

编 译

前药:设计及临床应用

吕玉健¹, 周 宁², 孟庆国^{1*}

(1. 烟台大学药学院, 山东 烟台 264005; 2. 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要:前药是药物分子的生物可逆衍生物,它在体内经酶和(或)化学转化释放出有活性的母体药物,从而发挥预期的药理作用。无论在药物发现还是发展阶段,前药策略都已经成为改善药理活性化合物的物理化学、生物药剂学、药代动力学性质的一种重要工具。在已经批准的药物中,约5%~7%可以归为前药,而且前药策略在药物发现早期阶段的应用呈上升趋势。为了说明前药策略的应用,本文综述前药设计中最常用的一些官能团,重点强调几个已上市或正在临床试验的前药实例。

关键词:前药;设计;官能团

中图分类号:R916.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1674-0440(2008)05-0377-05

1 引言

随着高通量筛选和组合化学等现代药物研发技术的广泛应用,人们发现了许多新的高活性的先导化合物,但是最初发现的先导化合物的物理化学及生物药剂学方面的性质通常被人们忽视,产生了一些具有不良药物性质的候选化合物,进而在后期的药物研发中出现重大的问题。

前药是药物分子生物可逆的衍生物,它在体内经酶和(或)化学转化释放出有活性的母体药物(图

1)。前药策略能改善药理活性化合物的物理化学、生物药剂学、药代动力学性质,从而增加药物研发的可靠性和有效性。前药策略正在被人们广泛接受,例如,许多药物很难穿过体内的各种屏障,有些则存在水溶性差、化学性质不稳定、口服吸收不充分、进入体内前被快速代谢、脑部渗透不完全、毒性或局部刺激性等不良性质,经过前药策略修饰可以使这些药物顺利地用于临床治疗,另外前药还能提高药物的靶向性。

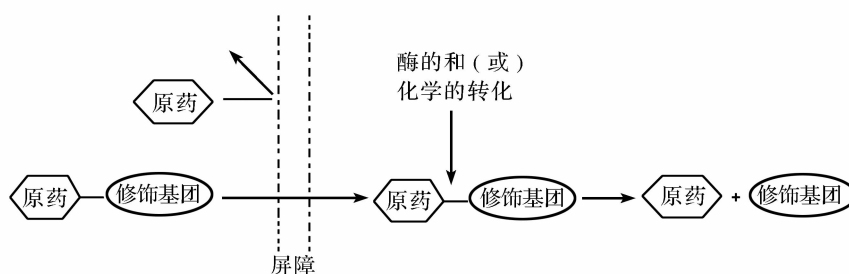


图1 前药概念简要图解

前药也被称作药物的可逆或生物可逆衍生物、“潜药”或生物不稳定的药物与载体结合物。目前,“前药”是标准用语。生物前体前药是指不含载体或没有修饰基团的前药,它在体内经代谢或化学转化(如氧化、还原)生成有活性的化合物。经常和前药混淆的是软药,与前药不同,软药本身就是有活性

的药物,它的特点是在体内起作用后经过预期的过程迅速代谢排出体外。前药也可由2种均有药理活性的药物分子结合形成,这2种药物互为修饰基团,这样的前药被形象地称为组合前药(co-drug)。

2 前药设计中应用的官能团

理论上,在设计一个合理的前药分子时,一定要清楚前药可能会改变药物原来的组织分布、功效和毒性。设计前药分子结构时,要仔细考虑以下几个重要因素:

收稿日期:2008-07-25

作者简介:吕玉健,男,本科,烟台大学药学院,研究方向:药物化学,E-mail:yujian-8608@163.com

* 通讯作者:孟庆国,烟台大学药学院,教授,硕士研究生导师

母体药物:哪些官能团可以被进行修饰?

修饰基团:引入的修饰基团应该是安全的,且在体内能被快速清除。修饰基团的选择还应该考虑病情、用药剂量及疗程。

原药和前药:应该充分了解它们的吸收、分布、代谢、排泄及药代动力学特征。

分解副产物:它们会影响原药化学和物理学方面的稳定性,还会生成新的分解副产物。

在前药设计中常用的官能团有:羧基、羟基、氨基、磷酸盐/磷酸酯、羰基等。前药通常由这些官能团的修饰产生,包括酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、酰胺、磷酸酯和脲。其他一些不常用的官能团在前药设计中也可能用到,例如,因为巯基能发生和羟基类似的反应,人们很容易想到引入硫醚、硫脂等修饰基团,另外由胺可以衍生出亚胺、*N*-曼尼希(N-Mannich)碱。(图2)

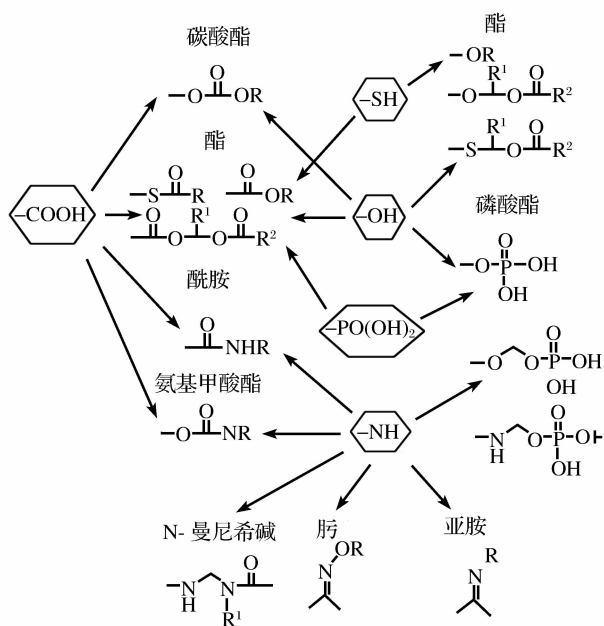


图2 前药设计中常用的官能团

2.1 羧基、羟基、巯基官能团的酯类前药

成酯是前药设计中最常用的修饰手段。已上市的前药中,大约49%是由酶的水解产生活性的。酯类前药常用来掩蔽水溶性药物中的羧酸、磷酸等带电荷基团,从而增加原药的脂溶性,提高它们的被动膜渗透性。

酯类前药的合成通常很方便,当酯类前药进入人体以后,血液、肝脏及其他组织器官中普遍存在的酯酶可以将酯键水解。这些酯酶包括羧酸酯酶、乙酰胆碱酯酶、丁酰胆碱酯酶、对氧磷酰酯酶和芳基酯

酶等。如用于注射的纳布啡(nalbuphine)二酯类药物,由于试验的物种不同,磷酸酯酶也有显著的差异,很难预测其前药的药代动力学分布,这也是酯类前药面临的一个重大问题。临床使用的血管紧张素转换酶抑制剂的几个烷基和芳基酯类前药是酯类前药最成功的例子。但由于简单的烷基酯在人体血液中的生物转化相对较慢且不完全,常使得这些前药的生物利用度比预期的要低。例如,尽管依那普利拉(enalaprilat)有53%~74%的给药剂量能被吸收,但其人体口服生物利用度仅有36%~44%。有时可以利用双重前药(pro-prodrug)实现较快的生物转化。而双重前药要求药物在体内发生一次自发的化学反应之后再发生一次酶性降解才释放出母体药物。在设计口服的 β -内酰胺类抗生素的酰氧烷基酯类前药时,双重前药策略是一种更好的选择。

2.2 羟基和氨基的磷酸酯类前药

水溶性差的药物的羟基和氨基常被设计成磷酸酯/磷酸盐,以提高其水溶性,更适于口服或注射给药。磷酸酯/磷酸盐类前药在小肠刷状缘或肝脏的磷酸酯酶作用下能很快发生生物转化生成原药,和羧酸酯类前药不同,磷酸酯/磷酸盐类前药的碱性磷酸酯酶试验显示,磷酸酯/磷酸盐类前药在不同的试验物种中的水解速率相近。目前为止,还没有关于磷酸酯/磷酸盐类前药由于物种差异而导致人体药代动力学表现不佳的文献报道。

磷酸酯/磷酸盐类前药用于注射给药有很多成功的例子,但在开发阶段遇到的一些问题,使得口服给药的磷酸酯/磷酸盐类前药只有少数几个上市。这些问题包括磷酸盐类前药较难发生酶性生物转化;由于原药不是水溶性的形式,前药在肠腔分解时会导致原药沉淀析出,这最终会导致药物的吸收度降低;乳制品或抗酸药中存在的钙,会导致药物的生物利用度下降。

2.3 羧基、羟基及氨基的碳酸酯和氨基甲酸酯类前药

羧基、羟基及氨基的碳酸酯和氨基甲酸酯类前药不同于羰基两端连有氧或氮的酯。它们与相应的羧酸酯相比,对酶的稳定性更好,但比酰胺类化合物更易水解。碳酸酯是羧酸和醇的衍生物,氨基甲酸酯是羧酸和胺的衍生物。

2.4 羧酸和胺的酰胺类前药

它在体内对酶的稳定性相对较高,从而限制了它在前药设计中的应用,酰胺键可以被体内广泛存

在的羧酸酯酶、肽酶和蛋白酶水解,常用于合成特定的肠内吸收转运体的作用底物来改善口服吸收。

2.5 酮、脘及胍的脘类前药

脘(如酮脘、脘脘、胍脘)是酮、脘及胍类化合物的衍生物,为缺少羟基、氨基或羧基的分子提供了被修饰的机会。脘可以被微粒体细胞色素 P450 (CYP) 酶系水解。强碱性的脘脘和胍脘也常被用于增强药物的膜渗透性和改善吸收。

3 前药策略的主要应用

使用上述官能团,前药策略可以成功地应用于各种药物分子。下面对前药策略的主要应用进行阐述。

3.1 改善口服吸收

药物的口服生物利用度可能会受以下几种因素制约:弱水溶性、低渗透性、外排酶的作用底物、快速且广泛的肝代谢和胆汁的清除。以下为几种常用的改善口服吸收的方法。

3.1.1 增加水溶性 大约 40% 由组合化学得到的候选化合物都存在水溶性差的缺点。在用一些常规方法不能增加药物的水溶性时,前药策略可以帮助克服这个限制。

虽然有很多水溶性前药用于注射的成功实例,但仅仅有少数几种水溶性前药被开发为口服给药剂型。许多水溶性前药是通过给母体药物分子增加一个可电离基团(如磷酸盐基团)来改善口服给药性质的。同时也可通过减少晶体包裹、改变药物的熔点来增加水溶性,以提高口服生物利用度。

水溶性前药中,一个成功的口服给药实例是非甾体抗炎药舒林酸(sulindac)。它是一个生物前体前药,它的无活性亚砷结构口服吸收后在体内可以被还原成有活性的硫醚,比原药更高的水溶性和亲脂性使得药物口服吸收效率变得更高。

磷酸酯修饰也能提高许多水溶性差的药物的口服生物利用度。许多候选药物需要较高的剂量,且吸收受溶出度限制,磷酸酯类前药修饰对它们尤为有用。福沙那韦(fosamprenavir)是 HIV 蛋白酶抑制剂安普那韦(amprenavir)的磷酸酯类前药,与安普那韦相比福沙那韦水溶性和口服生物利用度都得到了提高。由于安普那韦水溶性很差,服用的剂量也高,而福沙那韦作为一种钙盐,水溶性增加了 10 倍,因此可以采取一种更简单、病人更易接受的给药方案。福沙那韦在体内吸收时可以通过肠上皮碱性磷酸

酶快速水解生成阿普那韦,而且仅需最小的浓度就可实现全身循环。

3.1.2 提高脂溶性 前药更常用来掩蔽药物分子内的极性和可电离基团,以增加药物的脂溶性,改善药物的膜渗透性和口服吸收。

这类前药最成功的实例是血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)的前药。乙酯类前药最新的例子是美拉加群(melagatran)的前药希美拉加群(ximelagatran),它是第 1 个直接口服给药的凝血酶抑制剂。美拉加群作为一种两性离子,口服生物利用度仅有 3% ~ 7%,双重前药希美拉加群是在美拉加群结构中的羧基端增加了 1 个乙酯,在氨基端增加 *N*-羟基脘基,因此在体内需要经过两步代谢后生成美拉加群。*N*-羟基脘基可以在肝中经 CYP 酶系作用还原成脘基,在肠内也能发生类似的反应,乙酯可以在肝脏中经羧酸酯酶水解成羧基,希美拉加群可以将美拉加群的口服生物利用度提高到 20%。

3.1.3 载体介导的吸收 最近的分子生物学研究成果使研究者可以识别并克隆营养成分的蛋白质载体,进一步阐明其功能和结构特征,从而调控这些蛋白质。研究人员通过设计靶向特定膜转运体的前药,使其可以被肠上皮的膜转运体吸收,对于许多极性的或荷电的药物尤其有用,因为这些药物的被动吸收很少。

肽类转运体由于在小肠内分布极为广泛,且运载容量大、酶作用专一性强,已经成为前药设计中引人注意的靶标。已上市的载体介导的前药的代是伐昔洛韦(valacyclovir)和缙更昔洛韦(valganciclovir),它们分别是阿昔洛韦和更昔洛韦的 *L*-缙氨酸酯。阿昔洛韦和更昔洛韦由于极性太高导致口服生物利用度很低。这两种氨基酸前药使它们在肠内的渗透性比原药增加了 3 ~ 10 倍,跨膜转运不再是被动的,而是由肠内皮细胞内的二肽和三肽转运体介导的(hPEPT1)主动转运,跨膜转运之后,两种前药经过细胞内水解很快转化成母体药物。

氨基酸类前药的另外一个成功的实例是用来治疗体位性低血压的 α -1 受体选择性激动剂米多君(midodrine),由去糖米多君(desglymidodrine, DMAE)的氨基与甘氨酸相连得到,它可以通过肝脏和循环系统中一些未知的肽酶转化成活性药物。米多君是 hPEPT1 的作用底物,与 DMAE50% 的生物利用度相比,载体介导的转运将米多君的生物利用度提高到了 93%。

3.2 改善注射给药

前药策略可以有效地提高药物的水溶性,最常用的办法是给母药分子引入1个可电离的或极性的修饰基团。磷苯妥英(fosphenytoin)是低水溶性药物苯妥英的磷酸酯类前药,用于治疗癫痫急性发作,可以静脉注射和肌肉注射给药。在磷苯妥英分子中,磷酸酯通过氧甲基桥与弱酸性氨基相连,显著增加了水溶性。癫痫患者注射给药后,体内的碱性磷酸酯酶可以将 fosphenytoin 完全转化成苯妥英。

喜树碱是用于抗肿瘤的拓扑异构酶 I 抑制剂。伊立替康(irinotecan)是喜树碱注射给药的水溶性氨基甲酸酯类前药。伊立替康分子中的二哌啶基通过氨基甲酸酯键连接在喜树碱酚基部位,主要在肝脏中经酯酶作用转化成喜树碱,也有一小部分在肿瘤部位发生转化,注射给药 2.3 h 后可以达到喜树碱的最高浓度。

3.3 改善局部给药

局部给药包括所有的外部膜给药。本文只讨论眼部和皮肤前药的应用。

3.3.1 眼部给药 角膜屏障的存在限制了药物渗透进入眼组织。因此,仅有少量药物被吸收,多数不能进入体内循环系统。30年前,由于肾上腺素前药地匹福林(dipivefrin)的使用,肾上腺素的眼部吸收得到了大大改善。地匹福林是肾上腺素的双特戊酸酯,它的脂溶性比肾上腺素高17倍,透过角膜的速度比肾上腺素快600倍。

前列腺素类似物拉坦前列素(latanoprost)、曲伏前列素(travoprost)和乌诺前列酮异丙酯(unoprostone isopropyl)是新一类治疗青光眼的眼部降压药的代表。它们都是脂溶性的异丙酯类前药,进入眼组织后可以快速水解为前列腺素。它们的羧酸原药脂溶性都很差,且常有刺激性。经过酯化修饰后不但改善了眼部吸收,而且刺激性降低。

3.3.2 皮肤给药 许多药物分子由于理化性质不佳,很难透过皮肤,尤其是表皮和角质层。大量研究显示,既有水溶性又有脂溶性,或二者达到平衡,对于最佳渗透性是很重要的。前药策略可以帮助做到这一点。例如,他扎罗汀(tazarotene)由原药的羧酸形式酯化成脂溶性更高的乙酯之后仍保持足够的水溶性,可以快速有效的透皮吸收,同时也大大降低了对皮肤的刺激。

3.4 作用部位选择性给药

理想的药物应当选择性地转运和富集于作用部

位,令人兴奋的是,前药策略有可能做到这一点。实现药物作用部位选择性可以通过以下4种不同的方式:由药物在作用部位被动富集;由载体介导给药;由酶选择性代谢活化;由抗原介导的靶向作用。下面介绍研究最多的方式。

3.4.1 中枢神经系统给药 由于血脑屏障的存在,中枢神经系统成为临床上最难实现靶向给药的器官。但充分理解血脑屏障的转运机制和酶的活性之后,还是有可能做到中枢神经系统靶向给药的。如前药左旋多巴是存在于血脑屏障上的中性氨基酰转运蛋白的作用底物。进入脑组织之后,左旋多巴能快速转化成多巴胺。由于多巴胺是一个亲水性很强的分子,它可以被包围在脑组织中,促进其药理作用的发挥。

增加中枢神经系统药物浓度常用的方法是增加药物的亲脂性。亲脂性的前药易于进入中枢神经系统,生物转化生成的原药有很高的部位选择性,且能在脑组织中长时间保留。如果用前药策略来增加药物的亲脂性,药物可以很容易进入中枢神经系统。但仅仅增加亲脂性并不能保证药物在靶组织中有高的浓度。还需要在靶组织中生物转化快且有足够的选择性来降低被清除的机会,同时也要保证过早的生物转化尽可能少。

3.4.2 肿瘤靶向给药 理想的肿瘤治疗方法是选择性向肿瘤细胞施加没有活性的前药,在肿瘤细胞中可以释放出有活性的药物,且对正常的细胞没有毒性。由于肿瘤细胞增殖率高,除了用生物学的方法减少其活性外,还可以利用肿瘤细胞中某些酶水平的异常升高来开发肿瘤细胞靶向的药物。为了减少正常细胞与细胞毒药物的接触,已经开发了一种对肿瘤细胞的酶有选择性的前药,它是5-氟尿嘧啶的氨基甲酸酯类前药卡培他滨(capecitabine),口服给药的卡培他滨需要3种酶连续作用之后才能转化成活性药物。无活性的卡培他滨在肠内吸收后,在肿瘤内发生生物转化,可以避免对身体正常细胞的毒害,卡培他滨口服给药后1.5~2h 5-氟尿嘧啶可以达到最高浓度,生物利用度几乎是100%。

3.5 延长药物作用时间

前药也能用来延长药物作用时间,例如,类固醇和抗精神病药(如氟奋乃静)的几个高脂溶性前药,经肌肉注射给药后在循环系统内缓慢释放,延长作用时间的同时并没有弱化原药的治疗作用。氟奋乃

(下转第387页)

TRAIL 能通过结合并刺激癌细胞上的死亡受体 DR4 和 DR5 特异性诱导肿瘤凋亡。可溶性的 TRAIL 配体或抗 DR4 和 DR5 激动剂抗体在体外和体内可促进异种移植瘤模型中癌细胞的凋亡。肿瘤细胞的凋亡增加与小鼠肿瘤特异性 CTL 活性的增强有关,表明死亡的癌细胞通过树突状细胞作为免疫系统的刺激物。联合 TRAIL 激动剂活性和 IL21 刺激可通过进一步刺激和扩增肿瘤特异性 CTL 来提高肿瘤清除率。在小鼠肾细胞和乳腺癌肿瘤模型中,联合小鼠 IL21 与激动剂 DR5 抗体比单独使用的抗肿瘤活性强。IL21 治疗后用 DR5 抗体治疗,其联合活性是最佳的,这与抗肿瘤的免疫性 CD8⁺ T 细胞的建立有关。TRAIL 或抗 DR4 和 DR5 激动剂抗体正在各种癌症患者中进行早期临床试验,并显示出比单独治疗更有效。IL21 与这些药物结合,通过作用于两个独立但又相互作用的通路可提高临床疗效。

3.8 细胞抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂

大部分细胞抑制剂属于免疫抑制剂,因此化学治疗及免疫治疗联合治疗癌症历来被认为是不可行的。然而,最近的临床前数据向这种观点发起挑战。在小鼠肿瘤模型中,多柔比星与 IL2、吉西他滨与抗 CD40 抗体或紫杉醇与 IL12 治疗显著延长动物的存活时间。适当的短暂给药似乎很重要,因为化学治疗后再进行免疫治疗最有效。

细胞抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 对于 IL21 都是很好的搭配。TKI 的抗血管生成作用可使

肿瘤血管正常化,从而促使免疫细胞浸润。每个 TKI 都有一个特异的靶标,可刺激或抑制免疫系统的某一部分。细胞抑制剂可抑制肿瘤,并能改变残余肿瘤的表型,使肿瘤细胞对免疫治疗更敏感;它们还可导致肿瘤的抗原释放和交叉提呈;或清除 T_{Reg} 细胞或 B 细胞等淋巴细胞亚群,改变淋巴细胞群。然而,细胞抑制剂是由许多不同的具有多种作用机制的化合物组成,因此,需对与 IL21 的几种联合进行仔细的临床前研究,确保临床试验中协同作用最大。

4 结论

IL21 具有增强免疫激活、促进 CTL 应答和维持记忆性 T 细胞应答的能力,使其成为癌症免疫治疗最有希望的候选药。许多小鼠前期实验表明 IL21 能增强抗肿瘤疗效。IL21 在晚期癌症中的单一治疗或联合治疗都是有效的,如 IV 期转移性黑素瘤或肾细胞癌。IL21 与利妥昔单抗或介导 ADCC 的其他肿瘤靶向抗体的联合治疗,以及与抑制肿瘤和促进肿瘤特异性 T 细胞生成的因子的联合治疗则更为有效。此外,由于在肿瘤早期免疫系统清除肿瘤细胞及其微小转移灶的可能性较高,因此探索 IL21 在肿瘤早期疾病中的作用非常重要。新的试验将有望更清楚地揭示 IL21 作为肿瘤药物的潜力。

[编译自:Skak K, Kragh M, Hausman D, *et al.* Interleukin 21: combination strategies for cancer therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(3):231-240.]

(上接第 380 页)

静的癸酸酯前药注射 24~72 h 后开始起作用,可持续作用 1~8 周,平均作用时间 3~4 周。

4 结语

前药是一种很有用的药物设计方法,广泛应用于多种药物分子的给药途径和剂型设计中。要做到合理的前药设计,认真分析原药的性质和屏障本身的识别体系是非常重要的。目前,临床上前药不仅用来改善药物的亲脂性增加其跨膜渗透能力,也逐渐被用来改善药物的水溶性,在肿瘤治疗方面的前

药还有很大的发展空间,目前只有少数的药物上市。

总之,前药策略已经成为药物设计和给药方法中不可或缺的一部分,越来越多的前药及其相关专利被批准就说明了这一点。希望在药物研发过程中,越来越多的合理的前药方案得到应用,相信包括药物化学家、药剂学家、药代动力学家在内的多学科研究人员联合起来将开发出药物性质更好的前药物。

[编译自:Rautio J, Kumpulainen H, Heimbach T, *et al.* Prodrugs: design and clinical application[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(3):255-270.]