

• 未来药物 •

治疗膀胱过度活动症的 β_3 肾上腺素能受体激动剂 vibegron米 未¹, 罗 西^{1,2}, 魏 波^{3*}

1. 天津市胸科医院, 天津 300051

2. 天津医科大学 药学院, 天津 300070

3. 天津药物研究院, 天津 300193

摘 要: 膀胱过度活动症是排尿功能障碍常见的临床表现之一, 治疗目的在于抑制膀胱逼尿肌的过度活动, 从而增加膀胱容量。其常伴有尿频和夜尿增多症状, 可伴有急迫性尿失禁, 严重影响患者的日常生活和社会活动, 已成为困扰人们的一大疾病。近年来, 一种具有强选择性的 β_3 肾上腺素能受体激动剂作为膀胱过度活动症的潜在治疗手段有了很大发展。vibegron 是一种作用机制新颖的尿失禁治疗药物, 改变了 30 多年来采用传统的抗胆碱药物治疗尿失禁的思路, 从而提高膀胱的充盈以及贮尿能力。主要从药物概况、相关背景、合成路线、药理作用、临床研究、安全性等方面进行介绍。

关键词: vibegron; β_3 肾上腺素能受体激动剂; 膀胱过度活动症

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)02-0347-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.02.043

A β_3 adrenergic agonist to treat bladder hyperactive disorder: vibegronMI Wei¹, LUO Xi^{1,2}, WEI Bo³

1. Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300051, China

2. College of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Overactive bladder (OAB) is one of the common clinical manifestations of voiding dysfunction. The purpose of the treatment of OAB is to inhibit the excessive activity of bladder detrusor, thereby increasing bladder capacity. The symptoms of OAB often are accompanied by urinary frequency, excessive urination, and urge incontinence, which seriously affect patient's daily life and social activities. OAB has become a major disease in people. In recent years, a kind of highly selective β_3 adrenergic agonist has made great development as a potential treatment of OAB. vibegron is a kind of urinary incontinence drugs with novel mechanism of action, which changes the idea for the treatment of urinary incontinence more than 30 years, so as to improve the filling of the bladder and urine storage capacity. The drug situation, background, route of synthesis, pharmacological action, clinical research, and safety of vibegron are reviewed in this paper.

Key words: vibegron; β_3 adrenergic agonist; overactive bladder

1 药物概况

通用名: vibegron

别名: MK-4618、KRP114V

CAS: 1190389-15-1

化学名: (6S)-N-[4-[(2S,5R)-5-[(R)-Hydroxy (phenyl)

methyl]pyrrolidin-2-yl]methyl]phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidine-6-carboxamide

分子式: $C_{26}H_{28}N_4O_3$

相对分子质量: 444.53

结构见图 1

收稿日期: 2016-12-15

作者简介: 米 未 (1983—), 男, 主管药师, 主要从事临床药学工作。Tel: (022)88185192 E-mail: 120971269@qq.com

*通信作者 魏 波, 从事药物化学研究。

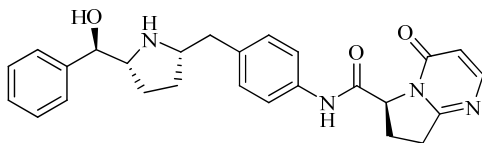


图 1 vibegron 的结构

Fig. 1 Structure of vibegron

原研公司: Merck Sharp & Dohme Corp.

药理分类: β_3 肾上腺素能受体激动剂

适应症: 膀胱过度活动、尿急、尿失禁

目前阶段: II 期临床

给药途径: 口服

2 相关背景

膀胱过度活动症是排尿功能障碍常见的临床表现之一, 治疗的目的在于抑制膀胱逼尿肌的过度活动, 从而增加膀胱容量。目前临床上常用的治疗药物主要包括 M 受体阻滞剂、 α_1 受体阻滞剂、 β_3 受体激动剂。作为治疗肥胖、糖尿病的潜在治疗手段^[1-3], 虽然 β_3 肾上腺素能受体激动剂进入临床研究的数量很多, 但这些药物未表现出持续的疗效^[4]。此外, 由于其临床动力学表现不佳及其在心血管方面的副作用, 对此系列化合物的研究未能继续进行。然而, 在过去的 10 年间, 研究显示 β_3 肾上腺素能受体激动剂对人和大鼠逼尿肌存在一定的作用, 能够对人和大鼠的逼尿肌的肌肉产生松弛作用^[5-6]。

膀胱过度活动症常伴有尿频和夜尿增多症状,

可伴有急迫性尿失禁, 严重影响患者的日常生活和社会活动, 已成为困扰人们的一大疾病, 影响着全世界数百万人的生活质量。在过去的几十年中, 毒蕈碱拮抗剂(抗胆碱能药)是治疗膀胱过度活动症的常用药物, 能够缓解其引起的各种症状。但是副作用口干和便秘未能有效的缓解^[7]。近些年, 一种具有很强选择性的 β_3 肾上腺素能受体激动剂作为膀胱过度活动症的潜在治疗手段有了很大的发展。其中索拉勃隆具有良好的安全性和耐受性, 并且对女性的膀胱过度活动症具有良好疗效^[8]。vibegron 是一种作用机制新颖的尿失禁治疗药物, 改变了 30 多年前采用传统的抗胆碱药物治疗尿失禁的思路, 提高膀胱的充盈以及贮尿能力, 目前已经完成了临床前毒性研究, 完成了 II 期临床试验。

3 合成路线^[9]

(4*S*,5*R*)-4-甲酰基-2,2-二甲基-5-苯基噁唑烷-3-羧酸叔丁酯通过 Wittig 反应、氢化反应将 4 位的醛基进行碳链延长得到化合物 2; 化合物 2 通过 Wittig 反应将对硝基苄基与醛基对接得到化合物 3; 化合物 3 在酸性条件下环合, 然后对裸露的氨基进行 Boc 保护得到化合物 4; 通过氢化反应将化合物 4 的硝基还原成氨基得到化合物 5; 化合物 5 在缩合剂 HOBT 和 EDCI 的作用下酰化得到化合物 6; 然后利用 TFA 脱除四氢吡咯氮的保护剂得到目标化合物 vibegron。合成路线见图 2。

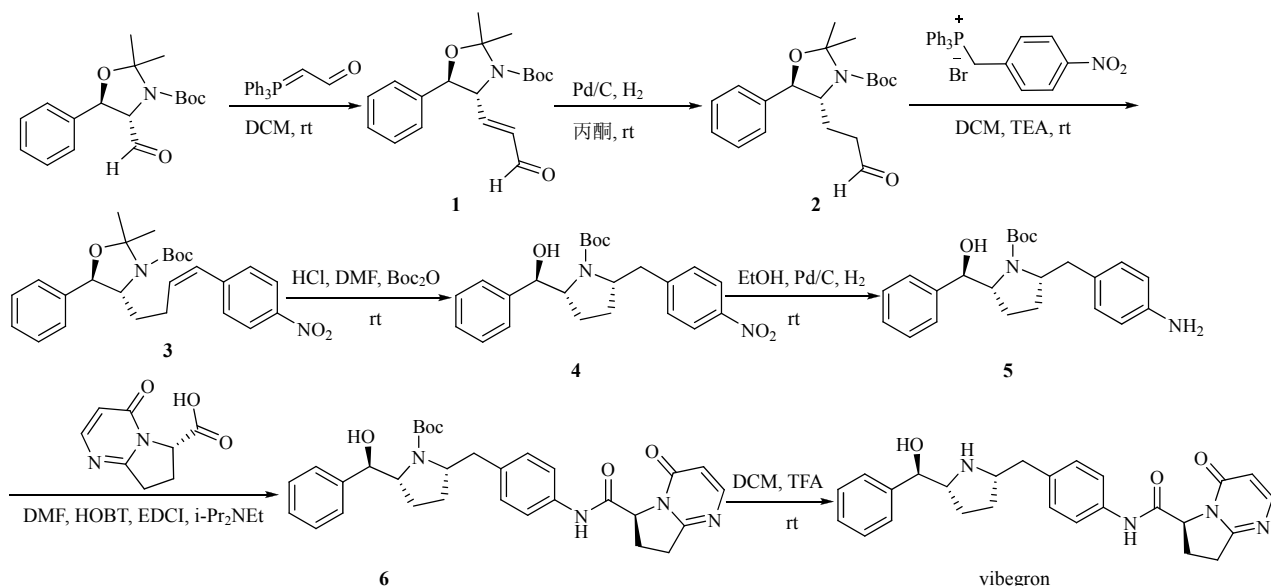


图 2 vibegron 的合成路线

Fig. 2 Synthesis route of vibegron

4 药理作用

vibegron 的发现是基于其基本结构吡咯烷衍生的酰胺的系列化合物进一步优化的结果。构象研究表明,同其他药物相比,vibegron 苯乙酰胺 α 位的取代基团稠合的五元环能够显著提高 β_3 肾上腺素能受体激动剂的效能^[10]。在大于 100 个脱靶结合测定的大组中,vibegron 显示与转运蛋白结合;同时由于其亲脂性较其他类似药物小,降低了磷脂病的风险。另一方面在对逼尿肌的松弛测试方面显示,其对大鼠和人类逼尿肌的松弛作用类似^[11]。通过对大鼠血浆循环甘油和游离脂肪酸水平的测量,最低有效剂量为 0.3 mg/kg,但循环甘油和游离脂肪酸增加的最小剂量为 0.3~1.0 mg/kg,从而进一步证实其降低磷脂病的风险^[12]。同时研究表明,vibegron 存在肝、肾、胆及其代谢物等多种消除途径,进一步表明其存在低风险的治病性^[13]。细胞色素 P450、CYP3A4、mRNA 的研究表明其具有良好的选择性,不会有显著地抑制或诱导作用,不会增加药物之间的相互作用从而降低药物毒性^[14]。

5 临床研究^[15]

5.1 I 期临床

2012 年 7 月,默沙东公司开展了一项名为 NCT01628042 的 I 期临床研究。本研究将调查肾功能受损对 vibegron 的血浆药动力学的影响,以确定在膀胱过度活动症患者参与者的临床试验中的指导用药,并指导对具有不同程度肾损伤的个体的潜在给药剂量调整的建议。其研究种类为干预性研究,采用非随机分配和非盲的方式,同时单剂量给药。参与临床实验的人数为 32 例,剂量为 100 mg/次,1 次/d。平均分成 4 组,分别为严重肾功能不全参与者、中度肾功能不全参与者、轻度肾功能不全参与者和健康匹配对照参与者。每组 8 例,其中女性均为 2 例,男性均为 6 例。分别绘制其药时浓度曲线、最大血浆浓度曲线和表观全身清除率。在所有的参与者中,不良事件发生率为 0。

2013 年 1 月,默沙东公司开展了一项名为 NCT01737684 的 I 期临床研究。本研究旨在研究具有中度肝功能不全者的(通过单一口服给药)的药动力学,并辅具有相同体质量指数的健康参与者作为匹配对照。其研究种类为干预性研究,采用非随机分配和非盲的方式,干预模型为平行分配,同时单剂量给药。参与临床实验的人数为 16 例,剂量为 100 mg/次,1 次/d。平均分成 2 组,分别为中度肝

肾功能不全参与者和健康匹配对照参与者。每组 8 人,其中女性均为 1 例,男性均为 7 例。分别绘制其药时浓度曲线、表观清除率、表观分布容积最大血浆浓度曲线、最大血浆浓度曲线、时间曲线和表观端子半衰期曲线。在所有的参与者中,严重不良事件发生率为 0。副反应为潮红,其中中度肾功能不全参与者潮红发生率为 0,健康对照组潮红发生率为 12.5%。

5.2 II 期临床

2011 年 3 月,默沙东公司开展了一项名为 NCT01314872 的 II 期临床研究,旨在研究同对照组相比,vibegron 在服药 8 周后能否明显减少膀胱过度活动症患者的排尿次数。这是一个两部分、随机、双盲安慰剂和主动控制的临床试验,用以研究男性和女性膀胱过度活动症患者。第 1 部分的参加者不参加第 2 部分的实验。完成第 1 部分或第 2 部分的参加者有资格参加可选的 1 年安全延长实验。其主要研究目的是安全性和有效性。1 395 例患者随机分为两部分,其中第 1 部分随机分为 7 组,共 8 周实验,分别为安慰剂、vibegron 3、15、50、100 mg、托罗特定 4 mg、对照组(托罗特定 4 mg 前 4 周,安慰剂后 4 周)。第 2 部分随机分为 4 组,共 4 周实验,分别为安慰剂、vibegron 100 mg、托罗特定 4 mg、联合组(vibegron 100 mg 和托罗特定 4 mg)。实验数据显示,通过观察第 8 周排尿基线的变化,vibegron 100 mg 剂量组具有显著的疗效,也优于对照组,随着剂量的增加,疗效基本呈上升趋势,但发生不良事件的比例基本上不变。同时数据显示,随着时间的延长,严重不良反应的发生呈上升趋势(以 vibegron 100 mg 为例:由 0%(8 周)上升至 3.23%(52 周)),但总体维持在较安全水平。副反应的发生率也呈上升趋势(以 vibegron 100 mg 为例:由 4.46%(4 周)上升至 22.15%(8 周),再升至 29.44%(52 周))但总体可控,风险系数较低,而且副反应分布较为广泛,没有特异性危害。

6 安全性

vibegron 已经实施了基于 ICHM3 (R2) 指导原则的一系列的非临床实验,证实了其在人类当中口服的可实施性。其在一系列的遗传毒理学研究(微生物诱变实验、染色体畸变试验、大鼠骨髓微核诱导体内实验)中被证明是非致癌和非致突变的。重复剂量口服毒性研究对 SD 大鼠进行了 6 个月持续研究,对食蟹猴进行了长达 9 个月的研究用以支持

临床Ⅲ期研究。研究显示 vibegron 具有良好的耐受性。同时在食蟹猴上做了长达 3 个月的广泛的眼科研究和 9 个月的心电图评估研究。在 CD1 小鼠中进行了维持 3 个月的研究用以支持 2 年致癌性研究的剂量选择实验。另外,在大鼠和家兔中对胚胎的发育也进行了相应的研究以确定其对胎儿及其生育能力的影响。同时为了研究 vibegron 与 tolterodine 在临床上的联合用药情况,一项在猴子中进行的口服重复联合用药的实验正在进行。在结束的 I 期和 II 期临床实验当中,未发生严重的不良事件,副反应发生的概率也比较低,也未发现 vibegron 对某一器官组织或某一生理过程具有诱导和抑制作用,可以预见在临床用药上的安全性还是比较高的^[16]。

7 结语

随着老龄化的加剧,尿频、尿急、尿失禁正成为困扰着老年人健康的常见疾病,也严重的影响了老年人的生活质量。同时,老龄化进程与膀胱功能的改变和临床症状息息相关。由于 β_3 肾上腺素能受体激动剂在调节人和大鼠逼尿肌舒张过程中起主要作用,在人和大鼠体内主要分布在脂肪、胃肠道、膀胱和前列腺,在心脏和血管平滑肌当中的量很少,在呼吸器官中未见分布,可以预见其副作用应比其他药物要低。临床 I 期和 II 期实验也辅证了这一观点。vibegron 在改善老年人生活质量方面和未来的经济效益方面都具有良好的应用前景和市场前景。

参考文献

- [1] Weber A E. β_3 -Adrenergic receptor agonists for the treatment of obesity [J]. *Annu Rep Med Chem*, 1998, 33(2): 193-202.
- [2] Cernecka H, Sand C, Michel M C. Features of β_3 -adrenoceptor Pharmacology [J]. *Mol Pharmacol*, 2014, 86(3): 479-484.
- [3] Ursino M G, Vasina V, Raschi E, *et al.* The β_3 -adrenoceptor as a therapeutic target: current perspectives [J]. *Pharmacol Res*, 2009, 59(2): 221-234.
- [4] Baker J G. The selectivity of β -adrenoceptor agonists at the human β_1 , β_2 , and β_3 adrenoceptors [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(10): 1048-1061.
- [5] Gillespie J I, Rouget C, Palea S, *et al.* Beta adrenergic modulation of spontaneous microcontractions and electrical in isolated strips of rat urinary bladder from normal animals [J]. *N-S Arch Pharmacol*, 2015, 38(6): 719-726.
- [6] Hicks A, McCafferty G P. Selective β_3 -adrenergic receptor agonist, relaxation and increases micturition reflex threshold in the dog [J]. *Pharmacol Exp Ther*, 2007, 323(2): 202-209.
- [7] Abrams P, Andersson K E. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder [J]. *BJU Int*, 2007, 100(8): 987-1006.
- [8] Martin M, Von Keitz A. Potential future addition to the β_3 adrenoceptor agonist armamentarium for the management of overactive bladder [J]. *Drugs*, 2015, 24(3): 413-419.
- [9] Merck Sharp & Dohme Corp. Merck process for preparing beta 3 agonists and intermediates [P]. WO: 2014150639, 2014-09-25.
- [10] Moyes C R, Berger R, Goble S D, *et al.* Synthesis and evaluation of conformationally restricted acetanilides as potent and selective [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(11): 1437-1453.
- [11] Nagabukuro H, Degenhardt A, Villa K L, *et al.* Correlation between pharmacologically-induced changes in cystometric parameters and spinal c-Fos expression in rats [J]. *Auton Neurosci*, 2010, 156(1/2): 19-26.
- [12] Weyer C, Gautier J F, Danforth, E. Development of adrenoceptor agonists for the treatment of obesity and diabetes-an update [J]. *Diabetes Metab*, 1999, 25(1): 11-21.
- [13] Vose C W, Ings R M. Drug metabolism in the handbook of medicinal chemistry [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(2): 163-181.
- [14] Sinz M, Wallace G. Current industrial practices in assessing CYP450 enzyme induction [J]. *Curr Top Med Chem*, 2011, 11(3): 382-403.
- [15] 4 Studies for vibegron [EB/OL]. (2016-08-10) [2016-11-30]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Vibegron&Search=Search>.
- [16] Scott D, Cheng Z, Nam Fung Kar, *et al.* Discovery of vibegron: a potent and selective β_3 adrenergic receptor agonist for the treatment of overactive bladder [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(5): 609-623.