

手性药物药代动力学的立体选择性(综述)

苑 华 祝 巍 刘会臣¹(石家庄 050051 石家庄市药品检验所;¹ 石家庄 050082 白求恩国际和平医院药剂科)

在临床使用的化学合成药物中,约40%左右为手性药物,而其中绝大部分是以消旋体应用^[1]。近年来,随着高效液相色谱法及毛细管电泳等分析技术的发展和运用,消旋药物在药代及药效学上具有的立体选择性,这一观点逐渐为人们所认同,人们意识到只研究消旋体的药动学和生物利用度是有一定缺陷的,单一异构体的药动学研究越来越多引起重视。本文对手性药物对映体药代动力学立体选择性的过程和机理及相关影响因素作一综述。

1 药物的立体选择性

手性是生物系统的基本特征。人体内,蛋白质由L-氨基酸构成,糖由左旋单糖构成,核酸是由右旋DNA构成的。调节机体代谢许多内源性生物大分子如受体、酶等都有手性特征。药物的立体选择性就是药物的各个异构体在与生物体内的这些生物大分子相互选择作用的一系列生化过程中,呈现了作用机制和结合力的差异,从而导致手性药物立体选择性处置差异。

一般认为在药物处置过程中,被动过程如胃肠的简单吸收、组织分布、肾小球过滤等,主要与药物的理化性质有关,因为药物对映体有相同的理化性质,所以这些被动过程一般不呈现立体选择性。相反,立体选择性在药物与手性环境相互作用中产生,例如,药物载体介导的吸收过程、与蛋白质的结合、肾与胆汁的分泌以及代谢过程有关。下面就各个药代动力学过程一一论述。

1.1 吸收

大多数药物的吸收是简单的被动过程,吸收速率与药物浓度成正比,与立体构型无关。但是如果药物的吸收是主动运转或有载体参与,则可能表现出吸收上的立体选择性。目前报道的吸收过程中存在立体选择性的有多巴(dopa)^[2]、甲氨喋呤(methotrexate)^[3]、 β -内酰胺类抗生素如头孢氨苄(cephalexin)^[4]、 β 受体阻断剂环脲心安(talinolol)。其中环脲心安的R-(+)-对映体在吸收上优先于S-(-)-对映体,可能与小肠分泌中的载体系统有关^[5]。

1.2 分布

药物分布的立体选择性主要是由药物对映体与血浆及组织蛋白的结合力不同造成的。血浆白蛋白占血浆总蛋白的一半,许多药物尤其是弱酸性药物能与其结合,弱碱性药物主要与 α_1 酸性糖蛋白结合。一般认为,血浆蛋白结合率高、分布容积小、消除慢的药物,较小的立体选择性可能引起较大的分布上的改变,需引起特别的注意。Sueyasu等^[6]研究发现,患者血浆中硫戊巴比妥(thiamylal)R-对映体游离的浓度是S-对映体的1.5倍(R为17.5%,S为11.7%)。

在大鼠中枢神经组织的分布上,Mather等^[7]发现S-硫喷妥(thiopental)的浓度比其对映体高约20%。丙吡胺(disopyramide)对映体在血浆中的蛋白结合有立体选择性,R-对映体的游离分数高于S-对映体,而且随着药物浓度的增加,R-对映体的游离分数的增加大于S-对映体^[8]。

1.3 代谢

药物代谢的主要部位在肝脏。肝P-450氧化酶系和葡萄糖醛酸酶在许多药物代谢中起重要作用。酶的选择性和代谢途径的多样化,使代谢变得复杂多变。有文献^[9]把代谢的立体选择性分为两类,一是底物立体选择性,指一对底物立体异构体中的一个优先于另一个被代谢。二是产物立体选择性,指一个立体异构体的形成优先于其它可能形成的异构体。下面就代谢中的一些不同类型进行论述。

1.3.1 不同的代谢途径

不同的对映体在酶的作用下可能以不同的途径和不同的速度进行转化。美妥因(mephenytoin)的S-对映体通过芳香基的羟化迅速代谢成4-羟化美妥因,而它的R-对映体在肝中却不能羟化,而是氧化去甲基形成了5-苯基-5-乙基化合物^[9]。

1.3.2 竞争性代谢

药物对映体在同一酶作用下经同一途径代谢,可能有竞争性代谢。普罗帕酮(propafenone)的两对映体都经细胞色素P4502D6介导发生5-羟化代谢。实验已证明这个代谢途径有立体选择性,当分别用对映体药物时,S-对映体的 K_m 和 V_{max} 都远远大于R-对映体;当用消旋药物时,由于两对映体互相竞争性抑制,S-对映体的 K_m 减小较R-对映体减小更显著,它们的立体选择性代谢被掩盖^[10]。而对映体间的竞争性代谢可导致服用消旋普罗帕酮比等量S-对映体表现出更明显的 β 受体阻滞作用。

1.3.3 对映体转换

对映体转换的研究主要集中在2-苯丙酸类非甾体抗炎药(NSAIDs)上。在体外试验发现,这类药的S-对映体具有药理活性,而R-对映体没有活性或有很弱的活性;但是体内试验发现这两个对映体的活性差异大为减少。造成这个原因就是R-对映体转化成了活性强的S-对映体。这个转化过程首先经历立体特异性R-异构体形成乙酰辅酶A硫酯中间体,再经过一系列酶参与的选择性反应形成对映体转换,其中可能包括一些有毒理意义的步骤。Erb等^[11]最近研究发现苯噻丙酸(tiaprofenic acid)在大鼠体内和肝微粒体中发生对映体转换,且为双向转换,既有S-向R-的转换,也有R-向S-的转换。Masubuchi等^[12]报道大鼠静注、

口服(+)—pantoprazole 后,(-)—对映体和(+)—对映体的 AUCs 分别为消旋体的 36.3%和 28.1%,发生了(+)—对映体向(-)—对映体的转化。

1.3.4 首过效应

口服用药时,一些药物的首过效应的立体选择性须引起注意。中国人口服维拉帕米首过效应的立体选择性和欧洲人相似,R/S(C_{max})为 4.53,R/S(AUC)为 3.16^[13]。高氯环嗪(homochlorcyclizine)在大鼠体内有明显的首过效应的立体选择性,当大鼠分别静注消旋体和对映体药物(5mg/kg)时,血药浓度没有明显差异,当分别口服(+)—对映体,(-)—对映体和消旋体药(50mg/kg)后,(-)—对映体的 C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ 远远低于(+)—对映体和消旋体^[14]。

1.4 排泄

肾脏是药物排泄的主要器官。肾排泄的立体选择性主要体现在肾小管主动分泌和肾脏代谢方面。如奎宁和奎尼丁是两个立体异构体,两药的肾排泄有明显区别。同时用两药,奎尼丁和奎宁的肾清除率之比为 4.2,因奎尼丁的立体结构决定了其较奎宁有更大的肾小管分泌作用^[15]。胆汁排泄在主动过程中也可能存在立体选择性差异。

2 影响药物立体选择性处置的因素

2.1 药物的相互作用

如果一种药物能够影响或作用于另一种手性药物,并与体内生物大分子发生立体作用时,常常会引起该药的药代动力学过程发生改变。在大鼠体内分布过程中,布洛芬的两个对映体竞争性地与白蛋白同一部位结合,其中一个对映体的结合可被另一个对映体所抑制^[16]。Herman 等^[17]研究了酮康唑(ketoconazole)和抗抑郁药 reboxetine 在健康人中联合应用与单独应用 reboxetine 的差异,发现酮康唑使 R,R(-)—reboxetine 和 S,S(+)—reboxetine 的曲线下面积分别增长 58%和 43%,平均半衰期显著延长。Bondolfi 等^[18]在 CYP2D6 和 CYP2C19 强代谢型抑郁病人体内研究了抗抑郁药氟戊胺(flvoxamine)与氟胺氟苯胺(citalopram)的相互作用,发现氟戊胺能提高有药理活性的 S-氟胺氟苯胺在血浆中的比例,与 CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 酶的作用有关。Kim 等^[19]在人肝微粒体试验中发现消旋维拉帕米抑制美多心安(metoprolol)的羟基化和 O-去甲基化代谢,在底物浓度低的条件下维拉帕米优先抑制 R-美多心安的 O-去甲基化。

2.2 种属和遗传因素

手性药物在不同动物中,不同的人群中的立体选择性可能不同。维拉帕米在大鼠体内的首过效应和清除的立体选择性与人体相反。大鼠灌胃给药后 R-对映体和 S-对映体的消除速率分别为 $889\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $351\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$,生物利用度分别是 4.1%,7.5%^[20]。由于人细胞色素 P450 酶具有遗传多态性,所以药物的立体选择性在不同的基因型人群中会有差异。如普罗帕酮在汉族人群 CYP2D6 表现型的极快代谢者(VEM)和中速代谢者(IM)中的代谢有明显差异,在 IM 组,两种对映体的 C_{max} 和 AUC 均比 VEM

组大,R-普罗帕酮比 S-普罗帕酮的半衰期显著延长。但在 VEM 组中没有发现此差异^[21]。

2.3 剂量和剂型

应用不同给药途径的剂型,如片剂、栓剂、气雾剂等,还有速释制剂与缓释制剂,可能会导致药物对映体 R/S 值的变化。口服维拉帕米速释制剂 80 毫克/8 小时和控释制剂 240 毫克/每天,速释制剂的 R/S(C_{max})为 4.52,缓释制剂的 R/S(C_{max})为 5.83。缓释制剂的首过代谢更强。不同的剂量、单剂量和多剂量,都可能会引起药物立体选择性的变化。有报道^[9]增大布洛芬的剂量,会使 R-对映体的手性转化增强。

2.4 其他

其他如年龄、疾病、用药时间等因素都对药物的立体选择性有一定的影响。老年人口服维拉帕米后,两对映体的 AUC 明显大于年轻人,且 S-对映体的增加较 R-对映体的增加为大。S-环己巴比妥(S-hexobarbitone)的清除率与年龄无关,但 R-对映体的清除率与年龄有相关性,青年组和老年组之比为 1.5 倍^[22]。米伐库龙(mivacurium)的(顺,反)-、(反,反)-异构体的清除率随年龄的增大而减小,所以儿童比成年人需要较大的注射量^[23]。人在疾病状态下,特别是患肝、肾疾病时,由于肝药酶活性降低,肝肾血流量的降低等因素的影响,可引起药物对映体的立体选择性发生改变。

综上所述,手性药物的药代动力学立体选择性处置是一个包含多个步骤、受诸多因素影响的复杂过程,而这个过程呈现的立体选择性特征对我们研究开发新药以及临床合理用药提出了更高的要求。随着手性分析和单一对映体制备技术的发展,手性药物药代动力学的研究必将进入一个快速发展的新阶段。

参考文献

- 1 Bailey DM. Annual Reports in Medicinal Chemistry. Vols 19 - 21, London: Academic Press, 1984-1986.
- 2 Wade DN, Mearrick PT, Morris JL. Active transport of L-dopa in the intestine. *Nature*, 1973;242(5398):463.
- 3 Hendel J, Brodthagen H. Entero-hepatic cycling of methotrexate estimated by use of the D-isomer as a reference marker. *Eur J Clin Pharmacol*, 1984;26(1):103.
- 4 Tamai I, Ling HY, Timbul M, et al. Stereospecific absorption and degradation of cephalexin. *J Pharm Pharmacol*, 1988;40(5):320.
- 5 Wetterich U, Spahn Lagguth H, Mutschleer E, et al. Evidence for intestinal secretion as an additional clearance pathway of talinolol enantiomers: concentration- and dose-dependent absorption in vitro and in vivo. *Pharm Res*, 1996;13(4):514.
- 6 Sueyasu-M, Ikeda-T, Taniyama-T. Pharmacokinetics of thiamylal enantiomers in humans. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1997;35(3):128.
- 7 Mather LE, Edwards SR, Duke CC, et al. Enantioselectivity of thiopental distribution into the central neural of rats; an interaction with halothane. *Anesth Analg*, 1999;89(1):230.

- 8 Takahashi H, Ogata M, Shimizu M, *et al.* Relative bioavailability of two disopyramide capsules in humans based on total, unbound, and unbound enantiomer concentrations. *Biopharm Drug Dispos*, 1993; 14(5): 409.
- 9 Caldwell J. Stereochemical determinants of the nature and consequences of drug metabolism. *J Chromato A*, 1995; 694(1): 39.
- 10 Kroemer HK, Fischer C, Meese CO, *et al.* Enantiomer/enantiomer interaction of (S)- and (R)-propafenone for cytochrome P4502D6-catalyzed 5-hydroxylation; in vitro evaluation of the mechanism. *Mol Pharmacol*, 1991; 40(1): 135.
- 11 Erb K, Brugger R, Williams K. Stereoselective disposition of tiaprofenic acid enantiomers in rats. *Chirality*, 1999; 11(2): 103.
- 12 Masubuchi N, Yamazaki H, Tanaka M. Stereoselective chiral inversion of pantoprazole enantiomers after separate doses to rats. *Chirality*, 1998; 10(8): 747.
- 13 芮建中, 庞晓东, 凌树森等. 维拉帕米对映体在人体的药代动力学. *药学报*, 1999; 34(1): 13.
- 14 Bressolle F, Galtier M, Kinowski JM, *et al.* Effect of first-pass metabolism on enantioselective pharmacokinetics after oral administration of (+)-, (-)- and racemic homochlorcyclizine to rats. *J Pharm Sci*, 1994; 83(9): 1236.
- 15 Notterma DA, Drayer DE, Metakis L, *et al.* Stereoselective renal tubular secretion of quinidine and quinine. *Clin Pharmacol Ther*, 1986; 40(5): 511.
- 16 Itoh T, Maruyama J, Tsuda Y, *et al.* Stereoselective pharmacokinetics of ibuprofen in rat; effects of enantiomer-enantiomer interaction in plasma protein binding. *Chirality*, 1997; 9(4): 354.
- 17 Herman BD, Fleishaker JC, Brown MT. Ketoconazole inhibits the clearance of the enantiomers of the antidepressant reboxetine in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 1999; 66(4): 374.
- 18 Bondolfi G, Chautems C, Rochat B, *et al.* Non-response to citalopram in depressive patients; pharmacokinetic and clinical consequences of a fluvoxamine augmentation. *Psychopharmacology Berl*, 1996; 128(4): 421.
- 19 Kim M, Shen DD, Eddy AC, *et al.* Inhibition of the enantioselective oxidative metabolism of metoprolol by verapamil in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*, 1993; 21(2): 309.
- 20 Bhatti MM, Foster RT. Pharmacokinetics of the enantiomers of verapamil after intravenous and oral administration of racemic verapamil in a rat model. *Biopharm Drug Dispos*, 1997; 18(5): 387.
- 21 Cai WM, Chen B, Cai MH, *et al.* CYP2D6 phenotype determines pharmacokinetic variability of propafenone enantiomers in 16 HAN Chinese subjects. *Acta Pharmacol Sin*, 1999; 20(8): 720.
- 22 Smith DA, Chandler MH, Shedlofsky SI, *et al.* Age-dependent stereoselective increase in the oral clearance of hexobarbitone isomers caused by rifampicin. *Br J Clin Pharmacol*, 1991; 32(6): 735.
- 23 Markakis DA, Lau M, Brown R *et al.* The pharmacokinetics and steady state pharmacodynamics of mivacurium in children. *Anesthesiology*, 1998; 88(4): 978.