

【 上市新药 】

奥格列汀：一种新的长效二肽基肽酶-4 抑制剂

陈鸿楠, 邓 颖, 郭秀娟, 华国栋*

北京中医药大学东方医院 药学部, 北京 100078

摘 要: 糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病, 目前常用的口服降糖药均需要每天服药, 给患者带来不便。奥格列汀是一个小分子二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂, 由默克公司研发, 主要用于二型糖尿病的治疗, 且只需 1 周服用 1 次即可, 从而提高了患者的顺应性和坚持性, 最终提高了治疗效果。介绍了奥格列汀的合成方法、药理学、药物代谢动力学、临床研究等信息, 为更好地应用临床与研发类似新药提供依据。

关键词: 奥格列汀; DPP-4 抑制剂; 口服降糖制剂

中图分类号: R977.15 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 01 - 0133 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.01.026

Omarigliptin: A new kind of long acting DPP-4 inhibitor

CHEN Hong-nan, DENG Ying, GUO Xiu-juan, HUA Guo-dong

Department of Pharmacy, Dongfang Hospital of Beijing University of TCM, Beijing 100078, China

Abstract: Diabetes is a kind of metabolic disease characterized by hyperglycemia. The oral hypoglycemic agents used currently are required to take every day, which brings inconvenience to patients. Omarigliptin is a small molecule DPP-4 (depeptidyl peptidase-4) inhibitor. The drug is developed by the Merck Co, mainly for the treatment of type two diabetes. The drug only need to be taken once a week, so as to improve the patient's compliance and adherence, thereby improving the therapeutic effect. This article introduces the information of omarigliptin from the aspects of synthesis, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical research, which provides valuable information for pharmaceutical workers.

Key words: Omarigliptin; DPP-4 inhibitor; oral hypoglycemic agents

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病, 其对眼、肾、心脏、血管、神经等器官的慢性损害, 已经成为威胁人类健康的三大慢性非传染性疾病之一^[1]。有调查表明, 在考虑性别、年龄、城乡分布和地区差别的因素后, 估计我国 20 岁以上的成年人糖尿病患病率为 9.7%, 成人糖尿病患者总数达 9 240 万^[2]。

奥格列汀是一个小分子二肽基肽酶-4 (DPP-4, depeptidyl peptidase-4) 抑制剂^[3]。该药由默克公司研发, 主要作为成年人长效的 II 型糖尿病治疗用药。不同于绝大多数已经批准的上市的口服同类抗糖尿病药^[4], 该药只需 1 周服用 1 次, 无须每天服

药。该品种的成人用药已于 2015 年 9 月 28 日在日本获批上市, 其他国家的 III 期临床试验也在陆续进行中。

包含人胰高血糖素样肽 (GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素释放肽 (GIP) 等在内的肠促胰岛素, 是肠源性的激素^[5]。其通过升高胰岛素、降低胰高血糖素浓度从而达到消化营养、降低血糖的目的。肠促胰岛素在血液中可以 DPP-4 迅速降解^[6]。奥格列汀通过抑制 DPP-4 来升高肠促胰岛素的浓度, 从而达到升高胰岛素的目的。同其他日服的 DPP-4 抑制剂 (如阿格列汀、西格列汀) 不同, 该药起效后作用时间长。患者对持续治疗难以坚持是二型糖

收稿日期: 2015-10-12

作者简介: 陈鸿楠 (1980—), 女, 本科, 主管药师, 研究方向为临床药学。Tel: 13581715759 E-mail: zhengfei071@126.com

*通信作者 华国栋, 硕士, 主任药师, 研究方向为中药学, 临床药学, 药事管理。Tel: (010)67638124 E-mail: zhaohuaguo@126.com

尿病治疗过程中广泛存在的问题。同每天服药相比,每周服药1次则减少了服用次数,能提高患者的顺应性和坚持性,从而提高了治疗效果^[7]。

该药在日本的新药申请由默克公司在2014年11月提出^[8],2015年9月由日本药物和医疗器械司(PMDA)正式批准^[9]。批准的依据为日本患者的III期临床数据。该药有12.5、25 mg两种规格,每周口服25 mg即可。急性肾功能不全患者、晚期肾衰

竭患者剂量减半^[9]。

1 合成方法及理化性质

奥格列汀的合成路线见图1。首先由四氢吡喃酮(化合物A)同甲磺酰基吡咯烷并吡唑(B)在二甲氧基甲烷(DMA)溶剂中反应,在三乙酰氧基硼氢化钠的催化下发生还原胺化反应,生成中间体C。紧接着在弱酸溶液中去保护,再用氨水中和,最后用醋酸乙酯重结晶得到奥格列汀^[10]。

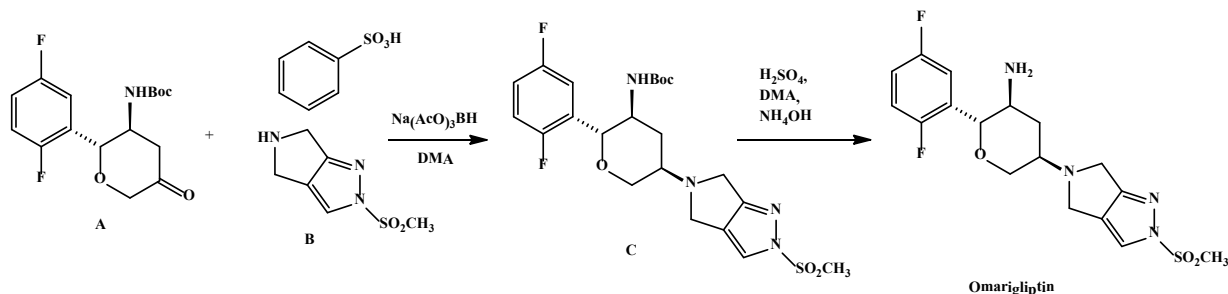


图1 奥格列汀的合成路线

Fig. 1 Route for synthesis of Omarigliptin

奥格列汀为白色粉末,在176.0℃下熔化,玻璃态转晶点为58℃。无水的奥格列汀可以在加速条件下(40℃、75%相对湿度)保存超过1个月;其对光照稳定,可以承受 10^5 lx·h的白色荧光照射。奥格列汀在pH 2~6饱和溶解度均大于20 mg/mL,当pH 8时饱和溶解度为6.2 mg/mL。奥格列汀的二级电离常数的负对数分别为3.5和7.1^[10]。

综上,奥格列汀合成过程简单,药物稳定性好,在各酸碱度范围内溶解度较好,十分适合开发成多种制剂。

2 药理学研究

奥格列汀可以迅速、竞争性地同DPP-4的活性位点结合,该过程是可逆的和高度选择性的。结合后可以提高胰岛素浓度,降低胰高血糖素浓度,从而达到降低血糖的目的^[10]。作用机制类似的已上市的药品西格列汀^[11]、维格列汀^[12]等。

体外实验表明,在血清中奥格列汀的半数抑制浓度(IC₅₀)为1.6 nmol/L。与之相比,西格列汀的IC₅₀为18 nmol/L。奥格列汀对测试的其他蛋白酶有很高的选择性(IC₅₀>67 μmol/L),对离子通道有弱选择性(对钾离子通道、钙离子通道、钠离子通道的IC₅₀均大于30 μmol/L)^[10]。奥格列汀的高抑制率和高选择性表明其具有良好的降血糖药物的成

药性^[13]。

动物口服葡萄糖耐受实验表明,瘦小鼠ig葡萄糖前1 h给予奥格列汀0.01~0.3 mg/kg可以有效降低血糖突升,降低率为7%~51%。该作用存在剂量相关性,当ig剂量为0.3 mg/kg时,血清DPP-4抑制率为85%。除抑制血清中DPP-4外,奥格列汀还剂量相关地增加血清中活性GLP-1的浓度^[14],进一步降低了血糖。

安全性和有效性试验表明,奥格列汀可以剂量相关地抑制志愿者^[15]和2型糖尿病患者^[16-17]血清中DPP-4的活性。在多中心、双盲、12周、剂量变化研究中表明,2型糖尿病患者每周口服25 mg奥格列汀12周后,血清中DPP-4的平均抑制率为80.7%^[16]。同健康志愿者^[15]相比,受试2型糖尿病患者餐后GLP-1浓度增加两倍^[17]。由于DPP-4抑制作用和GLP-1浓度的提高,受试者餐后血糖均明显降低。

在校正的QT间期研究中,同安慰剂相比,超量使用奥格列汀(175 mg)并不会引起QT间期延长^[18]。

前期研究表明奥格列汀在体外对DPP-4有着高选择抑制性,且在体内安全有效。详实的体内外药理研究数据为后期大规模开展临床研究提供了数

据基础。

3 药物代谢动力学研究

有研究表明,健康受试者单次口服 25 mg 奥格列汀后,药物被快速吸收,1 h ($t_{\max}$) 之内达到峰值浓度 750 nmol/L ($C_{\max}$)^[19]。零至无穷时药时曲线下面积为 25.1 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ 。生物利用度大于等于 74%。在 10~100 mg,奥格列汀的暴露量约同浓度呈正比;当剂量小于 5 mg 时,暴露量同浓度不呈正比。体内试验表明,血浆蛋白结合率同药物浓度呈负相关,当药物浓度为 1 nmol/L 时,结合率为 75%;当药物浓度为 1 000 nmol/L 时,结合率为 24%^[19]。

控制饮食的志愿者在多次口服奥格列汀后,药物的血清浓度在 2~3 周后可以达到稳态。在每周口服奥格列汀 25 mg 3 周后,药物血清浓度达到稳态。在稳态时,药时曲线下面积为 22.3 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$, $C_{\max}$ 为 701 nmol/L, $t_{\max}$ 为 1.5 h,半衰期为 82.5 h^[15]。

奥格列汀原型药通过肾脏直接排泄。在对健康志愿者的放射性研究中,受试者单次口服 25 mg 奥格列汀后,在尿液中回收约 3/4 的放射性元素,其中 89%以原型存在;在粪便中回收少量放射性元素(约回收 3.4%)。在血浆中几乎全部以原型存在,未检出主要代谢产物。平均半衰期为 132 h。在达到稳态后,口服 10 mg 该药约 71%通过尿液排泄,肾清除率约为 2 L/h^[20]。

在开放标记试验中,严重肾损害和晚期肾病患者的药物暴露量较肾功能正常的患者相比增加了 56%和 97%。因此这类患者在服用奥格列汀时应将剂量减半为每周 12.5 mg^[21]。除此之外,年龄、性别、体质量对奥格列汀暴露量无影响,无需针对这些因素调整剂量。与上述因素类似,肝损坏患者的暴露量也无明显变化^[22]。

奥格列汀通过肾脏消除,且不为关键的药物转运体底物,因此认为奥格列汀与其他药物代谢的相互作用很小^[21]。

4 临床试验

4.1 II期临床

II期临床以多国、随机、双盲、剂量变化、安慰剂对照方式展开,共 685 名受试者参与,通过糖化血红蛋白(HbA1c)含量来评价药物疗效^[23]。在为期 12 周的试验后发现,当剂量在 0.25~25 mg 变化时,阳性药组的 HbA1c 含量的最小二乘值在 -0.14~-0.57%变化(未服药的基线值为 8.1%),而

安慰剂组的 HbA1c 升高了 +0.14% (剂量为 0.25 mg 时 $P<0.05$, 剂量为 1、3、25 mg 时 $P<0.001$)。该结果表明,当剂量为 25 mg 时疗效最好,因此选择该剂量继续进行 III 期临床试验。在试验过程中受试者体质量未发生明显变化^[16]。

在 12 周试验后,部分合格的受试者 ($n=485$) 继续参与一个为期 66 周的扩展研究。在扩展研究中,之前服用奥格列汀的受试者继续服用奥格列汀,剂量统一设置为每周 25 mg;安慰剂组服用西格列酮,之后由于协议修改,改为服用二甲双胍。78 周后,奥格列汀组 HbA1c 在 -0.18~-0.46%变化,安慰剂/阳性药组变化率为 -0.73%。前期试验和后期试验奥格列汀剂量均为 25 mg 的受试者中, HbA1c 含量在 18~46 周达到最小值,之后开始反弹。此外,78 周试验后,奥格列汀组中有 43.5%的受试者 HbA1c 下降至 7.0%以下,有 21.7%的受试者下降至 6.5%以下;安慰剂/阳性药组相应为 45.8%和 29.2%分别降至 7.0%和 6.5%以下^[16]。

4.2 III期临床

奥格列汀单独用药 III 期以随机、双盲、安慰剂对照形式在无法通过饮食控制的日本 2 型糖尿病患者中展开 ($n=414$)。为期 24 周的研究发现,每周口服 1 次 25 mg 奥格列汀不劣于每天服用 1 次 50 mg 西格列汀。24 周后奥格列汀组 HbA1c 的最小二乘均值从 7.9%下降了 0.66%,西格列汀组下降 -0.65%;而安慰剂组 HbA1c 的最小二乘均值上升了 0.13%,远高于奥格列汀组和西格列汀组 ($P<0.001$)。此外,同安慰剂组相比,奥格列汀和西格列汀可以显著降低空腹血糖和餐后血糖 ($P<0.001$)^[24]。

联合用药试验通过随机、双盲、同二甲双胍联合用药方式展开,受试患者 ($n=642$) 血糖均无法通过单独服用二甲双胍很好地控制。为期 24 周的研究发现,每周口服 1 次 25 mg 奥格列汀联用二甲双胍不劣于每天服用 1 次 50 mg 西格列汀联用。24 周后奥格列汀联用组 HbA1c 的最小二乘均值从 7.52%下降了 0.47%,西格列汀组从 7.49%下降了 0.43%。其中 HbA1c 值大于 8%的患者下降明显,奥格列汀联用组和西格列汀联用组 HbA1c 值分别下降了 0.79%和 0.71%;HbA1c 值在 7%~8%的患者两个联用组的 HbA1c 值分别下降了 0.39%和 0.40%。此外奥格列汀联用组患者空腹血糖可以从 8.9 mmol/L 下降 0.8 mmol/L,西格列汀联用组可以从 8.5 mmol/L 下降 0.5 mmol/L^[25]。

II、III期临床试验结果均表明,奥格列汀可以有效控制餐前和餐后的血糖水平,同西格列汀相比效果无差异。临床研究结果证实了该药的有效性,为奥格列汀正式上市铺平了道路。

5 不良反应

奥格列汀单独使用或与其他高血糖症治疗药物联用时(包括磺酰脲类药物、格列奈类药物、双胍类、噻唑烷二酮类等),最长的研究78周,结果表明患者耐受性均十分良好^[25-27]。

奥格列汀单独使用时,不良反应发生率同西格列汀组和安慰剂组相比均无显著性差异,常见不良反应包括鼻咽炎(奥格列汀组13%、西格列汀11%、安慰剂组31%,下同)、支气管炎(2%、0%、4%)、流感(2%、3%、5%)、咽炎(2%、2%、4%)、上呼吸道感染(2%、4%、2%)、腹泻(1%、2%、4%)、胃炎(1%、3%、0%)。奥格列汀组未发生任何轻微或者严重低血糖症状,此外患者体质量、心率、血压、心电图QT间期未发生显著改变^[27]。

当与二甲双胍联用时,奥格列汀联用组不良反应发生率为36.3%,西格列汀联用组发生率为40.6%。奥格列汀联用组低血糖发生率为3.7%,西格列汀联用组低血糖发生率为4.7%,其中奥格列汀联用组报道了1例较严重的低血糖不良反应。奥格列汀联用组和西格列汀联用组在严重不良反应、药物相关不良事件方面并无显著性差异^[25]。

当同其他口服降糖药联用时(包括磺酰脲类、格列奈类、双胍类、噻唑烷二酮类等药品),奥格列汀联用组和安慰剂组在不良事件方面并无显著性差异。当联用时,奥格列汀联用组和安慰剂组低血糖症状发生率均较低^[26]。

6 结语

随着生活水平的不断提高,糖尿病在我国发病率也逐年上升,已成为威胁现代人健康的大敌。奥格列汀通过抑制DPP-4达到升高肠促胰岛素浓度,从而达到升高胰岛素的目的。该药副作用小,且仅需每周服用1次,提高了患者的顺应性和坚持性,从而提高了治疗效果。该药的研究为降糖药物开发提供了新思路和新方向,促进了长效降糖制剂的开发。随着该药临床试验的不断进行,相信在不久的将来一定会成为糖尿病治疗的一线药物。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学会. 中国2型糖尿病防治指南:

2010年版[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011.

- [2] 中华医学会糖尿病学会. 中国2型糖尿病防治指南(2007年版)[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(18): 1227-1245.
- [3] 杨莉, 岳仁宋. DPP-4抑制剂在2型糖尿病中临床应用进展[J]. 中国新药杂志, 2014(23): 2753-2757.
- [4] 王波. 降血糖新药——艾塞纳肽注射液和西格列汀片[J]. 中国药物应用与监测, 2010, 7(3): 194-195.
- [5] 熊静, 莫朝晖, 谢艳红, 等. 初诊2型糖尿病患者肠促胰岛素和胰高血糖素水平的变化[J]. 中国全科医学, 2010, 13(35): 3951-3953.
- [6] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes [J]. Lancet, 2006, 368(9548): 1696-1705.
- [7] Asche C, La Fleur J, Conner C. A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes [J]. Clin Ther, 2011, 33(1): 74-109.
- [8] Merck. Merck submits new drug application to the Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency for omarigliptin, an investigational once-weekly DPP-4 inhibitor for type 2 diabetes [EB/OL]. (2014-11-24) [2016-09-21]. <http://www.businesswire.com/news/home/20141124005122/en/merck-submits-drug-application-japanese-pharmaceuticals-medical>.
- [9] Merck. Marizev_ (Omarigliptin), Merck's once-weekly DPP-4 inhibitor for type 2 diabetes, approved in Japan [EB/OL]. (2015-09-28) [2016-09-21]. <http://www.businesswire.com/news/home/20150928005491/en/MARIZEV%C2%AE-Omarigliptin-Merck%E2%80%99s-Onc-e-Weekly-DPP-4-Inhibitor-Type>.
- [10] Biftu T, Sinha-Roy R, Chen P, et al. Omarigliptin (MK-3102): a novel long-acting DPP-4 inhibitor for once-weekly treatment of type 2 diabetes [J]. J Med Chem, 2014, 57(8): 3205-3212.
- [11] 王波. 降血糖新药——艾塞纳肽注射液和西格列汀片[J]. 中国药物应用与监测, 2010, 7(3): 194-195.
- [12] 樊新星, 徐珽, 卢静, 等. 抗糖尿病新药维格列汀[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(14): 1272-1274.
- [13] 张儒雅, 陆菊明. DPP-4抑制剂在2型糖尿病治疗中的应用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(1): 101-104.
- [14] Defronzo RA, Triplitt CL, Abdul-Ghani M, et al. Novel agents for the treatment of type 2 diabetes [J]. Diabet Spectr A Public Am Diabet Assoc, 2014, 27(2): 100-112.
- [15] Krishna R, Addy C, Tatosian D, et al. Single-/multiple-dose pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of omarigliptin, a once-weekly dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, in healthy

- subjects [J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(12): 1528-1537.
- [16] Sheu W H, Gantz I, Chen M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of omarigliptin, a once-weekly dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, after single and multiple doses in healthy subjects [J]. *Diabet Care*, 2015, 38(11): 2106-2114.
- [17] Addy C, Tatosian D, Glasgow X S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of multiple-dose administration of omarigliptin, a once-weekly dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in obese participants with and without type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Therap*, 2016, 38(3): 516-530.
- [18] Daniel A T, Nadia C M, Xiaoli S G, et al. A thorough QTc study confirms early pharmacokinetics/QTc modeling: a supratherapeutic dose of omarigliptin, a once-weekly DPP-4 inhibitor, does not prolong the QTc interval [J]. *Clin Pharmacol Drug Develop*, 2016, 5(5): 383-392.
- [19] Tan X. Omarigliptin for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Endocrine*, 2016, 54(1): 1-8.
- [20] Kim N, Patrick L, Mair S, et al. Absorption, metabolism and excretion of [^{14}C]gemigliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in humans [J]. *Xenobiotica*, 2014, 44(6): 522-530.
- [21] Tatosian D A, Glasgow S, Caceres M, et al. Pharmacokinetics of omarigliptin (mk-3102), a once-weekly dipeptidyl peptidase-IV (DPP-4) inhibitor, in patients with renal impairment [OL]. (2014-04-10) [2016-09-21]. http://celerion.com/wordpress/wp-content/uploads/2014/04/Celerion_ASCPT-2014_Pharmacokinetics-of-Omarigliptin-Mk-3102-in-Patients-With-Renal-Impairment.pdf.
- [22] Addy C, Tatosian D, Glasgow X S, et al. Effects of age, gender and obesity on the single dose pharmacokinetics of omarigliptin in healthy subjects [J]. *Clin Pharmacol Drug Develop*, 2016, 5(5): 374-382.
- [23] 马杰. 糖化血红蛋白检测在糖尿病诊断和治疗中的应用价值 [J]. *中国现代药物应用*, 2016(4): 16-17.
- [24] Zhong J, Maisseyeu A, Davis S N, et al. DPP4 in cardiometabolic disease: recent insights from the laboratory and clinical trials of DPP4 inhibition [J]. *Circulat Res*, 2015, 116(8): 1491-1504.
- [25] Gantz I, Lai E, Suryawanshi S, et al. Omarigliptin, a once-weekly DPP-4 inhibitor, provides similar glycaemic control to sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin [A]//MD Conference Express, European Association for the Study of Diabetes: 51th annual meeting [C]. New York: SAGE Publications, 2015.
- [26] Okuyama K, Engel S S, Okamoto T, et al. Omarigliptin improves glycemic control and is well tolerated as add-on therapy to oral antihyperglycemic agents in Japanese patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2015, 64(S1): 318-319.
- [27] Mann K. Novel once-weekly omarigliptin as effective and well tolerated as once-daily sitagliptin in Japanese patients [A]//MD Conference Express, European Association for the Study of Diabetes: 50th annual meeting [C]. New York: SAGE Publications, 2014.