

• 未来药物 •

新一代吸入型长效 β_2 受体激动剂奥达特罗

田 苗, 解学星, 马 璐, 沈雪砚*, 陈常青
天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

摘要: β_2 受体激动剂能够提高气道平滑肌细胞内 cAMP 水平, 通过松弛气道平滑肌实现气管舒张的作用, 已成为目前主要的慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 治疗药物。奥达特罗是由勃林格殷格翰公司研发的用于治疗 COPD 及哮喘的新分子实体。根据临床研究的报道, 作为一种每日给药一次的新一代长效 β_2 受体激动剂 (LABA), 其疗效可维持 24 h, 使用方便且能够提高患者的依从性, 在一系列临床试验中表现出了良好的应用前景。

关键词: 奥达特罗; β_2 受体激动剂; 慢性阻塞性肺疾病

中图分类号: R91 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2013)02-0227-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2013.02.033

A new generation of inhaled long-acting β_2 -adrenoceptor agonist olodaterol

TIAN Miao, XIE Xue-xing, MA Lu, SHEN Xue-yan, CHEN Chang-qing

Centre of Pharmaceutical Information, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: β_2 -Adrenoceptor agonists could increase the level of cAMP in airway smooth muscle cells and be used for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) due to their bronchodilatory effect. Olodaterol is a new molecular entity developed by Boehringer Ingelheim for the treatment of COPD and asthma. Published data of clinical research show that olodaterol is a promising once-daily long-acting β_2 -adrenoceptor agonist (LABA) and the curative effect could last over 24 h. LABA offers an improved convenience and better compliance for the patient.

Key words: olodaterol; β_2 -adrenoceptor agonists; chronic obstructive pulmonary disease

1 药物概况

名称: 奥达特罗

别名: BI-1744; BI-1744-CL; BI1744; BI1744CL

化学名: (R)-6-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-(1-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)ethyl)-2H-benzo(b)(1,4)oxazin-3(4H)-one

CAS: 868049-49-4; 869477-96-3

分子式: $C_{21}H_{26}N_2O_5$

相对分子质量: 386.44

结构式: 见图 1

原研公司: 德国勃林格殷格翰公司

药理分类: 选择性 β_2 受体激动剂

适应症: 慢性阻塞性肺疾病 (COPD)

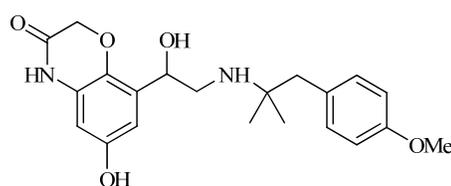


图 1 奥达特罗的结构

Fig. 1 Structure of olodaterol

研发阶段: 注册前

2 相关背景

COPD 是一种进行性呼吸道疾病, 已成为全球范围内主要致死和致残病因之一^[1]。由于呼吸过程中气流受阻, COPD 患者的肺中有过度滞留的气体,

收稿日期: 2013-03-12

作者简介: 田 苗 (1985—), 女, 药物化学硕士, 主要从事呼吸系统药物的信息研究。Tel: (022)23006868 E-mail: tianm@tjipr.com

*通信作者 沈雪砚, 女, 主要从事呼吸系统药物的信息研究。Tel: (022)23006868 E-mail: shenxy@tjipr.com

导致其出现呼吸困难、咳嗽多痰、运动耐量下降等症状，影响生活质量，增加了死亡风险^[2]。COPD 的发病率较高，目前全球已有近 2.1 亿患者，吸烟成为主要危险因素。COPD 在临床上的漏诊和误诊比例达到 70%，而且经常伴有心脏病、糖尿病、骨质疏松等其他严重病症，增加了治疗难度，死亡率已高于乳腺癌和糖尿病造成的死亡率总和^[3-4]。

目前，已有多种类型的上市药物用于缓解 COPD 患者的气流阻塞症状，如 β 肾上腺受体激动剂、抗胆碱能药物、甲基黄嘌呤，以及由吸入性糖皮质激素、长效 β_2 受体激动剂、长效 M 受体拮抗剂组成的复方制剂等。其中吸入性长效支气管扩张剂是治疗 COPD 的主要手段，以长效 β_2 受体激动剂 (LABA) 居多，已上市的 LABA 包括沙美特罗、福莫特罗、茈达特罗等，每日服用一次或者两次^[5-8]。相比短效 β_2 受体激动剂和每日两次用药的长效药物，每日一次用药的 LABA 更加便于使用，而且能够提高患者依从性^[9]。

奥达特罗是由勃林格殷格翰公司研发的用于治疗 COPD 及哮喘的新分子实体，作为一种每日给药一次的长效 β_2 受体激动剂，其疗效可维持 24 h，能够松弛气道平滑肌，显著改善患者的肺功能 (FEV1)。奥达特罗使用了具有独特释药机制的新一代无推进剂吸入装置 RespiMat 软雾吸入器，该吸入器可以产生稳定持久、缓慢释放的轻雾，容易被患者吸入^[10-11]。在 2012 年底勃林格殷格翰向美国、欧盟和澳大利亚监管部门提交该药的申请。近日，FDA 药物顾问委员会建议批准奥达特罗用于 COPD 患者气流阻塞的长期治疗及每日维持支气管扩张治疗。

另外，勃林格殷格翰公司将奥达特罗作为噻托溴铵的联合用药进行研发。噻托溴铵是勃林格殷格翰公司研发的第一个每日给药一次吸入型长效 β_2 受体激动剂，已在许多国家上市，目前是治疗 COPD 领域最受欢迎的处方药物之一。该公司正在进行 III 期临床试验，计划针对每日给药一次的噻托溴铵和奥达特罗固定剂量复方制剂进行疗效的评估。

3 合成路线^[12]

6-羟基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮类化合物奥达特罗的合成路线见图 2。首先通过对 2,5-二羟基乙酰苯 (化合物 1) 的选择性烷基化得到其 5 位羟基苄醚 (化合物 2)，通过硝化反应得到二甲苯醚衍生物

(化合物 3)；Rh/C 催化氢化后得到化合物 4，与乙酰氯反应，回流 6 h，环合成 4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮 (化合物 5)；化合物 5 中的乙酰基被二氧化硒氧化成乙二羰基 (化合物 6)，在加热条件下进一步与乙醇反应生成半缩醛类化合物 7；还原性条件下，化合物 7 与一当量的苯乙胺类化合物缩合，经硫酸和叔丁基亚硝酸盐还原后，接着进行脱苄基保护最终得到目标化合物的一对外消旋体。

4 药理作用

奥达特罗是一种长效 β_2 受体激动剂，通过与 β_2 受体结合发挥作用。 β_2 受体是 G 蛋白耦联受体家族的重要成员，在气道平滑肌细胞中有很高的密度。此类受体的激活会引起细胞内 cAMP 水平的增高，进而引起蛋白激酶 A 的活化以及其他相关靶点的磷酸化，最终达到气管舒张的作用^[13]。持续的作用时间对于慢性疾病的治疗非常重要，长效 β_2 受体激动剂如已上市的福莫特罗和沙美特罗，其作用时间可维持 12 h 以上，能够提高药效及患者的依从性，成为目前主要的 COPD 治疗药物^[14-15]。

体外膜蛋白结合动力学实验表明，奥达特罗能够适度的集聚在细胞的双分子脂膜上，而且能够与 β_2 受体及 G 蛋白紧密结合，形成一个稳定的三元复合物，该复合物的解离半衰期为 17.8 h，使得奥达特罗产生 24 h 的持续药效^[16]。

在 CHO-K1 细胞中进行的体外实验表明，各亚型的 β 受体 (β_1 、 β_2 、 β_3) 中，奥达特罗能够较高选择性地与 β_2 受体结合 ($pK_i=9.14$)。相对于福莫特罗和沙美特罗，奥达特罗具有更高的 β_2 受体激动活性 ($EC_{50}=0.1 \text{ nmol/L}$)，其内在活性 (IA) 达到 88%。而且奥达特罗对 β_1 受体只有部分激动作用 (IA=52%)，与福莫特罗相比 (IA=91%) 具有更高的 β_2 受体选择性，因此在有效发挥支气管扩张作用的同时可以减少对心血管的不良反应^[17]。

在豚鼠和比格犬的支气管收缩模型中进行体内活性实验及系统性药效学实验。麻醉后的动物用 RespiMat 软雾吸入器给药后，在不同时间点用静脉注射乙酰胆碱的方法造成其支气管收缩。结果表明，在两种动物模型中，奥达特罗均可以维持 24 h 以上的支气管保护作用，而相同有效剂量的福莫特罗只能维持 12 h。而且奥达特罗的起效时间与福莫特罗相近，在豚鼠模型中，吸入单一剂量的药物后均可迅速起效，在 3~6 min 内达到最大的支气管保护

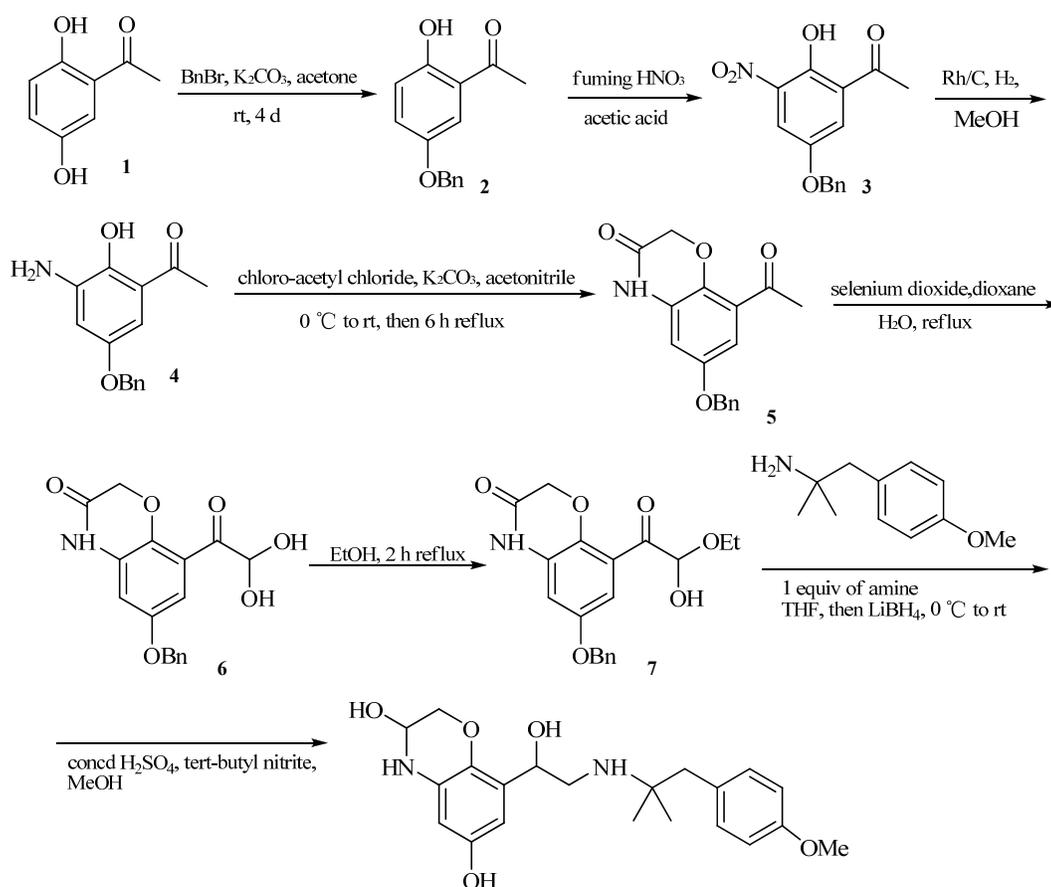


图 2 奥达特罗的合成路线

Fig. 2 Synthesis route of olodaterol

作用。比格犬模型的全身系统性药效学实验结果表明,在达到同样的支气管扩张效应的情况下,奥达特罗相比福莫特罗具有更高的心血管及代谢安全性^[17]。

5 药效学及药动学研究

一项由 36 名患者参与的单中心、双盲、安慰剂对照试验检测了吸入 2、5、10、20 μg 奥达特罗后 24 h 呼吸量 (FEV₁、FVC)、安全性、耐受性以及药动力学研究。初级终末点为给药后 24 h。结果显示,相对于安慰剂组,所有剂量的奥达特罗组在给药后 24 h 内均表现出显著的支气管扩张作用 ($P < 0.001$),而且 FEV₁ 值具有剂量相关性,2 μg 剂量组 FEV₁ = 0.07 L, 20 μg 剂量组 FEV₁ = 0.119 L。奥达特罗组 FEV₁ 的峰值 (0.121~0.213 L) 及平均值均显著高于安慰剂组 ($P < 0.001$)。FVC 值检测结果与 FEV₁ 值相一致^[18]。

在吸入药物 20 min 内血药浓度检测的最低有效剂量为 5 μg。奥达特罗的血药浓度在给药后迅速升高,10 min 内即达到最大值 (C_{max}),随后,在给

药后 4 h 内下降到 C_{max} 的 16%~26%。在可检测剂量范围内,针对不同患者及不同的剂量下的血药浓度-时间曲线形状相似,10、20、40 μg 剂量组的 AUC_{0~1h} 分别为 4.22、9.75、26.8 pg·h/mL。5、10、20、40 μg 剂量的 C_{max} 分别为 3.16、4.95、14.6、40.4 pg/mL,与剂量呈正比增长。同时,各剂量组的药物消除半衰期 ($t_{1/2}$) 近似,表明奥达特罗在 5~40 μg 具有近似线性的药动力学特征。奥达特罗是渗透性糖蛋白 (P-gp) 的底物,它通过直接的糖脂化作用及 CYP2C9 酶的甲氧基去甲基化作用进行代谢。奥达特罗的 24 h 肾脏代谢率在各试验组均仅在 2% 左右^[18]。

6 临床研究

6.1 II 期临床研究

在一项随机、双盲、交叉的 II 期临床试验中,5、10 μg 奥达特罗能够在 24 h 内产生显著支气管扩张作用。相对于 2 μg, 2 次/d 的剂量,吸入奥达特罗 5 μg, 1 次/d 能更加显著地改善 FEV₁。此试验中没有观察到安全性和耐受性的问题,不良事件的发生

率与每日用药总剂量无关。

为支持奥达特罗和噻托溴铵固定剂量复方制剂的研发,另一项包括 232 名 COPD 患者的随机、双盲、4 阶段、部分交叉、疗程为 4 周的 II 期临床试验针对两种药物的联合治疗效果进行考察。试验选取了不同剂量水平的噻托溴铵 (1.25、2.5、5 μg) 联合奥达特罗 5、10 μg 。结果显示,较单独使用奥达特罗,各剂量下联合使用噻托溴铵和奥达特罗均可更好地改善 COPD 患者的 FEV₁,效果长达 24 h。在 4 周的治疗结束后,噻托溴铵和奥达特罗联合方案所带来的 FEV₁ 均值较治疗前基线水平的改善在最早 6 h 内 (FEV₁ AUC_{0-6 h}) 达到 342 mL, FEV₁ 谷值的改善则达到 166 mL。而且每种单药成分和所有组合剂量方案均显示了良好的安全性^[19]。

6.2 III 期临床研究

在 3 项药效学试验中,连续使用 48 周 5 μg 剂量奥达特罗,在达到初级终末点时,相比安慰剂对照组均可有效地改善 FEV₁,其作用与福莫特罗相当,奥达特罗表现出明显的支气管扩张作用。

另有试验证明奥达特罗具有增加 COPD 患者运动耐量、增加静息及运动期间吸氧量以及通过减少功能残气量而减轻肺过度充气的能力。一项交叉试验检测了经过 6 周的治疗后,患者达到最大运动负荷 75% 时的运动耐力时间 (ET)。5 μg 剂量的奥达特罗治疗 6 周后相比安慰剂组,ET 有显著的统计学差异,治疗效果差为 12%~14% 或 40~50 s。

勃林格殷格翰公司 III 期临床试验方案 TOviTO 旨在研究每日一次的奥达特罗和噻托溴铵复合制剂对 COPD 患者的疗效,以及证明奥达特罗除了有显著的支气管扩张作用外,还能够有效地提高患者的生活质量。TOviTO 计划的最初两个试验:TONado 1 和其重复实验 TONado 2 是整个试验计划的关键环节,一共涉及 40 个国家、超过 500 个试验地点的 5 000 例患者,研究对象涵盖了从 GOLD II 级至 GOLD IV 级的各种严重程度的 COPD 患者。此次试验使用 Respimat 软雾吸入器每日一次给药,在 52 周后比较固定剂量的组合制剂与单一疗法 (噻托溴铵或奥达特罗) 的疗效和安全性。此项试验还在进行中,目前还未公布其结果^[20]。

7 安全性

奥达特罗的安全信息主要来自于一项为期 48 周的试验。在这项试验中有 1 759 例患者分两组接受了 5、10 μg 两个剂量的治疗,另有 1 594 例 COPD

患者接受了奥达特罗短期治疗试验。在这些患者中,有 1 014 例患者使用奥达特罗超过 48 周,还有 512 名病情在发展中的哮喘患者也接受了奥达特罗治疗。

在 48 周的试验中,共有 53 名患者死亡,这些患者均匀分布在各治疗组 (安慰剂组 1.5%,奥达特罗 5 μg 组 1.5%,奥达特罗 10 μg 组 1.9%,福莫特罗组 2.2%)。最常见的死因是 COPD 急性发作。各治疗组的严重不良事件 (SAE) 也呈现均匀的分布,服用安慰剂组为 16.4%,奥达特罗 5 μg 组为 15.8%,奥达特罗 10 μg 组为 16.6%,福莫特罗治疗组为 15.0%。最常见的严重不良事件包括 COPD 急性发作 (5.8%)、肺炎 (1.8%)、骨折 (0.5%) 和心房纤维性颤动 (0.5%)。COPD 急性发作均匀地分布在每个治疗组,但肺炎多见于高剂量奥达特罗 (奥达特罗 5 μg 组 1.6%,奥达特罗 10 μg 组 2.5%,安慰剂组 1.5%)^[20]。

8 结语

吸入型长效支气管扩张剂在中重度慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者的治疗中发挥了核心的作用,国际指导方针推荐在短效支气管扩张剂和维持治疗无法改善 COPD 患者症状时使用此类长效药物,以防止和控制症状,并改善患者的健康状况^[21]。

目前,吸入长效支气管扩张剂治疗方案包括抗胆碱能药和 β_2 肾上腺素能受体激动剂。抗胆碱能噻托溴铵提供了超过 24 h 的支气管扩张效果^[22-23],使之成为适合每天服用一次的药物。而 β_2 肾上腺素受体激动剂沙美特罗和福莫特罗的持续时间为 12 h,需要每日两次给药。因此,延长吸入 β_2 肾上腺素受体激动剂的作用时间,以实现每日一次给药成为此类药物临床研究的关注点。

奥达特罗属于新一代长效 β_2 肾上腺素受体激动剂,基于临床研究数据,每日一次使用较小剂量的奥达特罗即可产生 24 h 的支气管扩张作用,方便了患者的使用。而且,在临床研究中奥达特罗并没有引起相比于其他 β 肾上腺素受体激动剂更多的不良反应,显示出了良好的安全性。目前,奥达特罗针对哮喘的治疗研究也处于 II 期临床阶段。因此,奥达特罗是一种很有价值的 COPD 治疗药物,将其与每日一次给药的长效 β_2 受体激动剂类药物噻托溴铵联合应用可产生互补效应,为 COPD 患者提供更为安全,有效,便利的治疗。

参考文献

- [1] Rabe K F, Hurd S, Anzueto A, *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(6): 532-555.
- [2] Pauwels R A, Rabe K F. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Lancet*, 2004, 364(9434): 613-620.
- [3] World Health Organization. Global alliance against chronic respiratory diseases [EB/OL]. [2011-08-18]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>
- [4] World Health Organization. World health report 2004 statistical annex: annex table 2 and 3: 120-131. [EB/OL]. [2013-02-18]. <http://www.who.int/whr/2004/annex/en/>
- [5] Ulrik C S. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study [J]. *Thorax*, 1995, 50: 750-754.
- [6] Boyd G, Morice A H, Pounsford J C, *et al.* An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Eur Respir J*, 1997, 10(4): 815-821.
- [7] Cazzola M, Matera M G, Santangelo G, *et al.* Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study [J]. *Respir Med*, 1995, 89(5): 357-362.
- [8] Rossi A, Kristufek P, Levine B E, *et al.* Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD [J]. *Chest*, 2002, 121(4): 1058-1069.
- [9] Tamura G, Ohta K. Adherence to treatment by patients with asthma or COPD: comparison between inhaled drugs and transdermal patch [J]. *Respir Med*, 2007, 101(9): 1895-1902.
- [10] Hochrainer D, Hölz H, Kreher C, *et al.* Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers [J]. *J Aerosol Med*, 2005, 18(3): 273-282.
- [11] Pitcairn G, Reader S, Pavia D, *et al.* Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler [J]. *J Aerosol Med*, 2005, 18(3): 264-272.
- [12] Bouyssou T, Hoenke C, Rudolf K, *et al.* Discovery of olodaterol, a novel inhaled β_2 -adrenoceptor agonist with a 24 h bronchodilatory efficacy [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(4): 1410-1414.
- [13] Johnson E N, Druey K M. Heterotrimeric G protein signaling: role in asthma and allergic inflammation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109(4): 592-602.
- [14] Anderson G P, Lindén A, Rabe K F. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? [J]. *Eur Respir J*, 1994, 7(3): 569-578.
- [15] Johnson M. Salmeterol [J]. *Med Res Rev*, 1995, 15(3): 225-257.
- [16] Casarosa P, Kollak I, Kiechle T, *et al.* Functional and biochemical rationales for the 24-hour-long duration of action of olodaterol [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 337(3): 600-609.
- [17] Bouyssou T, Casarosa P, Naline E, *et al.* Pharmacological characterization of olodaterol, a novel inhaled beta2-adrenoceptor agonist exerting a 24-hour-long duration of action in preclinical models [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 334(1): 53-62.
- [18] van Noord J A, Smeets J J, Drenth B M, *et al.* 24-hour bronchodilation following a single dose of the novel β_2 -agonist olodaterol in COPD [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2011, 24(6): 666-672.
- [19] Aalbers R, Maleki-Yazdi M R, Hamilton A, *et al.* Dose-finding study for tiotropium and olodaterol when administered in combination via the Respimat[®] inhaler in patients with COPD [EB/OL]. [2013-3-10]. http://www.boehringer-ingenheim.com/content/dam/internet/opu/com_EN/document/05_clinical_trials/P2882_Aalbers_Tiotropium_and_Olodaterol_ERS_2012_poster.pdf.
- [20] Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee Meeting. [EB/OL]. [2013-3-10]. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM336760.pdf>.
- [21] Celli B R, MacNee W, Agusti A, *et al.* Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper [J]. *Eur Respir J*, 2004, 23(6): 932-946.
- [22] Maesen F P, Smeets J J, Sledsens T J, *et al.* Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Dutch Study Group [J]. *Eur Respir J*, 1995, 8(9): 1506-1513.
- [23] van Noord J A, Bantje T A, Eland M E, *et al.* A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Thorax*, 2000, 55: 289-294.