

• 综述 •

药物手性、药理作用与新药开发

华维一 许国友

(中国药科大学新药研究中心, 南京 210009)

摘要 简要介绍了手性药物在药效学和药动学方面的差异。并就一些手性药物的对映体生物作用特点异和构体间的关系等最新发现加以扼要综述。以供用药和开发新药参考。

关键词 手性药物 优对映体 劣对映体 药效学 药动学

1 引言

本世纪初,已了解手性药物对映体(Enantiomers)间存在不同的药理作用,但深入的研究是近十多年以来才开始。随着分离、分析和纯化对映体技术的不断完善和发展,有可能详细描述手性药物对映体间药理活性的不同,以及毒理、临床疗效等方面的差异。近年来,有关这方面的研究成果日趋丰富。综观临床应用的含手性药物,除天然和半合成药物外,人工合成的含手性药物仍以外消旋体供药为主,下述资料可大致提供这个情况^[1]。



由此可见,临床应用的外消旋体药物数量约占全部合成手性药物的88%以上。但这并不说明这是正常的,因为手性药物纯对映体间的生物性质通常具有极大差异性,药效

学与药动学上亦存在不同的性质。因此,手性药物的各对映体应视为不同的化学品。具有大部分所需作用的异构体,一般称为Eutomer(暂译为“优对映体”),另一个则称为Distomer(暂译为“劣对映体”)。药物的毒副反应常常与其中一个异构体有关。因而,某些药物以外消旋体供药时,会给治疗带来毒性反应等问题。究竟以纯对映体还是以外消旋体供药,这对于不同的手性药物来说,具体情况是有差异的。

2 药效学差异

手性药物对映体间药效学性质上的差异是复杂的,但大致上可分为下列两种类型:一种是药物的药理作用可由其单一异构体来代表或归因于一个单纯的异构体;另一种是异构体间具有不同的药理活性。

2.1 药物的药理作用可由其单一异构体代表或归因于其中一个异构体

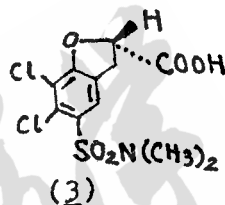
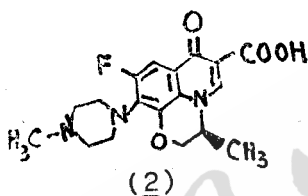
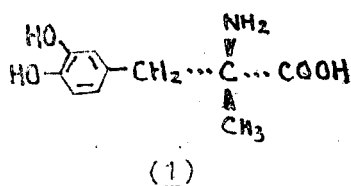
在这一类型中,尚有下列三种不同情况,

2.1.1 所有药理活性归因于一个异构体,另一个无活性

这种情况并不多见,特别是鉴于临床前评价每个异构体的药理活性时,所试验的药

理活性指标有限, 一些“无活性”异构体可能具有的其它需要的效应或毒副反应会被遗留或忽视。故只能就已试验的药理作用而言, 其中一个异构体是无活性的。抗高血压药 α -甲基多巴为一例子, 所有抗高血压活性归因于 S(-) α -甲基多巴(1)^[2], 临床上以其 S(-) 体供药。抗菌药沃氟沙星 (Oflox-

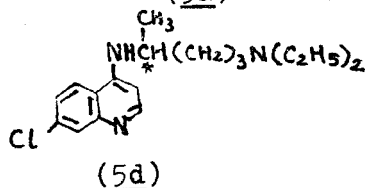
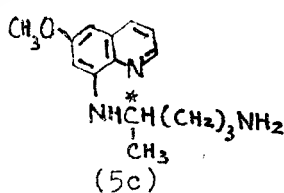
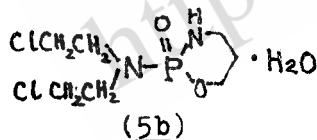
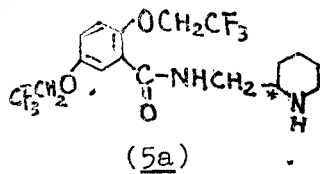
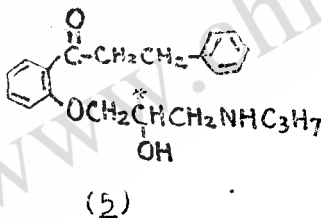
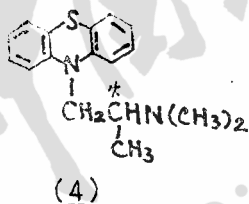
acin) 的抗菌活性亦归因于其 S(-) 体, 疗效是外消旋体的两倍, 而 R(+) 体无效^[3]。目前, 日本已开发上市, 代号为 DR3355(2)。此外, 新型磺酰胺类利尿剂 S-8666, 其 S(-) 体(3) 是活性异构体, 作用为外消旋体的两倍^[4]。



2.1.2 两个异构体具有相似的活性和强度

当药物的手性中心不涉及与受体结合时, 两异构体可能具有相类似的活性和作用强度。抗组胺药吩噻嗪 (Promethazine, 4)^[6], 抗心律失常药普鲁帕酮 (Propafenone, 5)^[6], Ic 类抗心律失常药氟卡胺 (Flecainide, 5a), 抗肿瘤药环磷酰胺

(Cyclophosphamide, 5b) 及抗疟药伯喹 (Primaquine, 5c) 和氯喹 (Chloroquine, 5d) 等均属此类^[6a]。此外, 一些手性药物的一种作用无立体选择性, 而另一种药理作用则具立体选择性, 如普萘洛尔对胰岛素分泌上的作用无立体选择性, 而其 β -受体阻滞活性则具高度立体选择性(见下文)。



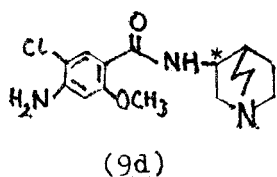
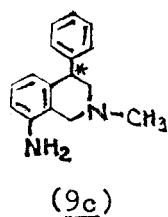
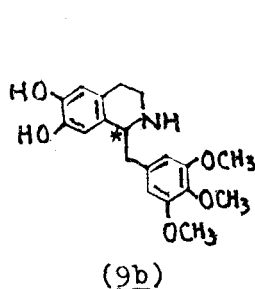
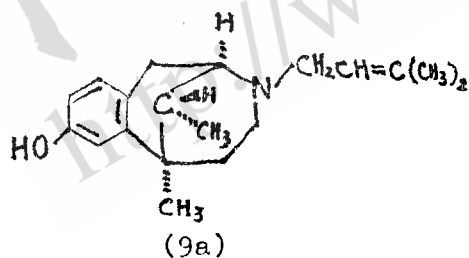
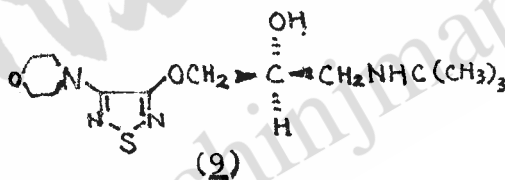
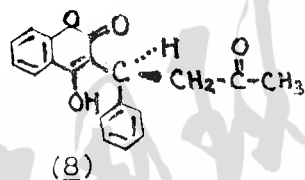
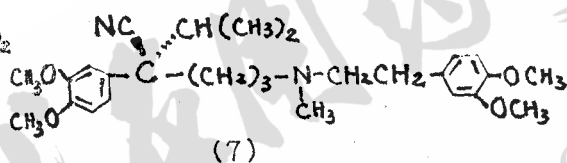
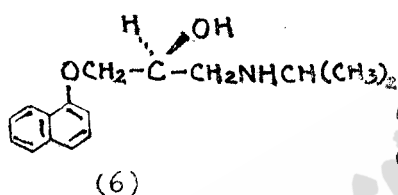
2.1.3 两个异构体具有相似活性但作用强度不同

与上述二类不同, 此类药物例子较普遍。不少心血管药物就属此类。由于异构体在药动学性质上的差异, 药效可随不同的患者而

改变, 甚至在同一病例, 随用药剂量等不同而有所差异(详见 3 节内容)。现有 β -受体阻滞剂均显示这类性质, 且其优对映体均为 S(-) 体^[7], 如普萘洛尔 (Propranolol) S(-)(6)/R(+) 的 β -受体阻滞活性比为

100, 但两者的 I 类抗心律失常作用强度相似^[8]。因此, 当作为抗心律失常药应用时, 没有 β -受体阻滞作用的 R(+) 体应比 S(-) 体有利。维拉帕米(Verapamil)可用于室上性心动过速和心绞痛治疗。两异构体均有增加冠脉血流量和心脏镇静作用, 对前者的作用, 两异构体是等效的, 而对后者, R(+) 体约比 S(-) 体强 8—10 倍^[9], 因此, 开发 R(+) 体(7)作为抗心绞痛药更为有利。抗凝血药华法林(Warfarin)的优对映体为 S(-) 体(8), 比其 R(+) 体的抗凝血活性强 2—5 倍, 但因 S(-) 体在体内消除较快, 两者实

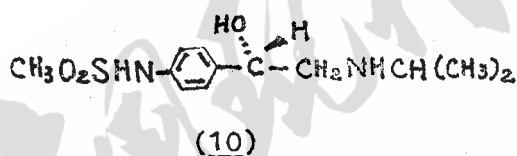
际上疗效相似^[10]。强效非选择性 β -受体阻滞剂噻吗洛尔(Timolol)的优对映体为 S(-) 体(9), 活性为 R(+) 体的 80—90 倍。此药尚能减少眼房水的生成, 可用于开角型青光眼的治疗, S(-) 体活性为 R(+) 体的 3 倍, 故目前以 S(-) 体上市。但在治疗青光眼时, 有出现致命的 β -受体阻断而诱导的支气管收缩的报道, 故有人认为以 R(+) 体治疗青光眼应更为有利, 可避免出现明显的 β -受体阻滞副作用^[11]。尽管镇痛新(Pentazocine, 9a)的(-)体镇痛、呼吸抑制作用均强于(+)体, 但(+)体能产生更强的主观紧张意



识,这对缓解其呼吸抑制副作用是有利的,因而该药仍以消旋体上市^[11]。治疗哮喘新药喘速宁(三甲氧喹醇, Trimethoquinol, 9b)的S(-)体支气管扩张作用强于R(+)体,而R(+)体抗血小板凝聚活性则强于S(-)体^[9a]。抗抑郁药诺米芬辛(Nomifensine, 9c)的S(+)体的抑制5-HT摄入和抗抑郁作用均强于R(-)体^[9a]。此外, Zacopride (9d)的S异构体体外5-HT₂受体拮抗和体内止吐作用均强于R异构体^[12]。

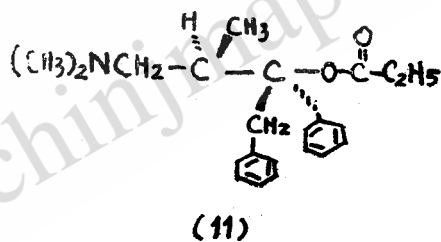
2.2 各异构体具有不同的药理活性

当药物各异构体作用于不同受体或受体亚型,则可产生不同的药理作用或毒副作用。有些药物虽作用于同一受体,但异构体间对受体亦可呈现不同的效应从而产生相反作用。因此,这类药物一般以单一异构体开发上市。但也有例外,当异构体不同作用的结合对治疗有利时,则应考虑异构体间以一定比例给药。



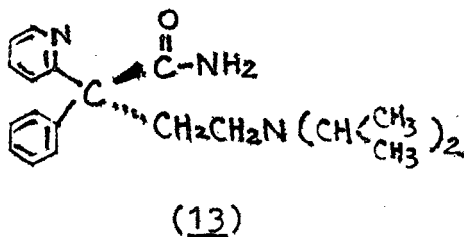
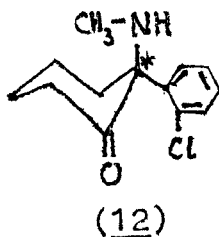
2.2.1 异构体作为不同疗效的药物应用

最为经典的例子为奎尼丁(Quinidine)和奎宁(Quinine),作为非对映异构体,前者抗心律失常和抗疟活性均强于后者,因而奎尼丁用作Ia类抗心律失常药,而奎宁由于无心脏抑制作用,用作抗疟药更为安全^[11]。外消旋的索他洛尔(Sotalol)作为β-受体阻滞剂已上市十多年,近来研究表明,仅R(-)体显β-阻滞活性,而S(+)体(10)只在高剂量时呈现β-阻滞活性,但却是一很有前途的具钾通道阻滞作用的Ⅲ类抗心律失常药,美国现已完成Ⅲ期临床,等待FDA批准^[13]。Lilly公司开发的丙氧吩(Propoxyphene)的异构体亦呈现不同药理作用,α-Dextropropoxyphene(11)具镇痛作用,而其Levo体则有镇咳作用^[11]。为区分两异构体,前者称为达尔丰(Darvon),后者为Novrad,分别开发上市。



2.2.2 药物毒副作用主要由劣对映体产生

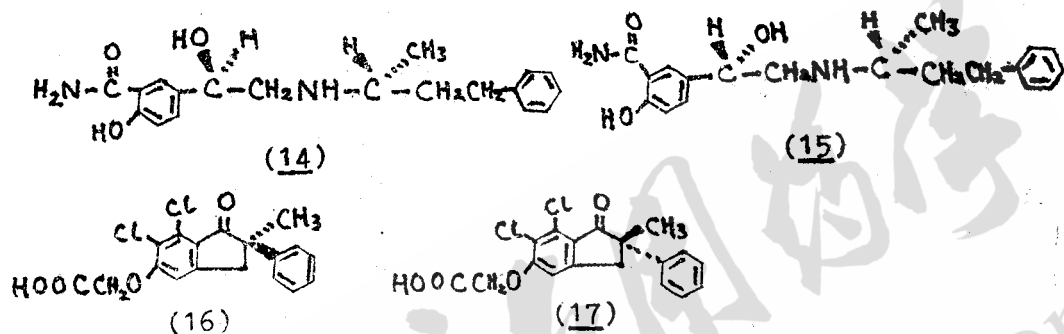
氯胺酮(Ketamine)为一有特点的广泛应用的麻醉和镇痛药,但存在产生幻觉等副作用,研究发现,麻醉作用优对映体S(+)体(12)比劣对映体R(-)体强3—4倍,而毒副作用明显与其劣对映体有关^[14]。吡二



2.2.3 异构体药理作用不同, 但结合物有利于治疗

拉贝洛尔(Labetalol)为一兼有 α 和 β -受体阻滞作用的抗高血压药, 其R,R体(14)具有非选择性的 β -阻滞活性, S,R体(15)则具有 α -阻滞活性。因此, 拉贝洛尔的药效是上述两个非对映异构体作用的综合效

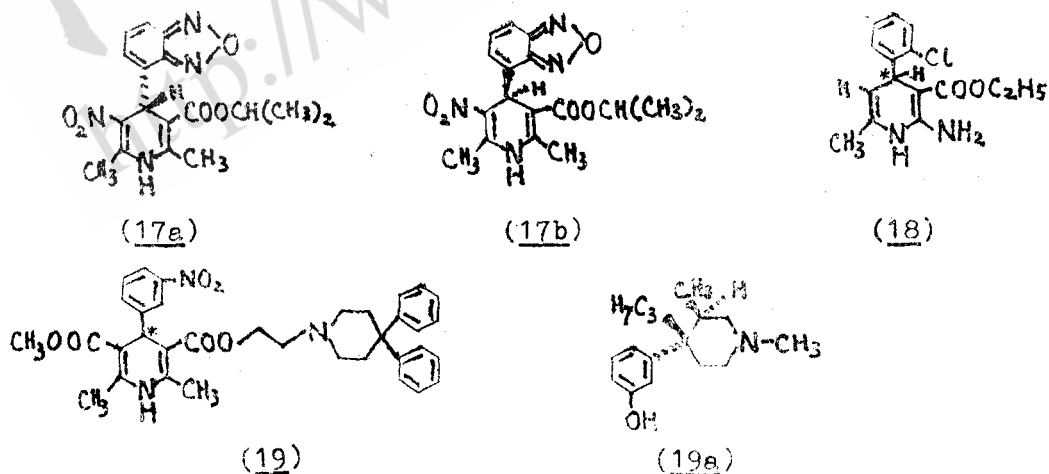
应^[16]。茛达立酮(Indacrinone)为具促尿酸排泄作用的利尿药。研究显示: 两个异构体有相同的促尿酸排泄作用, 但R(-)体(16)的利钠排泄作用较S(+)体(17)强约20倍, 鉴于患者利尿的同时应维持血浆尿酸水平正常或略低, 故应以S(+)/R(-)(1:8)供药较宜, 商品 MK-286即此结合物^[17]。



2.2.4 异构体间具有相互对抗的药理作用

这方面目前发现的例子并不多见, 但却是值得重视的现象。如正在研究中的钙拮抗剂 BAY K 8644, R(+)体(17a)为钙通道阻滞剂, 而S(-)体(17b)则是钙通道活化剂^[18-22], 另一个类似的例子为 H160/51 (18), 其(+)体和(-)体分别为钙通道阻滞

剂和活化剂^[20a]。Niguldipine(19)的(+)体和(-)体分别为钾通道启开剂和阻滞剂^[21]。一些巴比妥类的(-)体为镇静剂, 而(+)体则为兴奋剂^[21a]。而麻醉性镇痛药 Picenadol (19a)的(+)体为受体的激动剂, 而(-)为拮抗剂, 其混旋体 Picenadol 则是部分激动剂^[21b]。

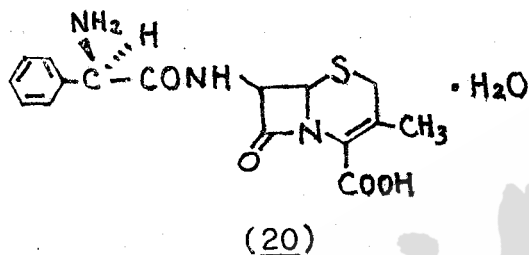


3 药动学差异

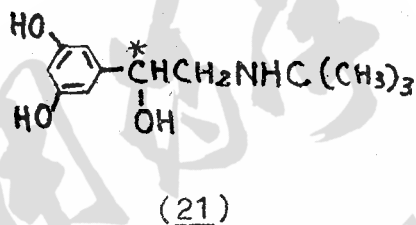
药物以外消旋体供药时,其体内药动学上的立体选择性将直接影响药物的药效和毒副反应的产生。

3.1 吸收

药物在体内吸收,一般可分为被动吸收和主动吸收。前者不存在立体选择性,而后者因有酶、蛋白质等参与,因而存在立体选



择性。头孢氨苄(Cephalexin)的吸收是主动过程,动物实验表明:口服后仅R(+)
体(20)被吸收^[22]。近来研究发现,异构体间的吸收可以相互影响。如特布他林(Terbutaline, 21)的(-)体可选择性提高胃粘膜的渗透性从而增加其(+)
体的吸收^[23]。此外,普萘洛尔的劣对映体R(+)
体可增加其优对映体S(-)
体(6)的生物利用度^[24]。



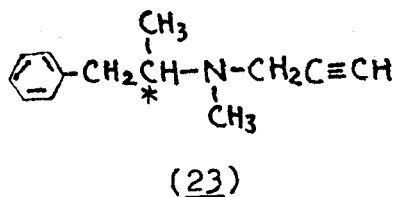
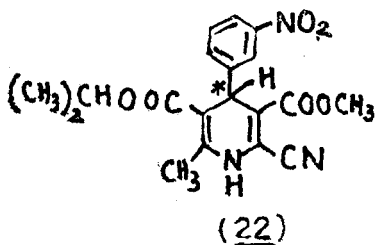
3.2 蛋白结合

药物和蛋白的结合是立体选择性的。酸性药物通常和人体血浆白蛋白结合;碱性药物则通常结合于 α_1 酸性糖蛋白。华法林的优对映体S(-)
体(8)体外抗凝活性为其劣对映体R(+)
体的6—8倍,但体内仅为2—5倍,这主要由于S(-)
体与白蛋白的结合率较R(+)
体高^[25]。由此提示:为完整评价异构体的药效,必须考虑蛋白结合因素。

3.3 代谢

药物的立体选择性代谢和清除对手性药物的药效有较大影响。近年对维拉帕米的代谢研究发现其存在立体选择性:S(-)
体较R(+)
体清除率高10倍,且前者的首过效应

亦明显,故静注和口服外消旋体时,其S(-)
体的相对血药浓度有较大差异,这可直接影响其疗效^[26]。随后又有肝病患者口服维拉帕米的首过代谢效应失去立体选择性的报道,S(-)
体的体内相对血药浓度较高^[27],因而药效与无肝病的患者不同。新钙拮抗剂尼伐地平(Nilvadipine, 22)口服也有立体选择性首过代谢,劣对映体(-)
体比优对映体(+)
体清除率高3倍^[28],因而口服是有利的。强效MAO-b抑制剂(-)
Deprenyl(23)(商品名Selegiline)用作抗抑郁药,而其劣对映体(+)
体由于代谢为S(+)
Amphetamine,引起中枢神经系统兴奋从而使其抗抑郁作用减弱^[21a]。



3.4 药物相互作用

药物对映体间相互作用主要包括立体选择性的蛋白结合置换、受体部位的竞争,以及代谢的抑制或诱导等。例如,华法林的抗凝血作用可被保泰松(Phenylbutazone),苯磺唑酮(Sulphinpyrazone),TMP,SMZ等药物增效^[29],这主要因为这些药物能抑制华法林的优对映体S(-)体的清除从而增强疗效。再如西米替丁(Cimetidine)可增加维拉帕米的生物利用度,尤其对S(-)体的增加较大,这有利于对心律失常的治疗^[30]。

3.5 异构体间的相互转换

典型例子是布洛芬(Ibuprofen),其对映体S(+)/R(-)体外活性比为160,而体内则为1。研究表明:这种体内外效价差别是由于劣对映体R(-)体在体内特定酶的作用下发生构型逆转,部分转变为S(+)体所致。且这种构型逆转是单向性的,即从R到S^[31],故布洛芬可以外消旋体给药。但上述逆转的程度可随剂量、给药方式和过程、疾病及其它药物的影响而变化^[32],因此,若经济上可行,以S(+)体给药为宜。其它 α -芳基丙酸类非甾体抗炎药,如苯氧布洛芬(Benoxaprofen),菲诺洛芬(Fenoprofen)等亦具有与上述相类似的体内构型逆转性质。

4 结语

大多数手性药物异构体的药效学和药动学性质是不同的,至少存在一定的差异性。因此,我们在研究和开发具手性的药物时必须考虑各个异构体的药理和毒理特点。可以预言,不久的将来,一些外消旋药物因药效差或毒付反应等问题的出现而将被淘汰,此时,我们可以此为起点,开发出新的“左旋”或“右旋”纯单体来替代那些消旋体,从而使毒性下降、活性加倍,成为高品质的药物,这不失为新药研究和开发的途径之一。

参 考 文 献

- 1 Bailey DM, ed. Annual Reports in Medicinal Chemistry. Vols. 19-21. Orlando: Academic Press, 1984-1986
- 2 Ruffolo RR, Jr., et al. J Pharmacol Exp Ther 1982; 222:645
- 3 Mitscher LA, et al. J Med Chem 1987; 30:2283
- 4 Nakamura M, et al. Drug Dev Res 1990; 19:23
- 5 Wainer IW & Drayer DE, eds. Drug Stereochemistry—Analytical Methods and Pharmacology. 1988; 245-270
- 6 Oti-Amoako K, et al. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15:75
- 6a Jamali F, et al. J Pharm Sci 1989; 78:695
- 7 Walle T, et al. Biochem Pharmacol 1988; 37:115
- 8 Ariens E. Ann NY Acad Sci 1967; 139:606
- 9 Echizen H, et al. Am Heart J 1985; 109:210
- 10 Serlin MJ, et al. Drugs 1983; 25:610
- 11 Drayer DE. Clin Pharmacol Ther 1986; 40:125
- 12 Gullikson GW, et al. Drug Dev Res 1992; 26:405
- 13 Scrip 1991; (1594):26
- 14 Schuttler J, et al. J Pharmacokin Biopharmacol 1987; 15:241
- 15 Kidwell GA, et al. J Cardiovasc Pharmacol 1989; 13:644
- 16 Brittain RT, et al. Br J Pharmacol 1982; 77:105
- 17 Tobert JA, et al. Clin Pharmacol Ther 1981; 29:344
- 18 Franckowiak G, et al. Eur J Pharmacol 1985; 114:223
- 19 Bellemann P, et al. Eur J Pharmacol 1985; 118:187
- 20 Hof RP, et al. J Cardiovasc Pharmacol 1985; 7:689
- 20a Gjorstrup P, et al. Eur J Pharmacol 1986; 122:357
- 21 Robertson DW, et al. J Med Chem 1990; 33:1529
- 21a Ariens EJ. Med Res Rev 1986; 6:451
- 21b Zimmerman D, et al. Ann Repts Med Chem 1982; 17:21
- 22 Tamai I, et al. J Pharm Pharmacol 1988; 40:320
- 23 Borgstrom L, et al. Br J Clin Pharmacol 1989; 27:49
- 24 Lindner W, et al. Chirality 1989; 1:10
- 25 Yachohi A, et al. J Pharmacokin Biopharmacol 1977; 5:123
- 26 Eichelbaum M, et al. Br J Clin Pharmacol 1984; 17:453
- 27 Eichelbaum M. Biochem Pharmacol 1988; 37:93
- 28 Tokuma Y, et al. J Pharm Sci 1987; 76:310
- 29 Toon S, et al. Clin Pharmacol Ther 1986; 39:15
- 30 Kroemer HK, et al. Clin Pharmacol Ther 1988; 43:134 (PPG-4)
- 31 Lee EJD, et al. J Pharm Sci 1984; 73:1542
- 32 Spahn H, et al. Eur J Drug Metabol Pharmacokin 1987; 12:233

收稿日期:1993-03-19