

罗替戈汀透皮贴剂的研究进展

张晓军, 范巧云, 韩学文

天津药物研究院 化学制药研究部, 天津 300193

摘要: 罗替戈汀为选择性多巴胺 D1/D2/D3 受体激动剂, 其透皮贴剂是第一个非麦角类多巴胺受体激动剂贴剂。罗替戈汀贴剂 24 h 有效, 能对帕金森病人持续提供多巴胺能刺激, 目前获得 FDA 和 EMA 批准上市。对罗替戈汀贴剂研究情况进行简要综述。

关键词: 罗替戈汀; 透皮贴剂; 帕金森病; 药理; 药代; 临床; 结晶

中图分类号: R971.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2012)01-0067-04

Advances in studies on Rotigotine transdermal patch

ZHANG Xiao-jun, FAN Qiao-yun, HAN Xue-wen

Centre for Chemical Pharmaceutical Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Rotigotine transdermal patch is the first transdermal non-ergot dopamine agonist, which is a selective dopamine D1/D2/D3 receptor agonist. Rotigotine patch is effective over 24 h providing a continuous dopaminergic stimulation in patients with Parkinson's disease (PD) and is approved for use in treatment of PD by the FDA and EMA. This paper is a review of current status of Rotigotine transdermal patch.

Key words: Rotigotine; transdermal patch; Parkinson's disease (PD); pharmacology; pharmacokinetics; clinic; crystallization

帕金森病 (PD) 是一种慢性中枢神经系统退变性疾病, 早期症状为震颤、僵直和活动困难。如果没有得到及时的治疗, 随着病情进展病人会从日常生活能力受限、姿势和平衡破坏, 直至运动障碍、生活不能自理, 造成残障, 给家庭和社会带来严重负担。PD 在中老年人群中具有较高的发病率和致残率, 发病年龄以 57~79 岁最多, 并随年龄增长急剧增加, 60 岁的平均发病率约为 1%, 到 70 岁可达 3%~5%, 早期病人约占总患病人数的 40% 左右。目前, 全球 PD 患者约有 400 万人, 我国 PD 发病率与全球相近, 约有 170 万病人, 约占全球病人总数的 50%。据北京协和医院张振馨教授的流行病学调查显示, 我国 60 岁以上 PD 发病率男性为 1.7%, 女性为 1.6%。随着我国加速进入老年化社会, 以及人们对 PD 认识的提高, 就医意识的增强, 治疗水平和确诊率的提高, 未来治疗 PD 药品市场增长空间很大。

PD 的主要病因是患者的大脑黑质中产生多巴胺 (DA) 的脑细胞逐渐衰退, 导致大脑中的 DA 逐

渐减少, 影响了人体控制运动神经的机能。因此, 治疗 PD 的药物主要目的在于直接或间接地提高大脑内的 DA 量。左旋多巴是最经典的治疗 PD 的药物, 常与脱羧酶抑制剂合用来控制症状。但其半衰期短, 血药浓度难以保持稳定, 而且具有毒性作用, 可损伤线粒体呼吸链, 增加脂质过氧化并加快 DA 能神经元的死亡, 因此大部分患者用左旋多巴治疗 5 年左右就会出现症状波动、运动障碍等运动并发症, 成为致残的主要原因。而且在 PD 后期, 因黑质纹状体 DA 能系统的多巴脱羧酶活性耗竭, 不能将外源性左旋多巴脱羧转化成 DA。此时, 即使应用大剂量的左旋多巴制剂也无效。近年来 DA 受体激动剂成为发展最迅速的一类抗 PD 治疗药物。由于 DA 受体激动剂的作用与 DA 合成无关, 不依赖于多巴脱羧酶的活性, 其分子构象与 DA 相似, 直接作用于纹状体突触后膜 DA 受体, 故使用 DA 受体激动剂可改善 PD 运动症状。更重要的是初步研究数据已经显示了 DA 受体激动剂的神经保护和可能的神经挽救作用, 可以延缓 PD 的进程。因此,

收稿日期: 2011-04-25

作者简介: 张晓军, 男, 从事新药研究开发工作。Tel: (022) 27487655 E-mail: zhangxj@tjipr.com

国际上现在一般主张将 DA 受体激动剂作为 PD 的首选单一治疗药物,以减少或取代左旋多巴的使用,当其不能控制症状时,再加用左旋多巴。

第一代 DA 受体激动剂始于 20 世纪 70 年代,主要为左旋多巴的辅助药物,用于晚期患者,不能单独使用作为 PD 的治疗方法,如半合成的麦角类衍生物溴隐亭(bromocriptine)、培高利特(pergolide)等。第二代 DA 受体激动剂,如新型麦角类长效 D2 受体激动剂卡麦角林(cabergoline),选择性非麦角类 DA 受体激动剂罗匹尼罗(ropinirole)、普拉克索(pramipexole)等。新的 DA 受体激动剂可以辅助左旋多巴治疗晚期 PD 患者,疗效优于第一代激动剂,且不良反应更小。更为重要的是,新的 DA 受体激动剂可以单独用于早期 PD 的治疗。一旦患者的功能障碍达到需要症状性治疗的程度,推荐首先使用第二代 DA 受体激动剂,在必要时再添加左旋多巴。而长期临床应用也证实第二代 DA 受体激动剂中非麦角类远远优于麦角类衍生物,因为后者价格昂贵,不良反应大。新型的非麦角类衍生物 DA 受体激动剂现已成为目前全球研究的热点。

罗替戈汀为当前国际上治疗 PD 的最新药物之一,由德国施瓦茨公司和美国 Aderis 公司开发,商品名为 Neupro, 2006 年在英国首先上市,2007 年获得美国 FDA 批准上市,目前已在英国、德国、意大利、西班牙等 15 个欧洲国家上市,在日本则处于 II 期临床研究阶段。罗替戈汀贴剂经皮持续、稳定释放,一日一贴,起始剂量为 2 mg/贴,最大剂量为 8 mg/贴,用于早期单独使用治疗 PD,晚期可与左旋多巴合用治疗 PD,使用非常方便。

1 化学结构与合成

罗替戈汀的英文通用名为 rotigotine,为第二代非麦角类多巴胺 D2、D3 受体激动剂,化学名为(6S)-6-{丙基-[2-(2-噻吩基)乙基]-氨基}-5,6,7,8-四氢-1-萘酚,分子式为 C₁₉H₂₅NOS,结构式见图 1。

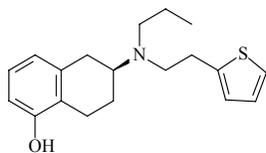


图 1 罗替戈汀的化学结构
Fig. 1 Structure of Rotigotine

罗替戈汀的合成是以 5-甲氧基-2-四氢萘酮为起始原料,经胺化、催化氢化、手性拆分、水解、

烷基化制得成品^[1-3]。

2 药理作用^[4-5]

2.1 作用机制

罗替戈汀是所有 DA 受体的激动剂,但对 D3 受体的亲和性和活性最强。罗替戈汀优先与 DA 受体结合,但更优先与 D3 受体结合,罗替戈汀对其他 DA 受体的亲和性相对于 D2、D4、D5 减少至 1/20~1/8,相对于 D1 约减少至 1/120。罗替戈汀 D2/D3 的 K_I 值为 19,罗替戈汀也作用于 α2B、α2C、5-HT1A、5-HT7 和 sigma 受体,与单胺转运蛋白的作用较弱,但是不影响体外研究的 DA 代谢。

2.2 主要药效学研究

在体外研究中,罗替戈汀对 D3、α1、5-HT 受体产生激动作用,对 α2、M2 受体产生拮抗作用。在电刺激的小鼠输精管中,它表现为部分 α2 受体的激动剂,抑制去甲肾上腺素和 DA 的释放(半数抑制浓度为 48 nmol/L)。

当小鼠 ip 给予罗替戈汀半数有效剂量达到 0.53 mg/kg 时,会引起行为刻板,当 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)致帕金森病的绒猴 sc 罗替戈汀 ≥ 20 μg/kg 时会引起运动活性增强,并且可以修复运动活性,减少类似正常表现的运动残疾。就对侧旋转而论,通过真空泵 sc 罗替戈汀 6.2 μg/kg,在帕金森动物模型(6-OH DA 引起损伤的小鼠)中持续有效。iv、ip 和 ig 给药后,机能活性持续时间短,但是当 sc 或 im 给药后,机能活性持续时间延长。

I 期代谢产物的结构与罗替戈汀类似。罗替戈汀的 R 对应体对 DA 受体的亲和性比罗替戈汀低。在体内帕金森模型中(大鼠中出现刻板行为或因 6-OH DA 引起损伤后出现对侧旋转),R-对应体无效或表现为部分激动剂。关于罗替戈汀的代谢产物,没有预期 I 期代谢物 SPM 9206 (desthienylethyl 罗替戈汀)和 SPM 9257 (despropyl 罗替戈汀)有助于罗替戈汀的疗效。

2.3 药动学研究

当 iv 给药时,罗替戈汀的半衰期短。当对大鼠和猴 sc 罗替戈汀的油状透明悬浮剂时,会产生持续释放的作用。当使用皮下剂型时,动力学受处方的吸收率或释放率控制,当人使用贴剂时也出现这种现象。

硅树脂贴剂经皮给药是合适的给药途径,因为这和临床上应用的给药途径相同。可是这种暴露途

径不适合毒理学研究, 因为这种给药途径使动物感觉不适及皮肤受损, 由于大量个体差异, 也许会影响贴片中罗替戈汀的释放。

2.3.1 吸收 - 生物利用度 对动物使用贴片得到的结果表明, 就物质释放来说, 具有硅树脂涂层的贴片比具有丙烯酸树脂涂层的贴片优越。对大鼠和猴子多次给药, 从具有硅树脂涂层的贴片中释放出的物质分别为 81% 和 93%, 相应的从具有丙烯酸树脂涂层的贴片中释放的物质分别为 28% 和 22%。

毒理学研究中应用的是 sc 给药, 这种给药方式的生物利用度较高, 24 h 或 48 h 给药一次, 大鼠和猴子体内的血药浓度分布与人类相当。

在 24 h 或 48 h 的给药期内, sc 给药方式会导致动物持续全身暴露, 血药浓度随剂量呈线性关系。当 sc 给药剂量为 1 mg/kg 时, 比较大鼠、小鼠、兔子和猴子中的稳态血药浓度, 相应的 C_{max} 值分别约为 2、5、16、3 ng/mL。在临床试验 SP511 中, 1 mg/kg 标准剂量的罗替戈汀贴片的平均最大血药浓度值约为 7 ng/mL, AUC 值约为 140 h·ng/mL。在重复给药毒性研究中, 根据 C_{max} 计算, 大鼠和猴中的药动学安全比分别为 1 和 1:2。

2.3.2 分布 在小鼠、大鼠、猴和人类中, 罗替戈汀与血浆蛋白的结合率为 86%~92%。与人血浆蛋白的结合率约为 90%。对怀孕动物给药, 罗替戈汀可以透过胎盘影响胎儿。在体内代谢研究中, 结合罗替戈汀在猴组织和大脑中分布的研究, 可以估计出人脑中罗替戈汀的浓度。对猴子 iv 给予 1 mg/kg 罗替戈汀, 给药时间 1 h, 大脑中罗替戈汀的质量浓度可达 320 ng/mL。经分析, 大脑中代谢物 SPM 9206 质量浓度可达 36 ng/mL。在猴大脑中的罗替戈汀的量约是血浆中的 5 倍。人血浆中罗替戈汀的质量浓度最大值达 2.1 ng/mL, 假定在人类和猴中, 罗替戈汀在大脑中的量超过血浆浓度的量是完全相同的, 那么在临床使用中, 人脑中罗替戈汀的质量浓度可能达 10 ng/mL。

2.3.3 代谢 (体外/体内) 在动物肝细胞内观察到的主要代谢产物是罗替戈汀的葡糖苷酸共轭物, 它在体内分泌进入胆汁, 只有在低水平才达到血液系统。血浆中的主要代谢物是 *N*-去烷基化的共轭物。sc 给药后, 血浆中的主要代谢物是 SPM9206 的硫酸盐及葡糖苷酸共轭物、SPM9257 的硫酸盐共轭物、去噻吩乙基去丙基代谢物的硫酸盐。在人血浆中, 罗替戈汀的硫酸盐共轭物、SPM9206 和 SPM

9257 是主要代谢物。人血浆中发现的所有主要代谢物在主要毒性物种的血浆中也被发现。

2.3.4 排泄 在大鼠中, 罗替戈汀和/或它的代谢物主要通过胆汁排泄进入粪便。这种排泄途径对大鼠很重要。在人类和猴中, 尿排泄是主要的排泄途径。此外, iv 给药后, 消除半衰期很短, 大鼠约为 1.8 h, 猴约为 0.7 h。因此, 在贴片或者皮下长效剂持续释放的时候, 不希望发生积聚。一些研究中 (特别是对大鼠 sc 给药) 出现积聚的迹象, 这完全是由于罗替戈汀释放量增加导致的。

3 临床研究^[4-6]

在已经完成的 III 期临床试验中, 美、欧共 15 个临床中心参加, 入选病人超过 1 500 人, 显示出良好的临床效果和较低的不良反应。

在美国 351 名晚期 PD 病人参加的一项双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验中, 症状发作时间显著减少, 具有临床和统计学意义, 而且运动障碍没有增加, 病人对本品能很好耐受, 试验完成后 99% 的病人选择继续服药治疗。

在一项美国 240 名和欧洲 450 名早期 PD 病人参加的为期一年经皮贴片和口服制剂比较的 III 期临床试验中, 证明本品的有效性和安全性以及相对于口服制剂的优越性。

在一项关键性的随机、双盲对照、多中心、多剂量的 277 名早期原发性 PD 病人参加的 III 期临床试验中, 本品治疗剂量为 7.5 mg/d, 维持 6 个月, 显著提高绝对 UPDRS 表中各项指标的分值, 主要的不良反应是用药部位反应、嗜睡、头晕、恶心、头痛等, 没有其他 DA 受体激动剂中所见的幻觉、混乱、低血压等不良反应。

4 上市进展^[7-8]

罗替戈汀贴片采用硅酮体系, 可在 24 h 内保持药物持续、稳定的递送, 对 PD 治疗具有重要意义, 并显示出良好疗效。罗替戈汀的剂量范围是 2~16 mg/d, 贴片规格为 2、4、6、8 mg/贴。2008 年 9 月, 罗替戈汀贴片 (2~4 mg) 获得 EMA 批准用于中度到重度不宁腿综合征 (RLS) 的治疗^[9], 该适应症在西方发病率为 8%~12%。罗替戈汀贴片上市后意外发现可能析出雪花状结晶, 这一问题导致特定批次 2008 年 3 月在欧洲被召回, 在美国则处于下架缺货状态 (out-of-stock)。2008 年 5 月 EMA 要求不将罗替戈汀用于新的 PD 治疗, 并且建议将产品贮存于冰箱中 2~8 °C 冷藏, 且只有 2 mg 和 4 mg 规格

贴片可用于正在使用罗替戈汀治疗的病人中。

这一结晶现象是由于罗替戈汀贴片产生以前未知的新晶型引起的,而且该晶型更加稳定,溶解度更低。该多晶现象是由于罗替戈汀分子具有柔性长链,三维结构排列细微差别引起的。该晶体一旦形成,将不断增长,使更多的自由分子形成稳定晶体,而只有自由的分子才可以穿过皮肤,结晶必须溶解才可以被吸收,因此导致病人给药量的减少。雪花状结晶导致药物递送的减少和疗效的降低,但是不会产生毒性方面的风险。

出现结晶现象后生产厂商首先更改了贮藏条件,2008年6月后改为冷藏贮存,最大包装减少到1个月,有效期缩短为6个月(以前为24个月)。2009年6月生产厂商针对这一现象更改了处方工艺和生产过程以抑制结晶产生,并证实极大减少了晶体产生和生长。据此美国和欧洲药品监管部门同意该贴片可继续用于PD治疗。

5 小结

罗替戈汀为第二代非麦角类多巴胺 D2、D3 受体激动剂,并且创新地将透皮贴剂这一新型制剂引入到 PD 的治疗中,是目前全球首个用于 PD 治疗的透皮贴剂,也是首个一日一次使用的剂型,改变了 PD 的治疗模式,极大地方便了老年患者的使用,减少了胃肠道不良反应的发生和食-药相互作用。但是罗替戈汀贴片上市后由于意外析晶现象导致召回和下架,遇到重大波折,经过改变贮藏条件和有效期继续上市,近期通过更改生产工艺,基本解决了上市品析晶现象,期待重新上市的罗替戈汀贴剂能够更好地用于 PD 治疗。

参考文献

- [1] Seiler M P, Stoll A P, Closse A, *et al.* Structure-Activity relationships of dopaminergic 5-hydroxy-2-aminotetralin derivatives with functionalized N-alkyl substituents [J]. *J Med Chem*, 1986, 29: 912-917.
- [2] Horn A S. Substituted 2-aminotetralins [P]. US4564628. 1986-01-14.
- [3] 韩学文, 张晓军, 范巧云. 罗替戈汀手性中间体 S-(-)-2-(N-正丙基)胺基-5-甲氧基四氢萘的合成 [J]. *现代药物与临床*, 2011, 26(5): 375-377.
- [4] Zareba G. Rotigotine: a novel dopamine agonist for the transdermal treatment of parkinson's disease [J]. *Drugs Today*, 2006, 42(1): 21-28.
- [5] Reynolds N A, Wellington K, Easthope S E. Rotigotine: in Parkinson's disease [J]. *CNS Drugs*, 2005, 19(11): 973-981.
- [6] Trenkwalder Claudia, Kies B, Rudzinska M, *et al.* Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. *Mov Disord*, 2011, 26(1): 90-99.
- [7] Chaudhuri K R. Crystallisation within transdermal rotigotine patch: is there cause for concern [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2008, 5(11): 1169-1171.
- [8] UCB Inc. UCB Receives Complete Response Letter from U.S. FDA Regarding Neupro® (Rotigotine). (2010-4-23) [2011-2-18]. <http://www.ucb.com>.
- [9] Oertel W, Trenkwalder C, Benes H, *et al.* Long-term safety and efficacy of rotigotine transdermal patch for moderate-to-severe idiopathic restless legs syndrome: A 5-year open-label extension study [J]. *Lancet Neurology*, 2011, 10(8): 710-720.