgala P, *et al.* Antithrombotic activity of the novel oral anticoagulant, tecarfarin [sodium 3-[4-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-methylpropan-2-yl)oxy)carbonyl)benzyl]-2-oxo-2H-chromen-4-olate] in animal models [J]. *Thromb Res*, 2010, 126(5): E383-E388.
- [7] Irwin I, Davies A, Shao L, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ATI-5923, a novel VKOR inhibitor, in the dog [J]. *Drug Metab Rev*, 2006, 38: 93.
- [8] Hirsh J, Dalen J, Anderson D R, *et al.* Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range [J]. *Chest*, 2001, 119(1): 8S-21S.

- [9] Linda M, Bavisotto D J, Ellis P G, *et al.* Tecarfarin, a novel vitamin K reductase antagonist, is not affected by CYP2C9 and CYP3A4 inhibition following concomitant administration of fluconazole in healthy participants [J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51(4): 561-574.
- [10] Choppin A, Irwin I, Lach L, *et al.* Effect of tecarfarin, a novel vitamin K epoxide reductase inhibitor, on coagulation in beagle dogs [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 158(6): 1536-1547.
- [11] Garcia D, Milner P G, Canafax D M, *et al.* Results of the embraceAC trial: A head-to-head comparison of warfarin with tecarfarin, a new anticoagulant [J]. *Blood*, 2009, 114(22): 1218-1218.
- [12] Schelleman H, Bilker W B, Brensinger C M, *et al.* Warfarin with fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals: interactions and the risk of hospitalization for GI bleeding [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84(5): 581-588.

FDA 批准 Erwinaze 用于治疗急性淋巴细胞白血病

2011 年 11 月 18 日美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准欧文氏菌源性的天门冬酰胺酶 (Erwinaze) 治疗对大肠杆菌制取的天冬酰胺酶和培加帕酶化疗药物的治疗存在超敏反应的急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 患者。

Erwinaze 由宾夕法尼亚兰霍恩的 EUSA 制药公司制造。在 Erwinaze 获批之前的两个通过大肠杆菌制取的天门冬酰胺酶特异性酶产品左旋天门冬酰胺酶 (天门冬酰胺酶注射剂) 和 Oncaspar (培门冬酶) 获 FDA 批准用于治疗 ALL。

ALL 是一种进行性恶性疾病, 其特征为骨髓产生大量的类似于淋巴母细胞的未成熟白细胞。这些细胞迅速分裂并取代正常细胞。当恶性细胞取代正常的骨髓成分到一定程度时即发生骨髓衰竭。因为正常细胞的数目减少, 患者就会变得容易出血和感染。

Erwinaze 的给药途径为肌肉注射, 每周 3 次, 该药通过破坏血液中所有细胞生长所必须的天冬酰胺来发挥作用。白血病患者的细胞不能制造这种蛋白质结构。接受 Erwinaze 治疗后, 患者的白血病细胞就会死亡。正常的人体细胞可通过生物合成制造满足自身需要的天冬酰胺, 并不受 Erwinaze 的影响。

在美国因 ALL 患病人数少于 20 万, 所以 Erwinaze 被认定为孤儿药品。FDA 药品评价与研究中心血液肿瘤科产品办公室主任 Richard Pazdur 医学博士说: “Erwinaze 的获批突出了 FDA 的审批宗旨, 为发病人数有限且尚无有效治疗手段疾病的患者人群提供依据替代终点的临床试验数据信息批准的创新药物。”

一项纳入了 58 名患者的临床试验对 Erwinaze 的安全性和疗效进行了评估。一项被称为 EMTP(Erwinaze Master Treatment Protocol) 的纳入了 843 名患者 Erwinaze 扩展的临床试验 (EPA), 提供了该药的安全性补充数据。这两项研究的患者均由于过敏反应无法继续接受天门冬酰胺酶和培加帕酶的治疗。结果提示该药有效, 主要研究结果是根据反映白血病控制和生存改善的天冬酰胺酶活性指标水平之上的患者比例进行测算。所有被评估患者的结果显示, 在给药后的 48 h 或 72 h 天冬酰胺酶活性水平保持在预先设定的阈值。

与 Erwinaze 治疗相关的不良反应包括严重过敏反应 (过敏症)、胰腺炎、高血肝酶水平 (转氨酶和胆红素异常)、血栓、出血、恶心、呕吐、高血糖 (高血糖症)。

(摘译: 董江萍)