

•上市新药•

用于治疗晚期肾癌的靶向抗癌药——盐酸帕唑替尼

田红¹, 袁永兵^{1,2}, 贺星¹

1 天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

2 天津中草药杂志社, 天津 300193

关键词 盐酸帕唑替尼; 靶向抗癌药; 酪氨酸激酶抑制剂; 肾癌

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2010) 04-0320-03

盐酸帕唑替尼 (pazopanib hydrochloride) 是由葛兰素史克公司开发的第二代多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 商品名为 VotrientTM, 化学名: 5-[[4-[(2,3-dimethyl-2H-indazol-6-yl) methyl-amino] pyrimidin-2-yl] amino]-2-methylbenzenesulfonamide monohydrochloride, 分子式: C₂₁H₂₄ClN₇O₂S, 相对分子质量: 437.52, CAS 号: 635702-64-6, 结构式见图 1。用于治疗实体瘤和与年龄相关的黄斑性改变, 作用靶点为血管内皮生长因子受体-2 (VEGFR-2)、血小板衍生长因子受体 (PDGFR) 和 c-kit。这 3 个靶点都是调节血管形成的关键蛋白。本品已于 2009 年 10 月 19 日在美国获批用于晚期肾癌^[1], 这一适应症也在欧盟提交了上市申请。正在开展的临床研究还有多种实体瘤和与年龄相关的黄斑性改变。

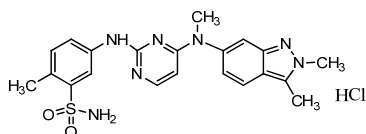


图 1 盐酸帕唑替尼的结构式

Fig.1 Structure of pazopanib hydrochloride

1 相关背景

肾癌又称肾细胞癌、肾腺癌, 在成人恶性肿瘤中占 2%~3%, 占肾脏恶性肿瘤的 90% 左右, 肾癌在北欧和北美人群中比较常见^[2], 美国 2004 年约有 35 710 例新发病例, 并有 12 000 例死亡。在国内泌尿外科肿瘤中占第 2 位, 仅次于膀胱肿瘤, 目前男性肾癌的发病率为 4.7/10 万, 女性为 3/10 万左右, 在过去的 20 年间, 肾癌发病率以年均约 6% 的速度递增, 20 年内累计增长 111.72%, 其增长速度甚至

超过了我国第一大癌——肺癌, 而“荣登榜首”。肾癌的高发年龄为 40~65 岁, 男性多于女性, 男:女约为 2:1。

肾癌的致病因素有以下几个: 一是遗传因素; 二是过度肥胖; 三是吸烟; 四是化学致癌剂等。其常见临床表现有血尿、肿块、腰痛、发热等。晚期转移性肾癌患者的平均存活期为 8~12 个月。由于肾癌细胞对放疗和化疗都不敏感, 手术仍然是肾癌的标准治疗方式, 生物治疗主要用于晚期转移性肾癌和肾癌根治术后的辅助治疗, 总体反应率不高。分子靶向治疗药是一类具有应用前景的新药, 如舒尼替尼、索拉非尼等都在临床上取得了相当好的疗效。

盐酸帕唑替尼是一个靶向于 VEGFRs 的小分子激酶抑制剂 (与舒尼替尼同为血管生成抑制剂)^[3], 经证实, 与安慰剂对照组相比, 该药可以将肿瘤继续生长或患者死亡的风险降低 54%。

2 合成工艺

3-甲基-6-硝基吡唑 (I) 在各类烷化剂 (包括三甲基氧鎓四氟硼酸盐、三甲基原甲酸酯/醚合三氟化硼和二甲基硫酸盐/硫酸) 的作用下甲基化得到 2,3-二甲基吡唑类似物 (II)。接着 2,3-二甲基-6-硝基吡唑 (II) 在氯化亚锡与盐酸作用下还原得到氨基吡唑衍生物 (III), 此中间体在 2,4-二氯嘧啶作用下浓缩得到嘧啶氨基吡唑 (V)。然后中间体 (V) 在碘甲烷与碳酸铯作用下甲基化得到氯嘧啶氨基吡唑 (VI), 此中间体再与 5-氨基-2-甲基苯磺酰胺 (VII) 进一步反应得到终产物盐酸帕唑替尼^[4]。见图 2。

3 临床前研究

在临床前研究中,与其他多靶点 TKIs 比较,本品具有选择性强的特点,抑制 VEGFR-1、2、3 的 IC₅₀ 分别为 10、30、47 nmol / L^[5]。本品能抑制在小鼠体内移植的人肿瘤的生长和血管形成,抑制肿瘤范围广,包括前列腺癌、结肠癌、肺癌、黑素瘤、乳腺癌和肾癌^[6]。

另外,本品也能抑制 VEGF 诱导的人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 增生。在小鼠模型中,基质胶塞分析 (matrigel sup (R) plug assay) 和角膜微囊袋试验 (corneal micropocket assay) 结果显示,本品可有效抑制 bFGF 和 / 或 VEGF 引发的血管生成。每日 *po* 帕唑替尼 1 次,用药 30 d,能使移植到免疫低下小鼠的人 HT29 结肠癌停止发展。

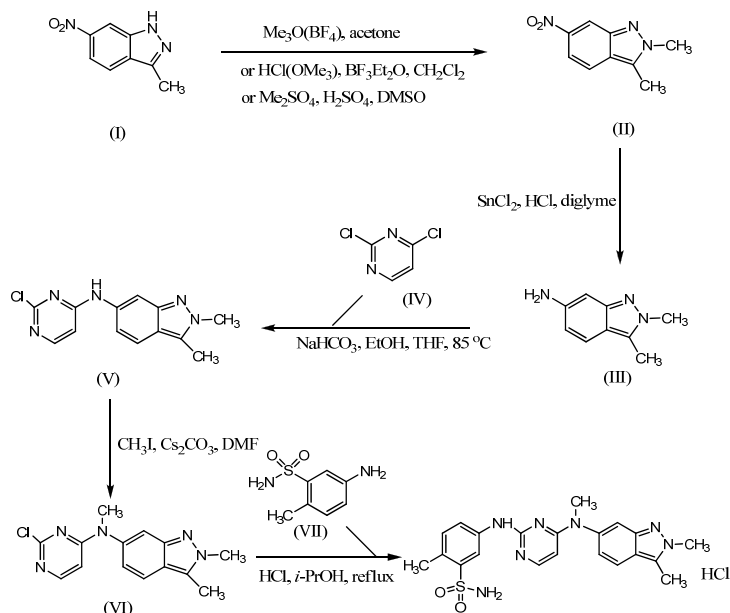


图 2 盐酸帕唑替尼的合成工艺

Fig.2 Synthesis of pazopanib hydrochloride

4 临床研究

I 期临床:在晚期难治性实体瘤患者中进行剂量递增实验。63 名患者连续剂量递增用药 (50 mg 每周 3 次至 2 000 mg 每日 1 次和 300~400 mg 每日 2 次)。常见不良反应为高血压、腹泻、头发变色、恶心。主要为 1~2 级不良反应,3~4 级反应少见。4 例患者使用了每日 1 次,每次 50 mg、800 mg、2 000 mg 的剂量限制毒性。在每日 1 次,每次 ≥ 800 mg 时达到血药浓度峰值,平均消除半衰期为 31.1 h。平均靶浓度为 800 mg,每日 1 次。3 名患者发生部分应答,14 名患者病情稳定达 6 个月以上。当剂量每日 1 次,每次 ≥ 800 mg 或每日 2 次,每次 300 mg 时,基本可产生临床效益^[7]。

II 期临床:在一项 II 期临床研究^[8]中招募了 225 例转移性肾细胞癌患者,其中 155 例未经治疗过,70 例先前经细胞毒类和 / 或 bevacizumab 治疗过。总应答率为 35%,应答中位持续时间为 68 周。中位无进展生存期 (PFS) 为 52 周。本品耐受性好。

最常见的不良反应为腹泻、疲劳和头发掉色。最常见的实验指标异常为 AST 和 ALT 升高。

III 期临床:在一项肾癌患者的 III 期临床研究^[9]中,435 例未经药物治疗或已经细胞毒类抗癌药为基础治疗过的晚期肾癌患者被随机分为帕唑替尼组和空白组,比例为 2 : 1。本品能降低疾病进展或死亡风险的 54% (危害比为 0.46; 95% 置信区间为 0.34~0.62; $P < 0.001$)。中位应答持续时间为 59 周,在应答期内总应答率为 30%,试验组与空白对照组的中位无进展生存期 (PFS) 分别为 9.2 个月与 4.2 个月。对特殊患者群的评价表明,先前未经治疗过的患者试验组中位 PFS 为 11.1 个月,而空白对照组为 2.8 个月。先前经细胞毒类抗癌药为基础治疗过的患者试验组中位 PFS 为 7.4 个月,空白对照组为 4.2 个月。本试验表明, pazopanib 耐受性好,最常见的不良反应有腹泻 (52%)、血压升高 (40%)、头发颜色改变 (38%)。3、4 级的不良反应少见,通常发生率 < 5%。实验

室指标异常通常为 1、2 级，肝酶异常和高血糖最为常见。

药物相互作用：当联合使用拉帕替尼时可能会引发累加效应。

5 小结

本品是一种可干扰顽固肿瘤存活和生长所需的新血管生成的口服制剂，主要用于晚期肾细胞癌患者的治疗。临床试验结果表明，本品可将肿瘤继续生长或患者死亡的风险降低 54%，并能显著延长患者的 PFS。本品是一个出色的多靶点酪氨酸激酶抑制剂，较其他 VEGF 抑制剂可显著改善用药的耐受性、安全性和疗效^[5]，同时，本品还在进行乳腺癌、卵巢癌、肉瘤的 III 期临床研究，有望用于更广泛的人群，市场前景看好。

参考文献

- [1] Bukowski R M, Yasothan U, Kirkpatrick P. Pazopanib [J]. *Nat Rev Drug Discov*. 2010, 9 (1): 17-18.
- [2] 黄 啸. 肿瘤手册[M]. 江苏：江苏科学技术出版社，

2007.

- [3] 田 红, 贺 星, 徐 颂, 等. 化学合成类靶向抗肿瘤药物的研究进展[J]. *现代药物与临床*. 2009, 24 (1): 8-14.
- [4] Sorbera L A, Bolos J, Serradell N. Paxopanib hydrochloride [J]. *Drugs fut*, 2006, 31 (7): 585-589.
- [5] 范 鸣. 口服抗肿瘤药 pazopanib [J]. *药学进展*, 2010, 34 (1): 42-43.
- [6] Sonpavde G, Hutson T E, Sternberg C N. Pazopanib for the treatment of renal cell carcinoma and other malignancies [J]. *Drugs Today*, 2009, 45 (9): 651-661.
- [7] Hurwitz H I, Dowlati A, Saini S. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15 (12): 4220-4227.
- [8] Hutson T E, Davis I D, Machiels J P. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (3): 475-480.
- [9] Limvorasak S, Posadas E M. Pazopanib: therapeutic developments [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10 (18): 3091.

《中草药》、《中国药学杂志》及陈新谦、陈常青荣获“新中国 60 年有影响力的期刊及期刊人”

为纪念新中国诞辰 60 周年，表彰和鼓励对期刊事业做出重要贡献的期刊和期刊工作者，总结经验，促进期刊行业健康发展，中国期刊协会、中国出版科学研究所联合举办了“新中国 60 年有影响力的期刊及期刊人”推选活动。经过各地、各行业期刊协会和专家评审委员会的严格评审，中国药学会主办期刊《中草药》、《中国药学杂志》及《中国药学杂志》副主编陈新谦、《中草药》杂志执行主编陈常青研究员分别荣获“新中国 60 年有影响力的期刊及期刊人”称号。

[本刊讯]