

基于肝素母体结构的 抗凝药物现状与展望

崔慧斐

2011年9月6日

主要内容

临床应用中的肝素类抗凝药物

- 肝素
- 低分子肝素
- 肝素五糖 **idraparinux sodium**

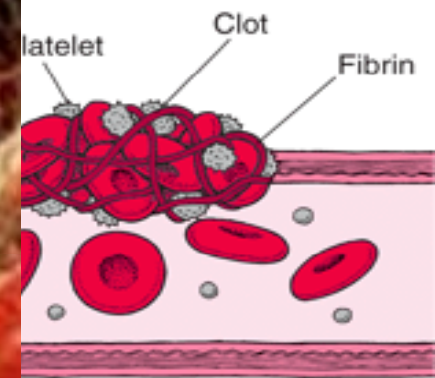
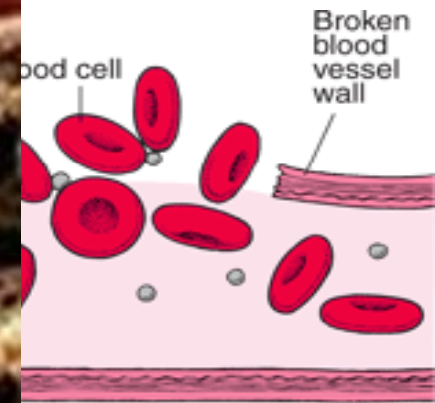
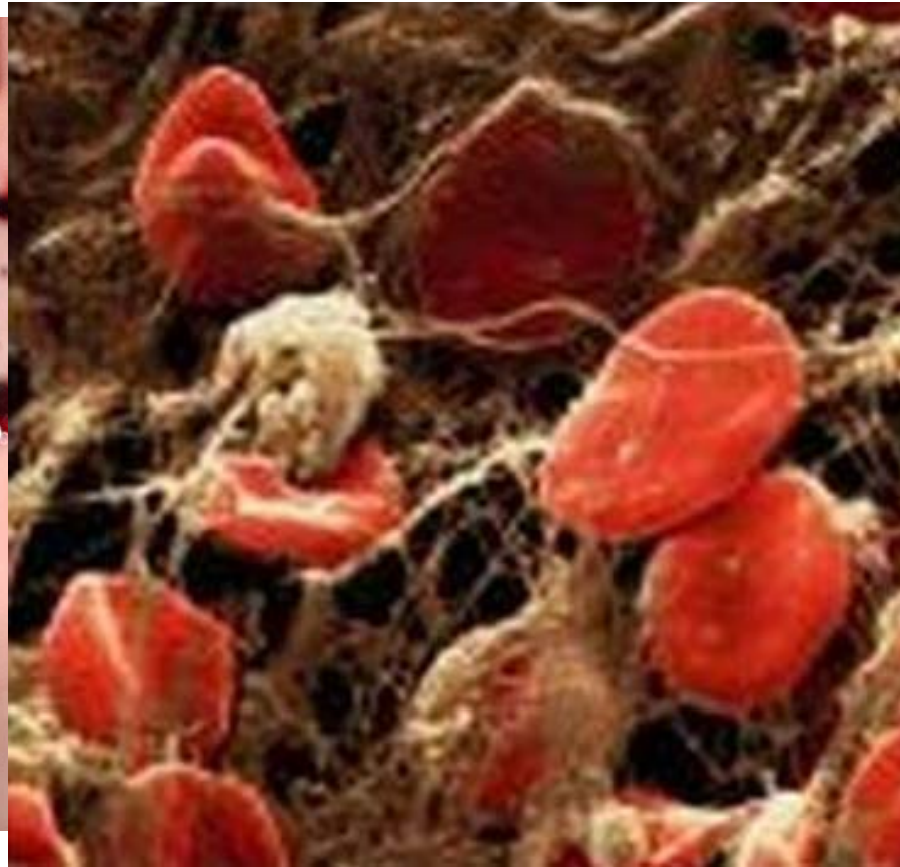
在研的肝素类抗凝药物

- 超低分子肝素
- M118

展望

- 新来源 酶法生物合成 半合成
- 同类药物的研发和使用状况

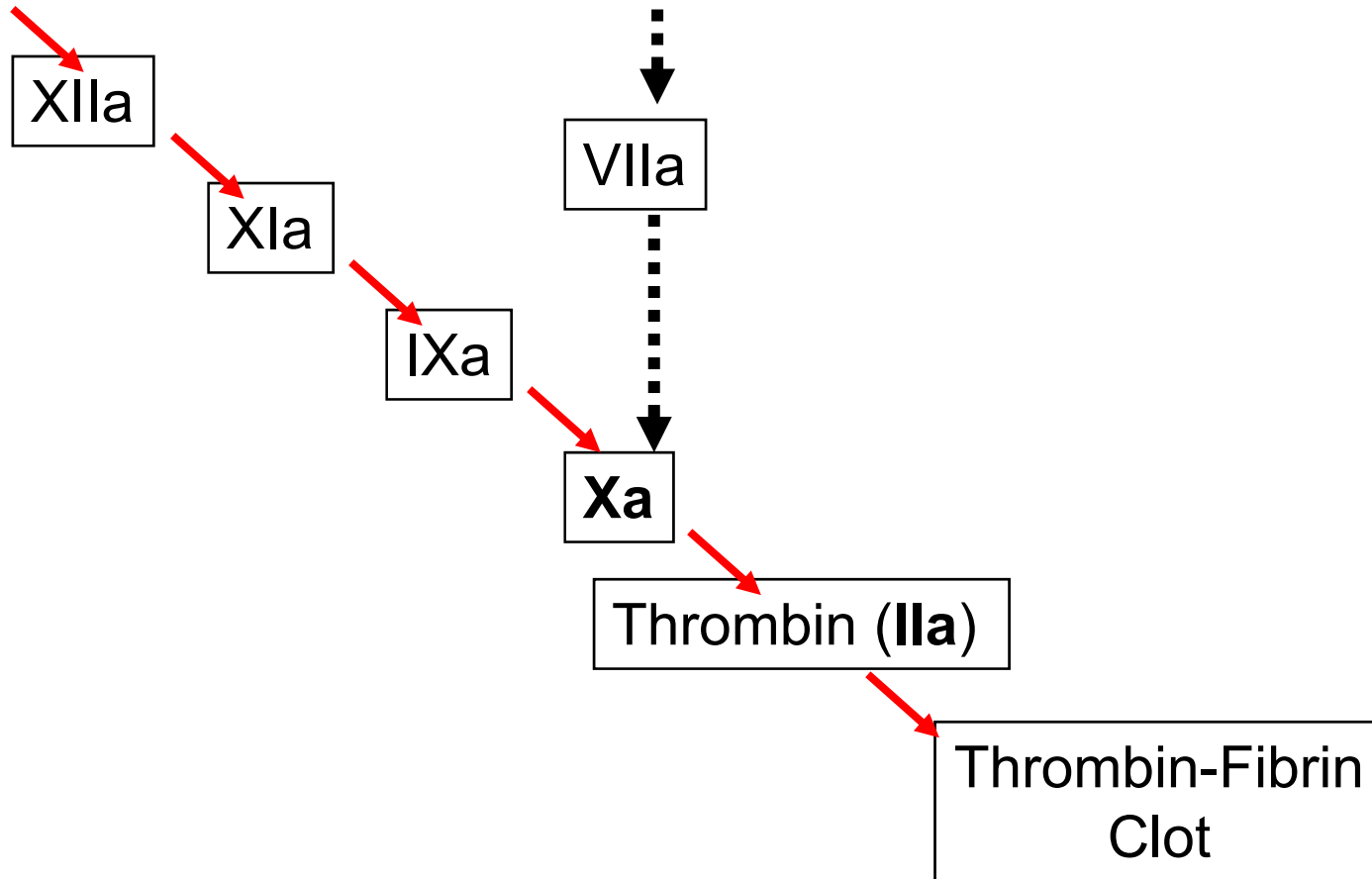
止血



凝血瀑布机制

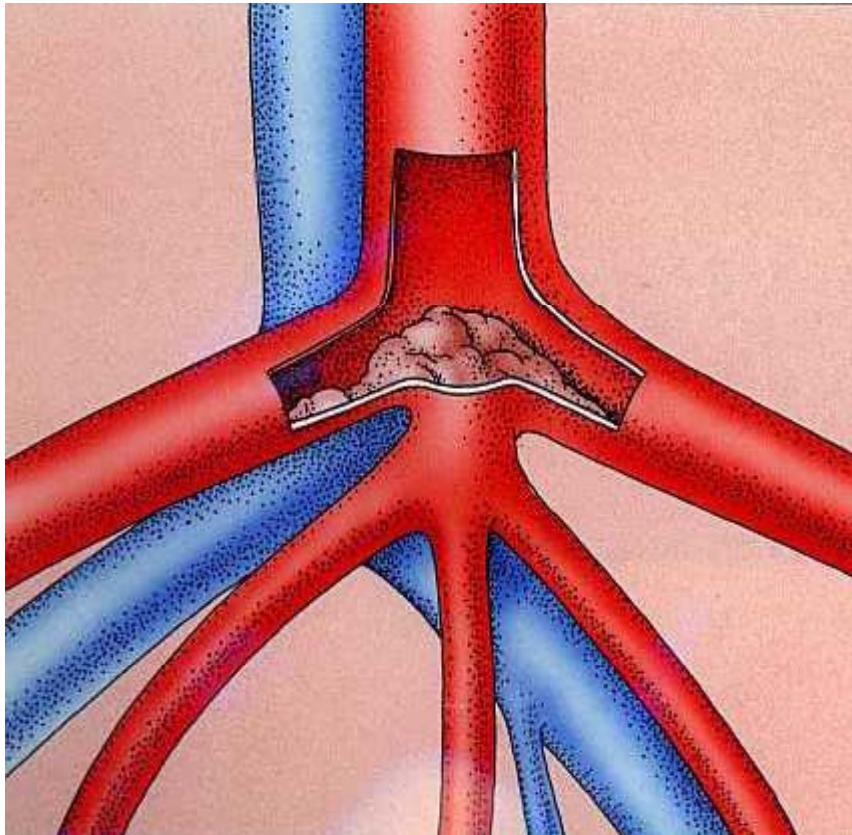
Intrinsic Pathway
(surface contact)

Extrinsic Pathway
(tissue factor)



Courtesy of VTI

血栓形成 thrombosis



Venous Thromboembolism: DVT & PE

DVT



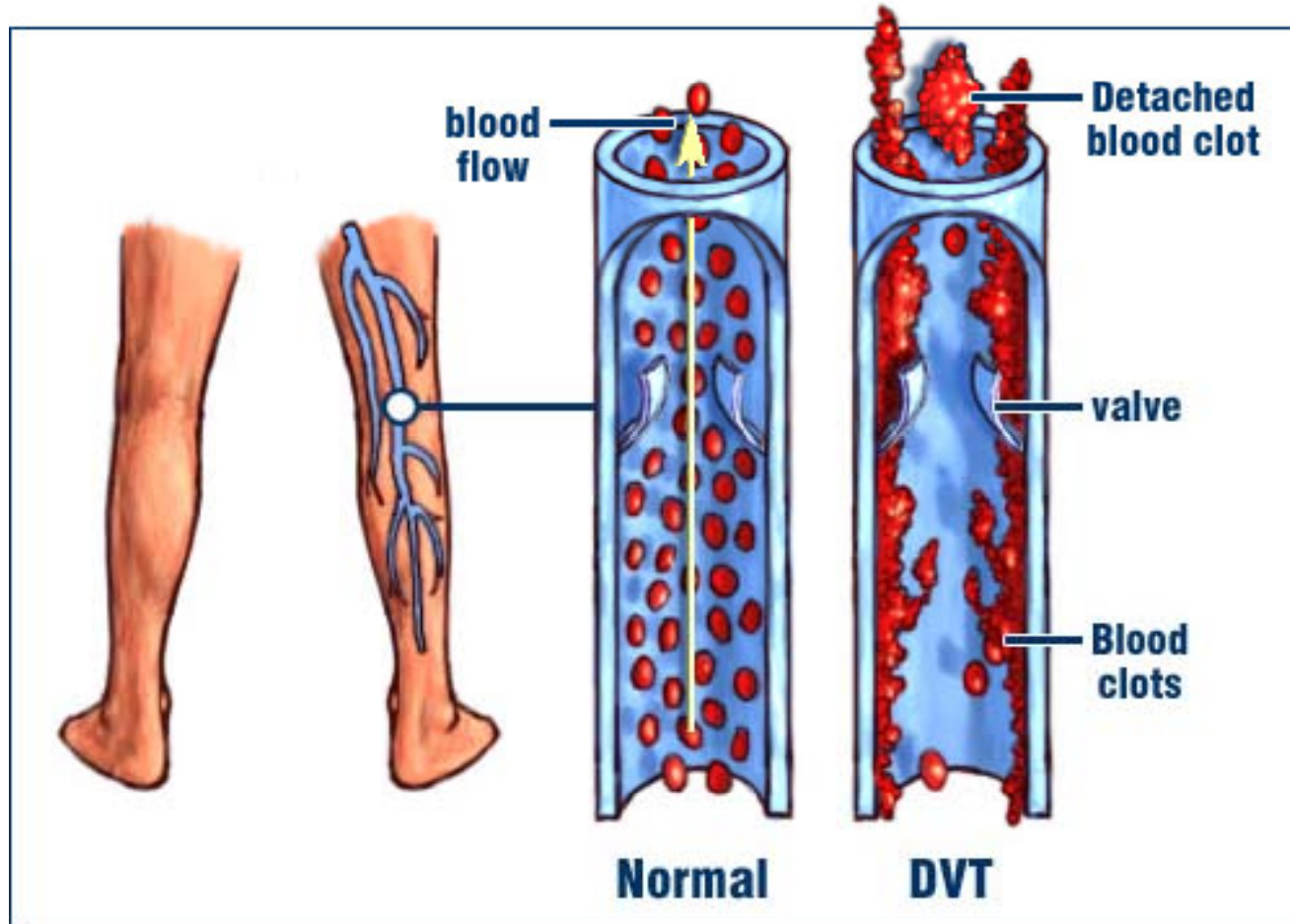
Large thrombus in the femoral vein of the leg

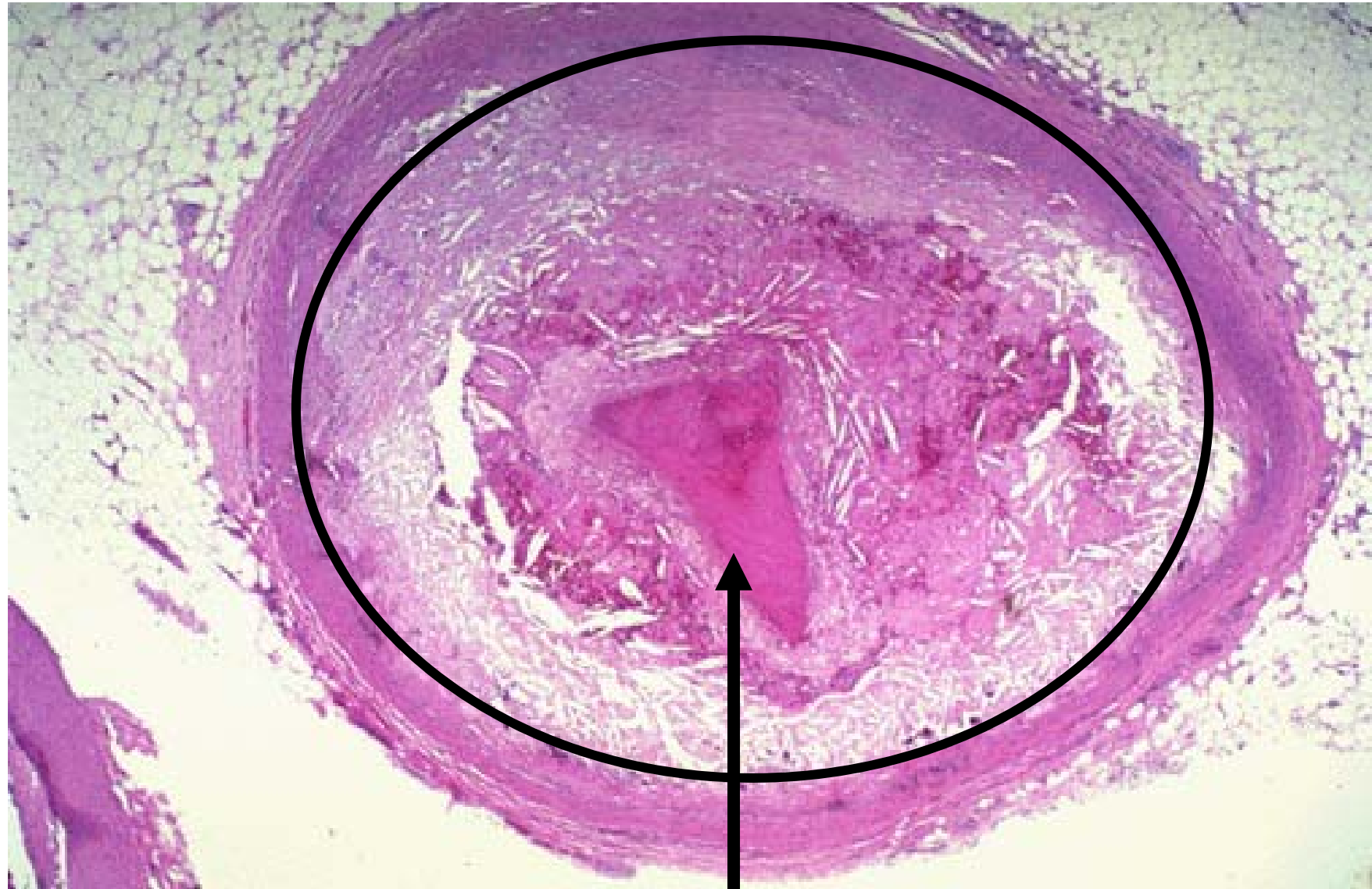
Pulmonary embolus



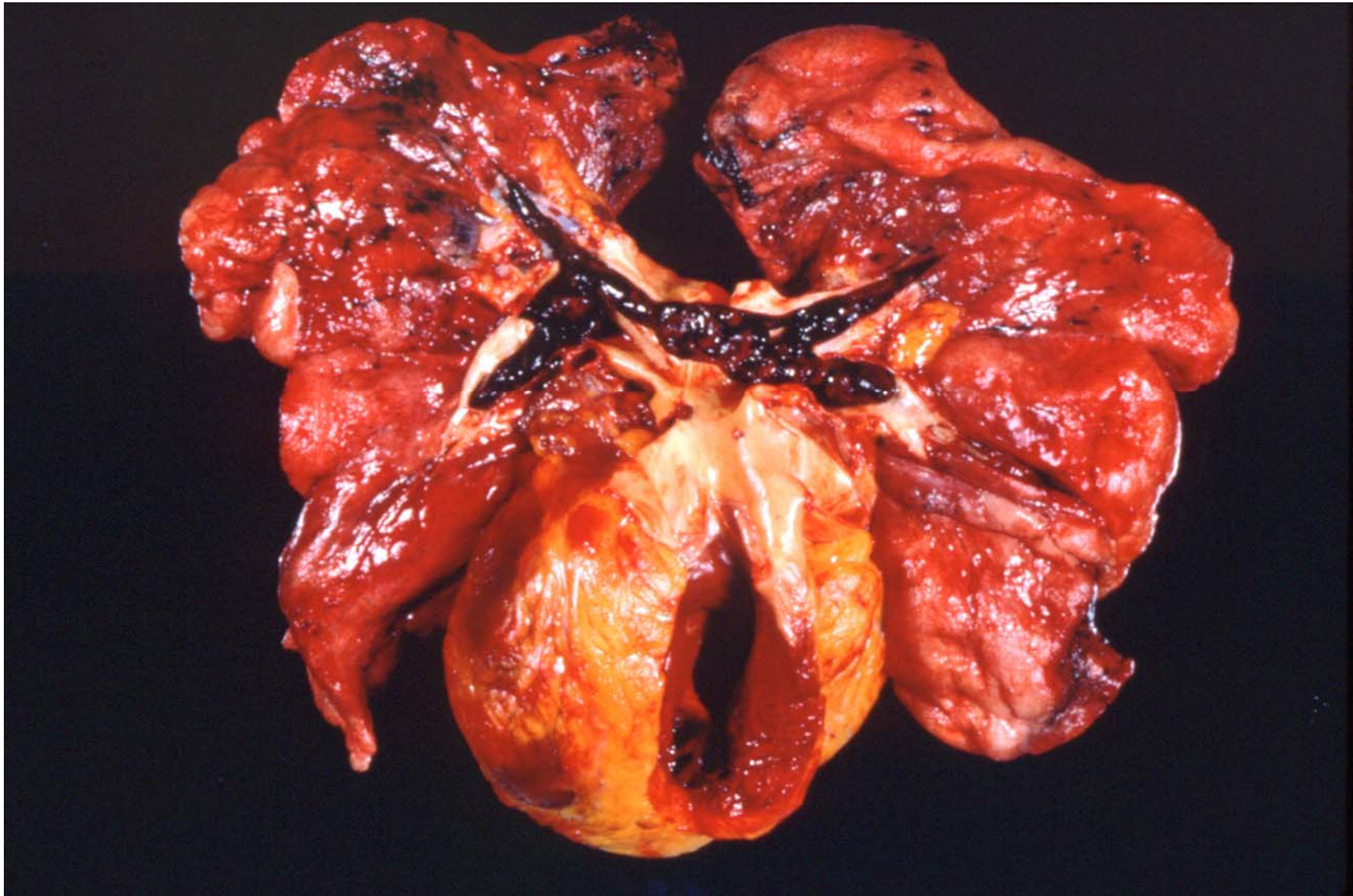
Embolus, that originated in the femoral vein of the leg, removed from a pulmonary artery

Deep Vein Thrombosis (DVT)

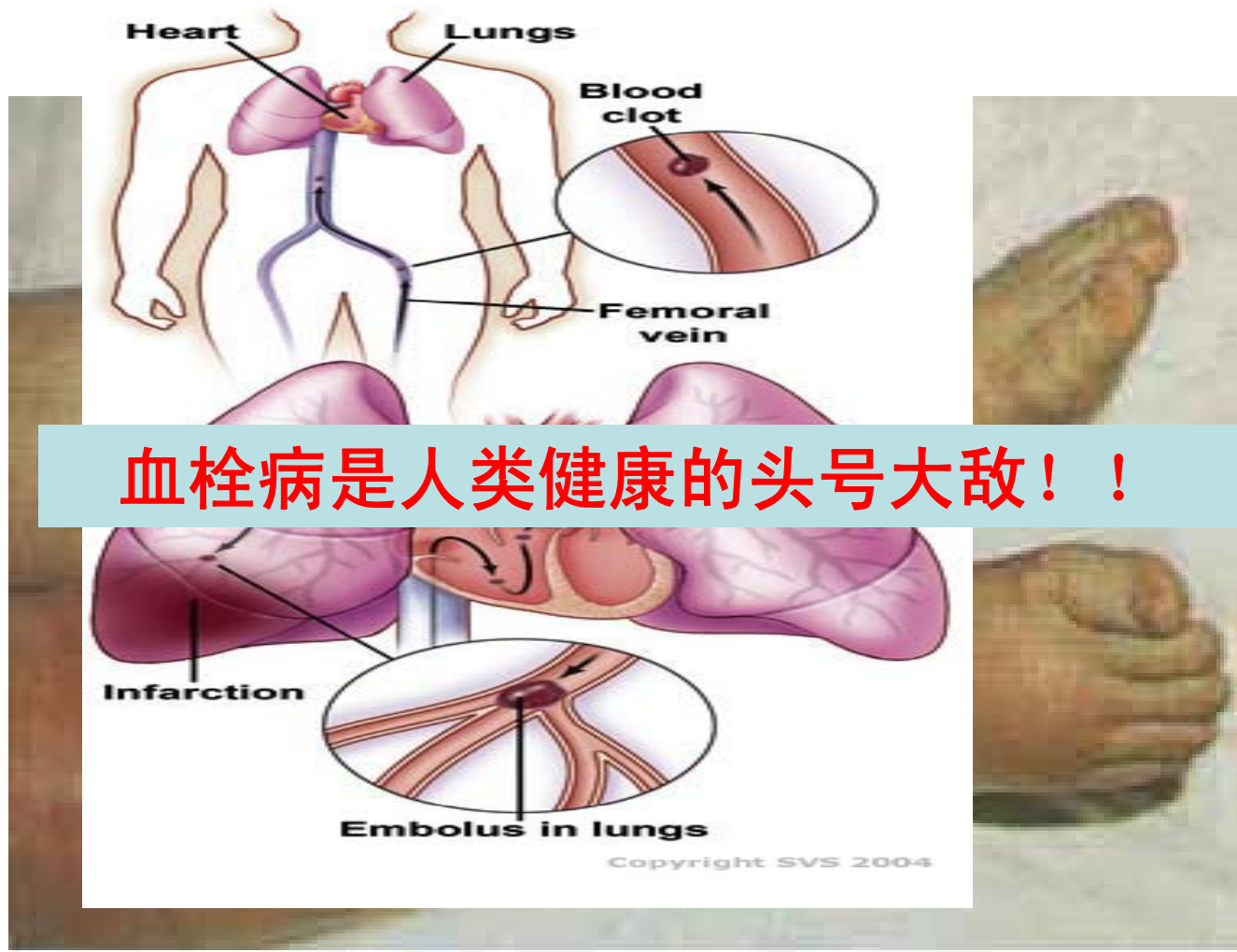




Arterial Thrombosis



Pulmonary Embolism



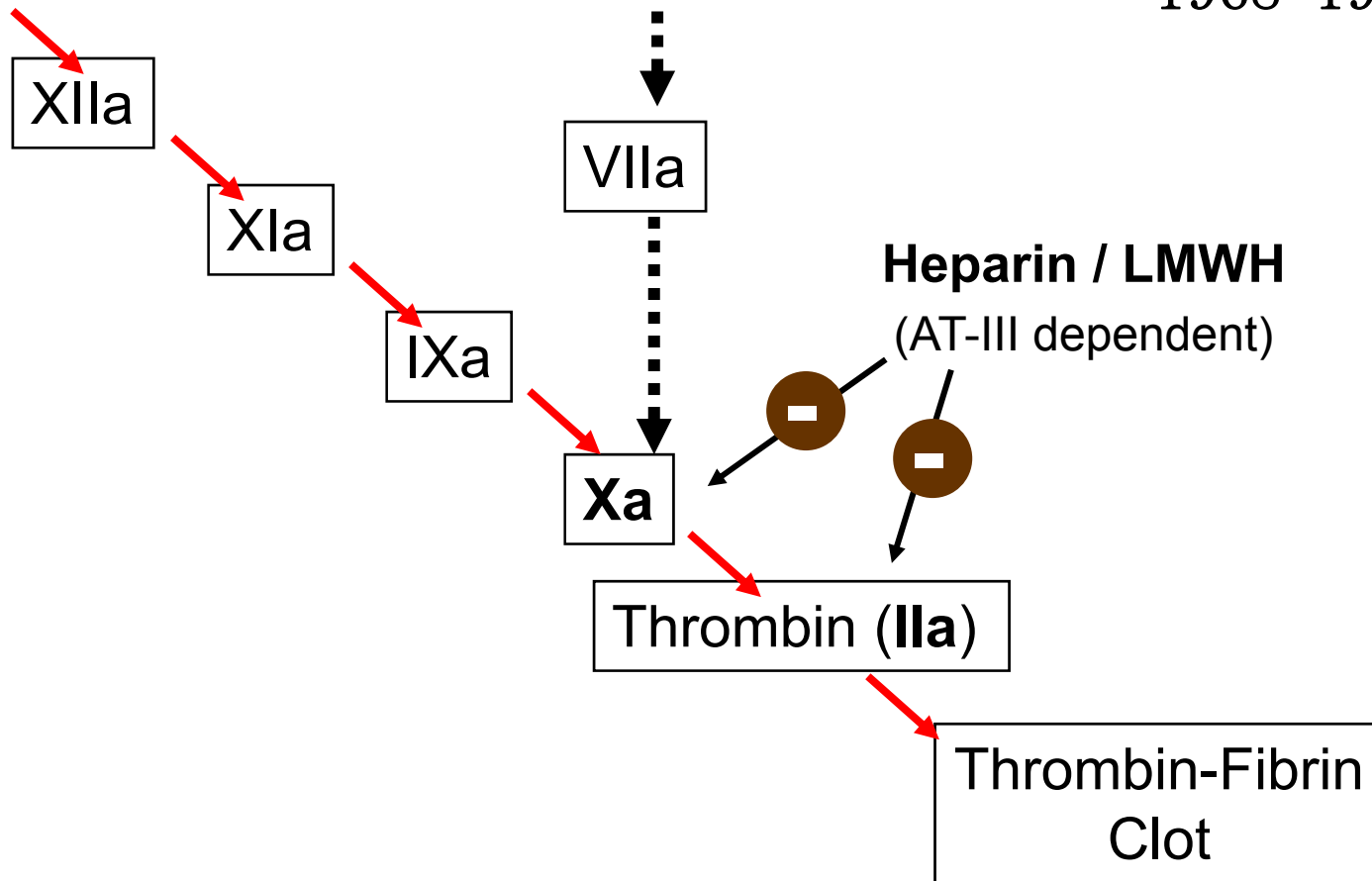
血栓病是人类健康的头号大敌！！

肝素和凝血瀑布机制

Intrinsic Pathway
(surface contact)

Extrinsic Pathway
(tissue factor)

1968-1973



Courtesy of VTI

抗凝药物的发展历史

口服
抗凝药

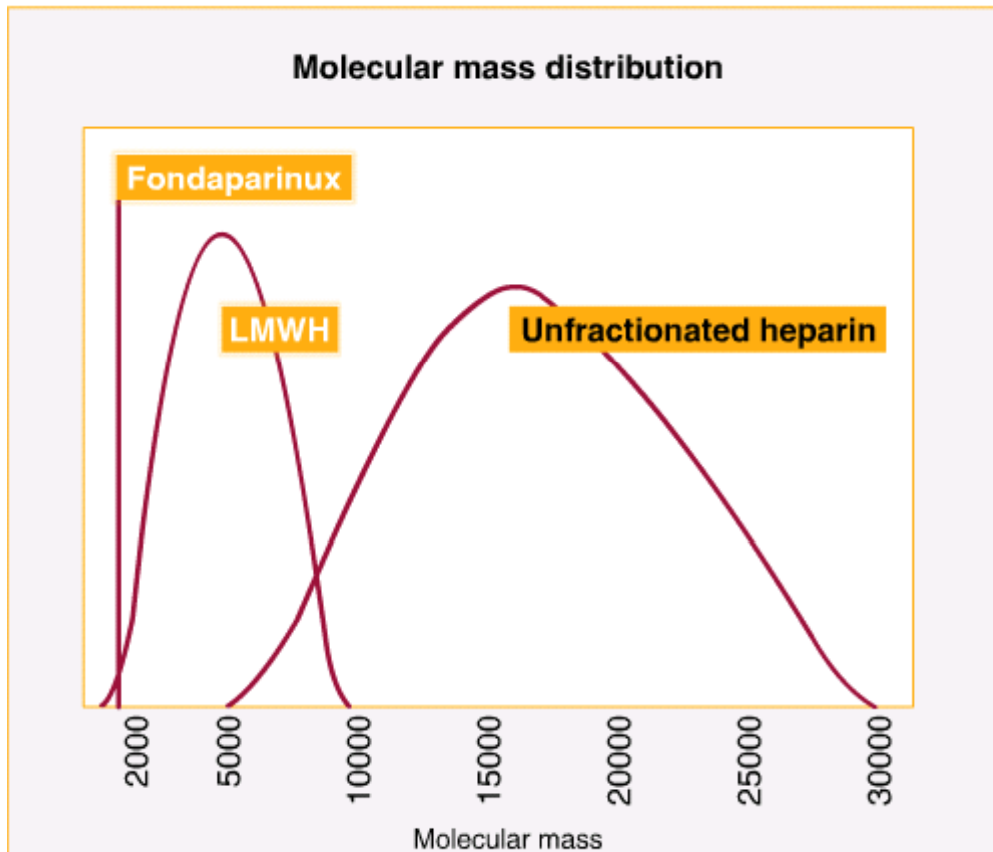


1916 1924 1936 1940 1950s 1970s 1976 1980s 1990s 2001 2006

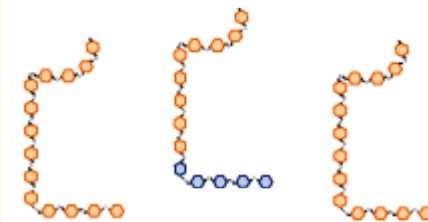
注射
抗凝药



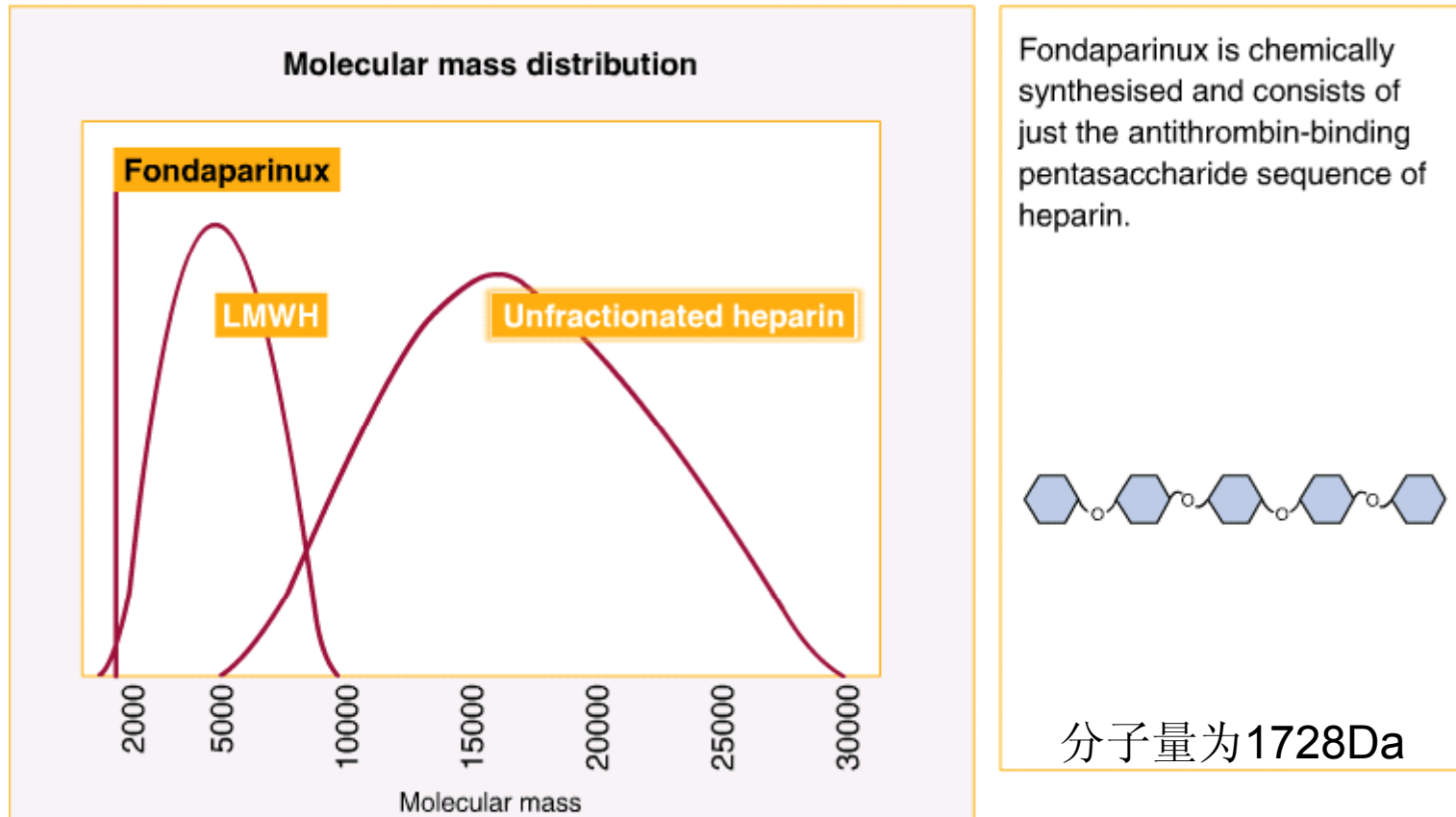
标准肝素与低分子肝素



LMWHs are derived from the chemical or enzymatic degradation of UFH into fragments approximately one third of the size of heparin, with a molecular weight ranging from 1000 to 10,000 Da and a mean molecular weight of 4500-5000 Da. Only about 1/3 of these molecules contain the pentasaccharide structure.



人工合成的肝素五糖—方达帕鲁/磺达肝葵钠 Fondaparinux/Arixtra

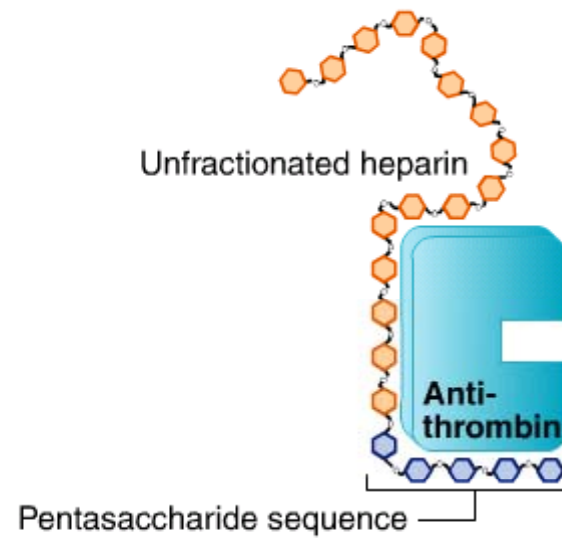


磺达肝葵钠的份额是每年15-20亿美元（2008年），并且以每年10%左右的幅度在增长。

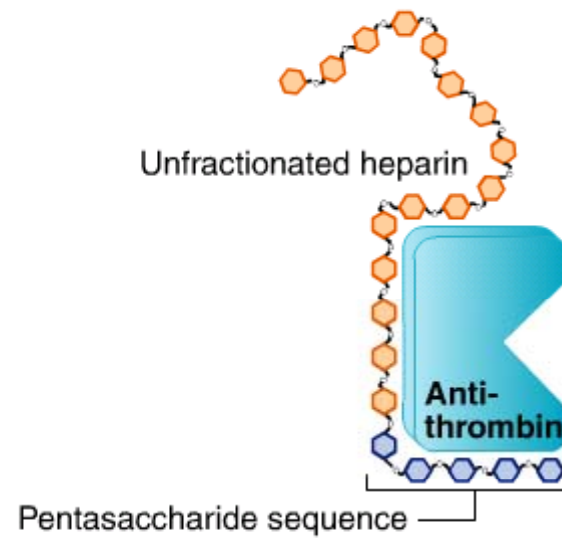
Heparins – mechanism of action



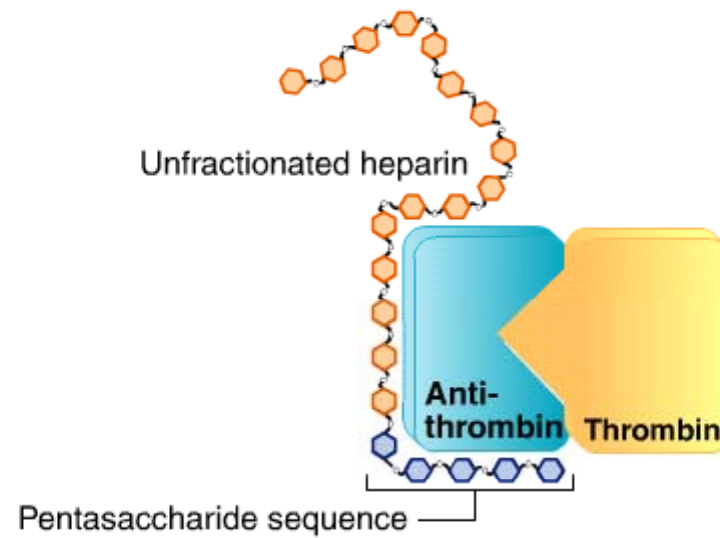
Heparins – mechanism of action



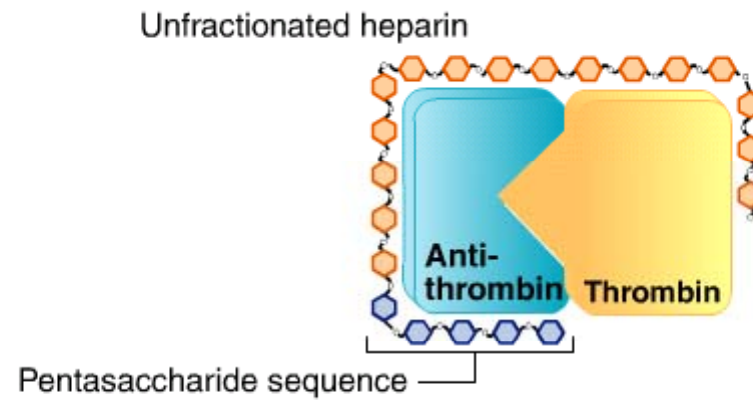
Heparins – mechanism of action



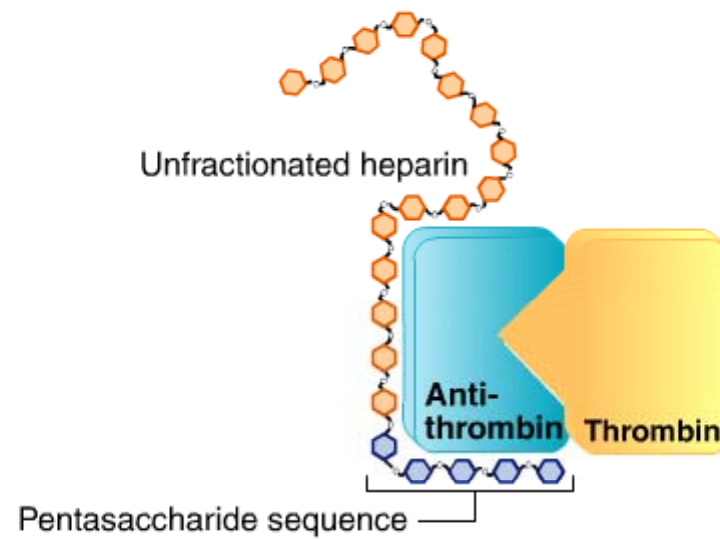
Heparins – mechanism of action



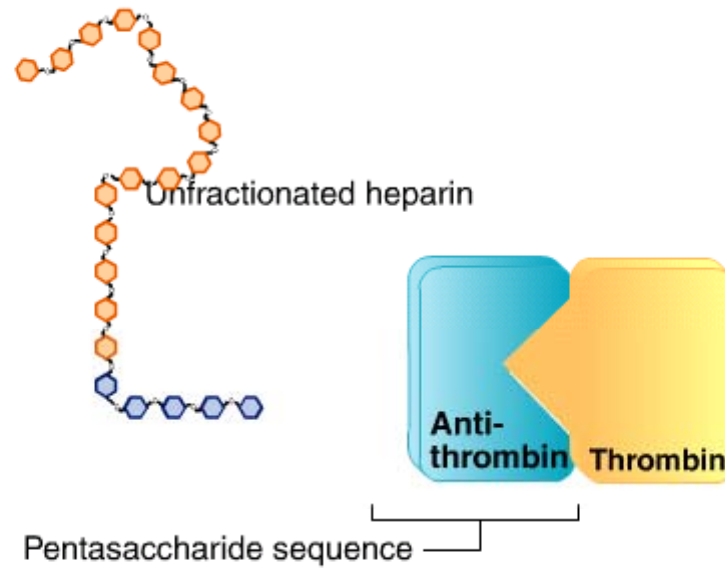
Heparins – mechanism of action



Heparins – mechanism of action



Heparins – mechanism of action



Heparins – mechanism of action



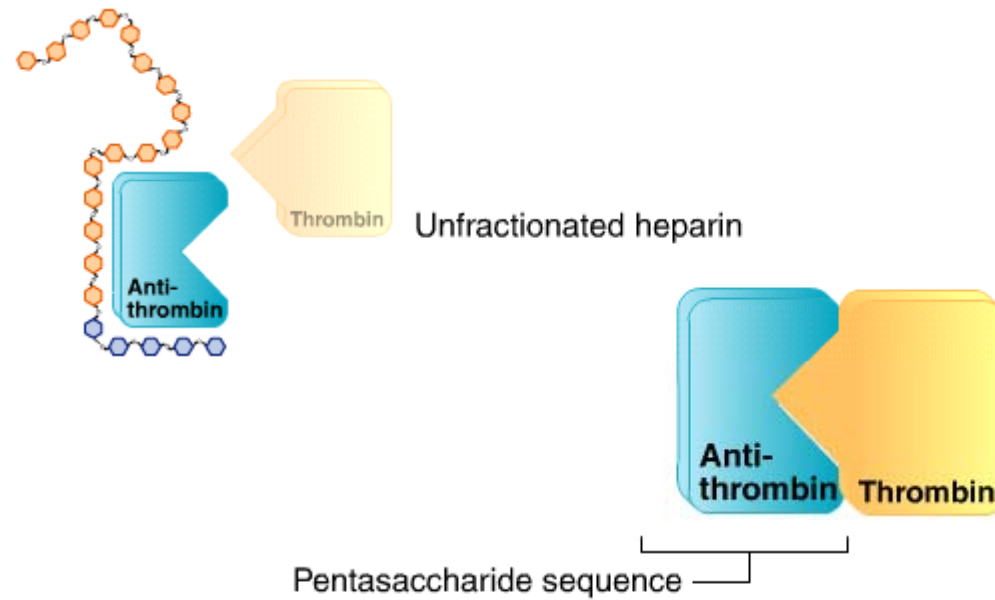
Unfractionated heparin



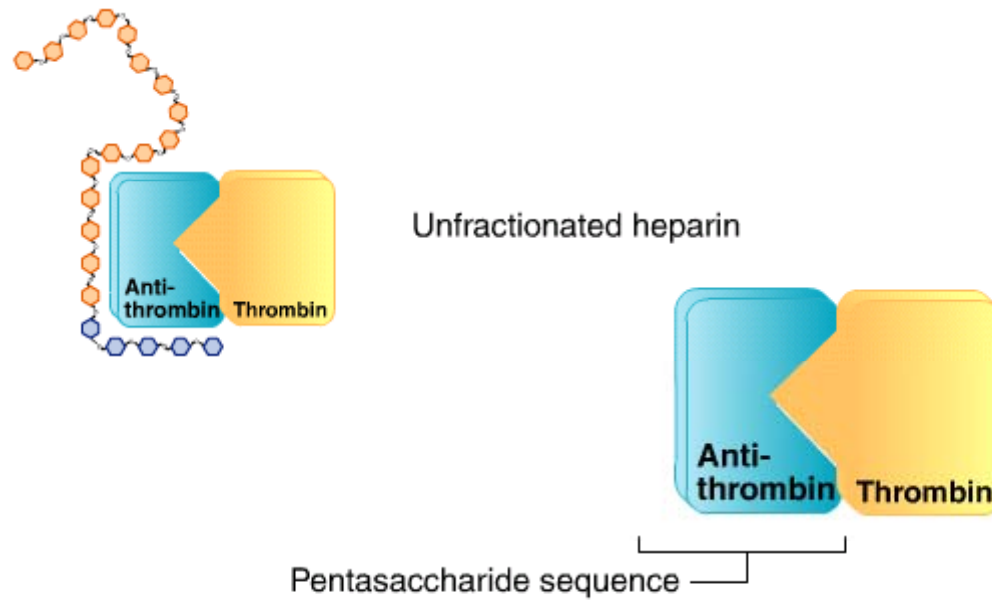
Pentasaccharide sequence



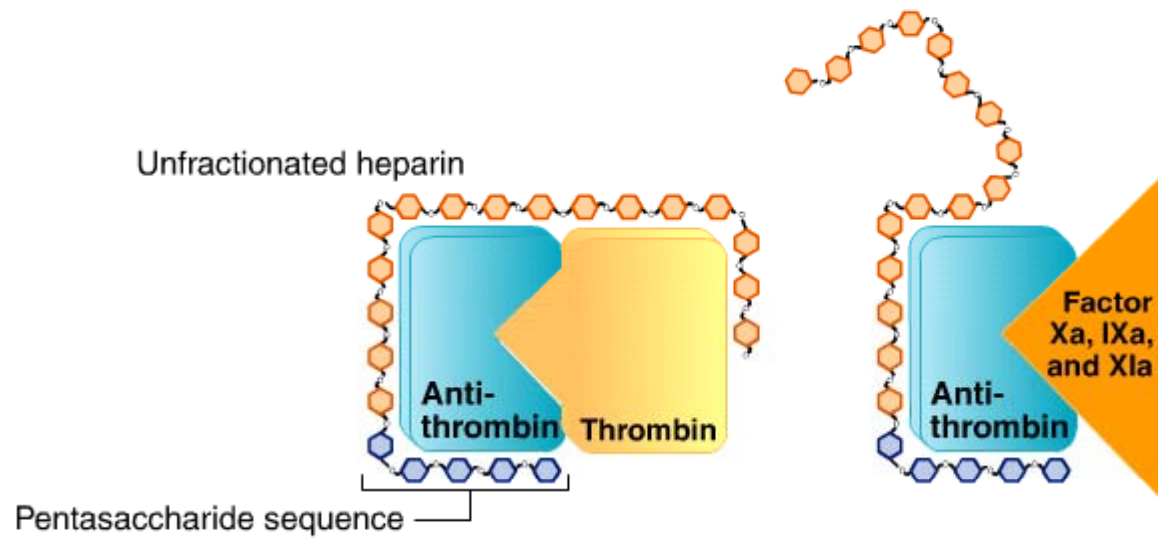
Heparins – mechanism of action



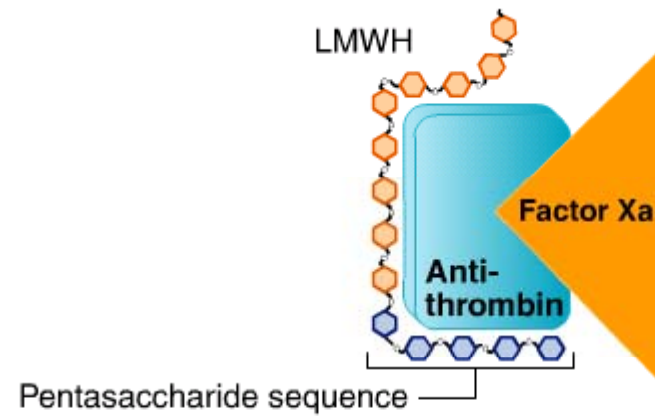
Heparins – mechanism of action



Heparins – mechanism of action

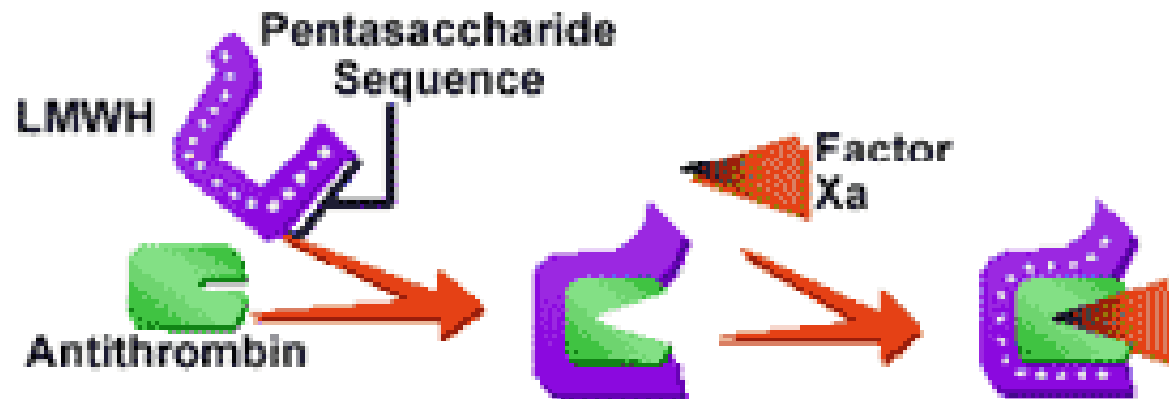
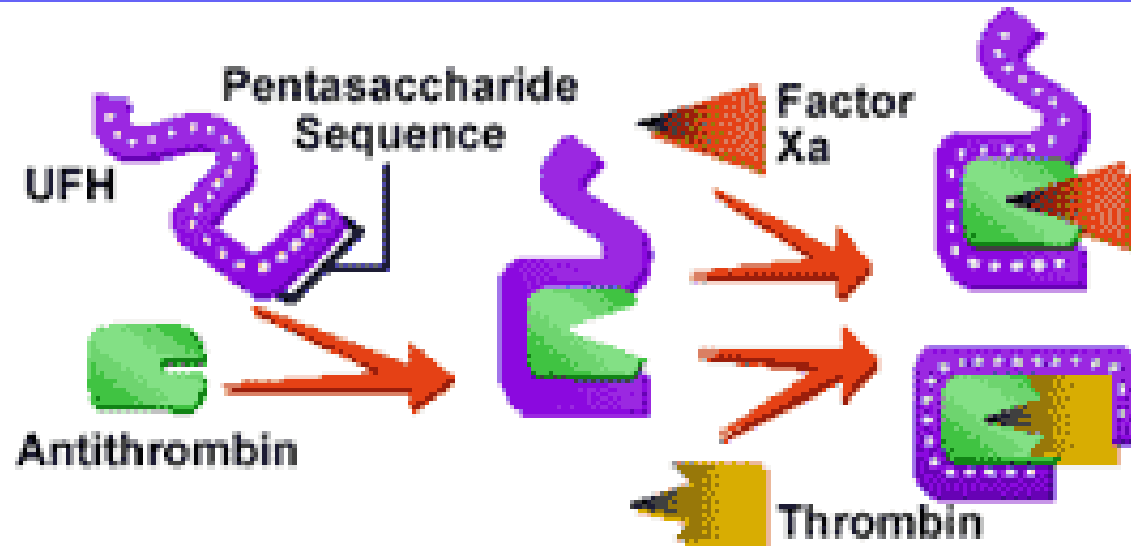


Heparins – mechanism of action



Mechanism of Action

UFH and LMWH



肝素的主要应用

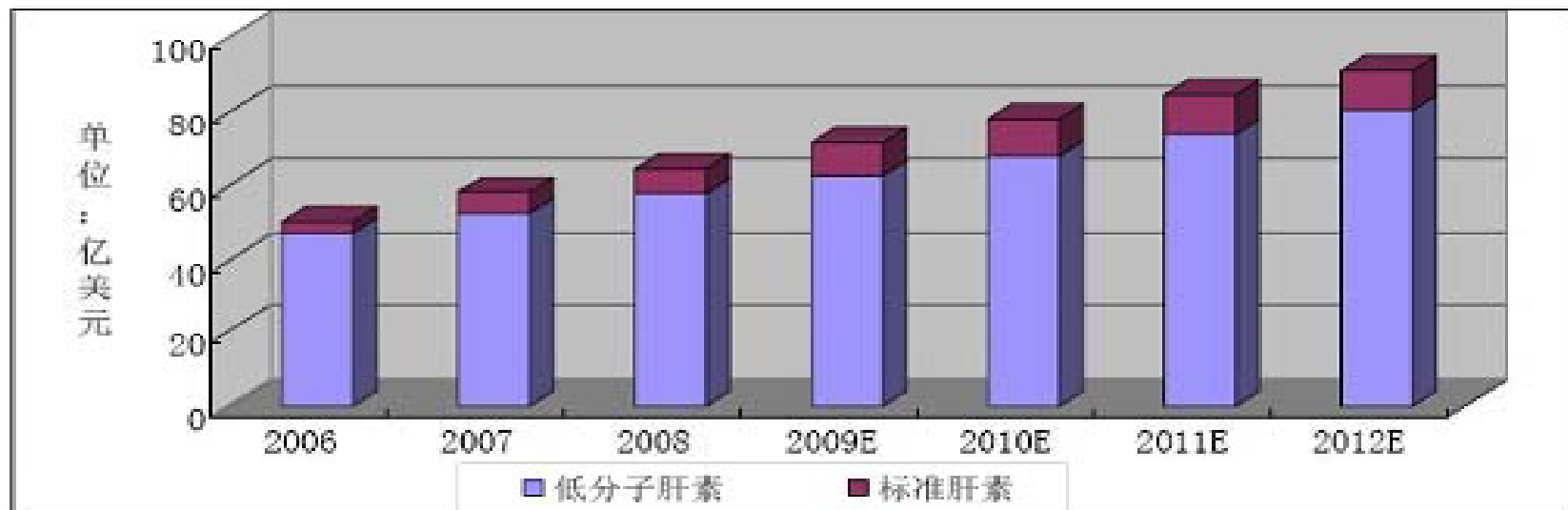
肝素是需要迅速达到抗凝作用的
首选药物！！

2000万人/年 使用肝素

肝素的临床应用

- 目前肝素主要用于血液保存、心脏手术、肾透析、抗动脉血栓、导管术、静脉给药留针等过程中的抗凝。标准肝素制剂仍然具有一定的市场增长空间。

2006年—2012年肝素类药物市场销售及分布情况与预测



资料来源：瑞典乌普萨拉大学生物化学医学及微生物学研究所《全球抗血栓药物市场调研报告》

肝素钠应用中的主要特点

临床应用中的优点

- 迅速抗凝
- 可快速被中和 硫酸鱼精蛋白

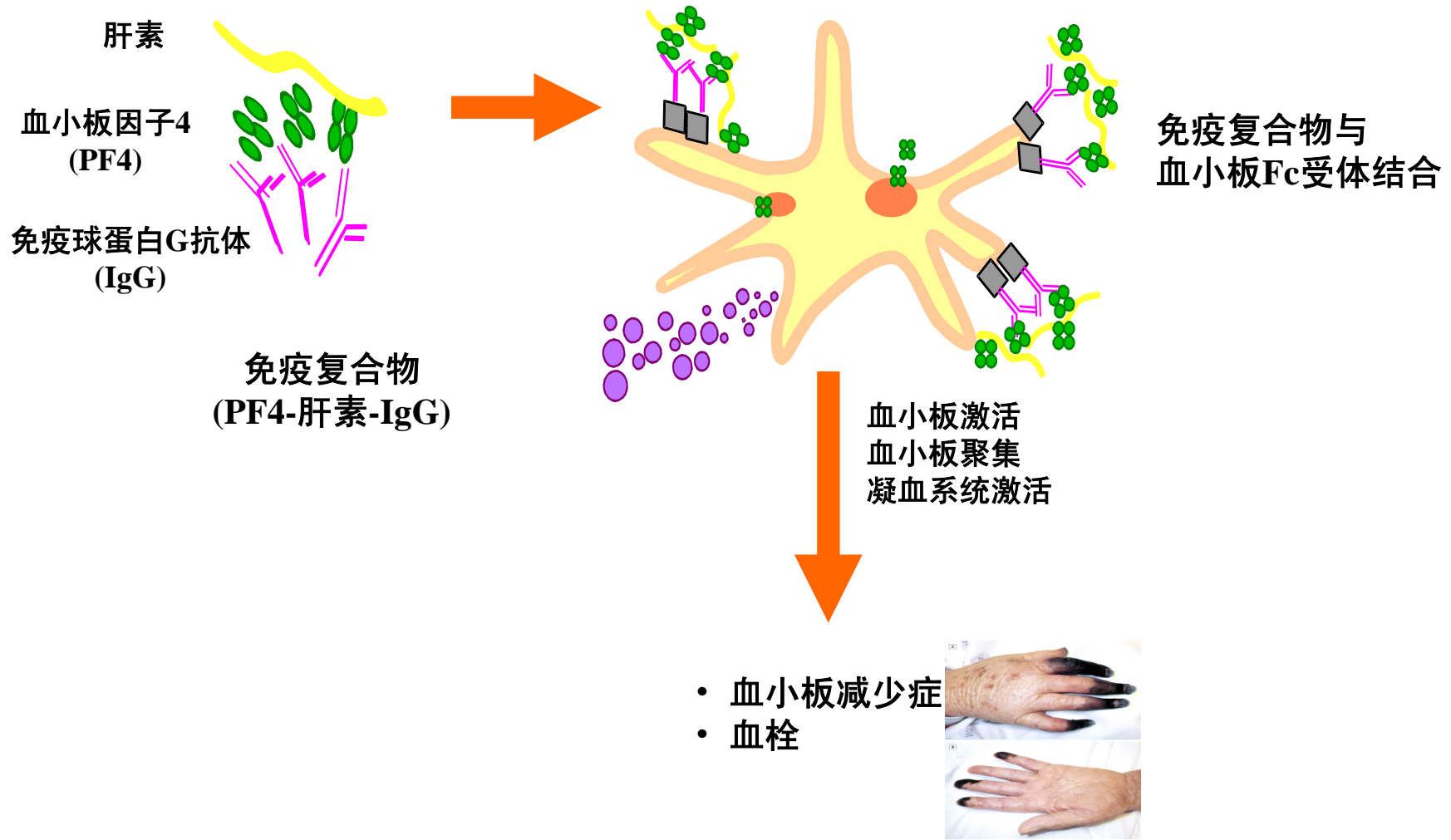
临床应用中的不便

- 需要实验室监控 个体差异大，防止出血
- 半衰期短

主要副作用

- 出血
- 血小板减少
- 骨质疏松

肝素诱导的血小板减少症 (HIT) 的作用机理



低分子肝素

low molecular weight heparin, LMWH

由普通肝素（**unfractionated heparin, UFH**）通过酶解或化学降解所产生的片段。

- 重均分子量小于**8000**；
- 分子量小于**8000** 的组分含量不得低于**60%**；
- 不同方法制得的**LMWH**有不同的末端结构；
- 抗**FXa**效价 $\geq 70\text{IU/mg}$
- 抗**FXa/抗FIIa** ≥ 1.5
- 有钠盐和钙盐

LMWH的分子量和分级分离方法

分级分离方法和确切的制造过程导致不同的分子量分布

	Mw (Da)	分级分离方法
Enoxaparin-钠	3500-5500	β -抽取裂解 - 碱
Nadroparin-钙	3600-5000	脱氨基裂解 - 亚硝酸
Reviparin-钠	4500-5000	脱氨基裂解 - 亚硝酸
Dalteparin-钠	5600-6400	脱氨基裂解 - 亚硝酸
Tinzaparin-钠	5600-7500	β -抽取裂解 - 肝素酶
Certoparin-钠	6000-6700	脱氨基裂解 - 硝酸异戊酯
UFH	5000-30,000	从猪或者牛组织中抽取

低分子肝素的临床应用

- 防治静脉血栓
- 急性冠脉综合征
- 透析时抗凝

依诺肝素钠获批的适应症

- 预防因病而致活动有限患者发生的深度静脉血栓（此适应证虽迟至2001年才在美国获得批准，但这类患者人数估计却高达每年1300万人左右）；

- 预防腹部手术

- 预防髋部置换

- 预防膝置换

- 与阿司匹林

- 与阿司匹林

- 与华法林（w

- 与华法林（w

- 与华法林合用用于无肺栓塞之急性深度静脉血栓的门诊患者。



的深度静脉血栓

Q波心肌梗塞患

人）；

深度静脉血栓的

FDA Approved Indications of LMWHs

Indications	Ardeparin	Dalteparin	Enoxaparin	Tinzaparin
DVT-OPT			X	
Treatment DVT/PE			X	X
Prophylaxis in:				
General surgery		X	X	X
Total hip replacement	X	X	X	
Total knee replacement			X	
UA		X	X	

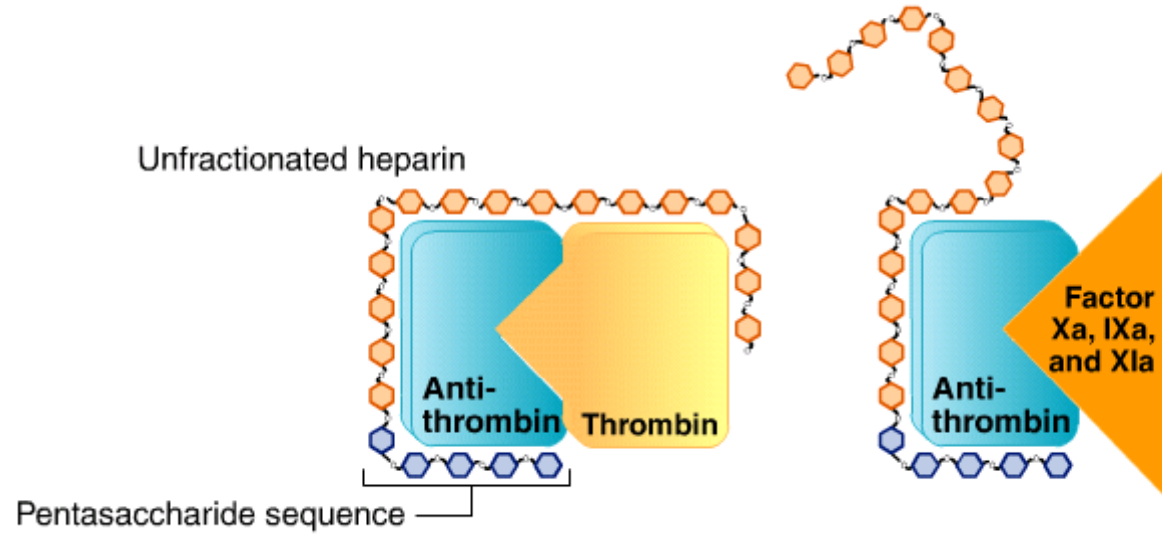
LMWH与肝素相比具有的优势

- 无需实验室检测 病人可以居家使用
按体重给药，抗凝效果可以预测
- 对血小板功能影响小
- 更高的生物利用度（皮下注射）
90% vs 30%
- 更长的血浆半衰期
4~6小时 vs 0.5~1小时

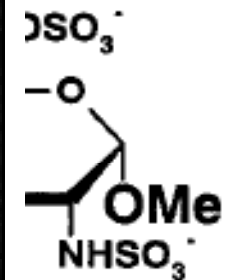
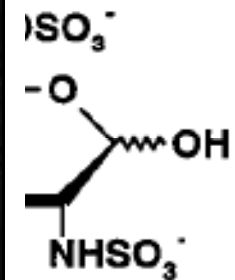
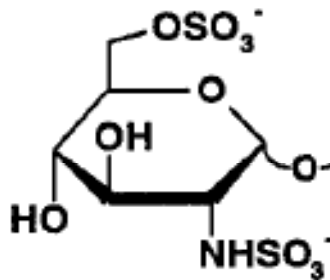
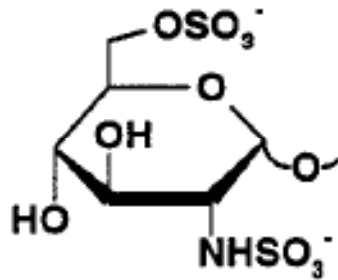
低分子肝素钠的缺点

- 注射给药 SC
- HIT风险
- 无有效拮抗剂

肝素五糖



人工合成了肝素分子特殊的戊糖序列



1983-1984 7

目前, 需要60分

1995年 开始临

2001年 美国FDA批准

Figure 1. The Choay Group: Maurice Petitou (left), Jean Choay (center) and Jean-Claude Lormeau (right) which undertook the development of the pentasaccharide as antithrombotic drug.



方达帕鲁/磺达肝葵钠

Fondaparinux/ Arixtra

- 批准用于**DVT**和**PE**
- 获准的适应症
 - 髋关节置换术后血栓预防
 - 膝关节换术后血栓预防

化学全合成，无动物病毒污染问题



肝素 — 低分子肝素 — 磺达肝癸钠

	普通肝素	低分子肝素	磺达肝癸钠
1. 蛋白、内皮细胞、巨噬细胞	高	低	无
2. <u>生物利用度(SC)</u>	15-30%	90%	100%
3. 激活血小板	强	弱	无
4. 血小板4因子中和	强	弱	无
5. <u>肝素诱导的血小板减少症 (HIT)</u>	1%	0.1%	0%
6. <u>监测抗凝活性</u>	常规	非常规	不需要
7. <u>骨质疏松症</u>	高	低	无
8. 清除方式	网状内皮/肾脏	网状内皮/肾脏	肾脏
9. <u>半衰期 (SC)</u>	2h	3-5h	17h
10. 根据体重调整	需要	需要	不需要
11. <u>鱼精蛋白中和</u>	可以	部分	不可以

Idraparinux 和 Idribiotaparinux

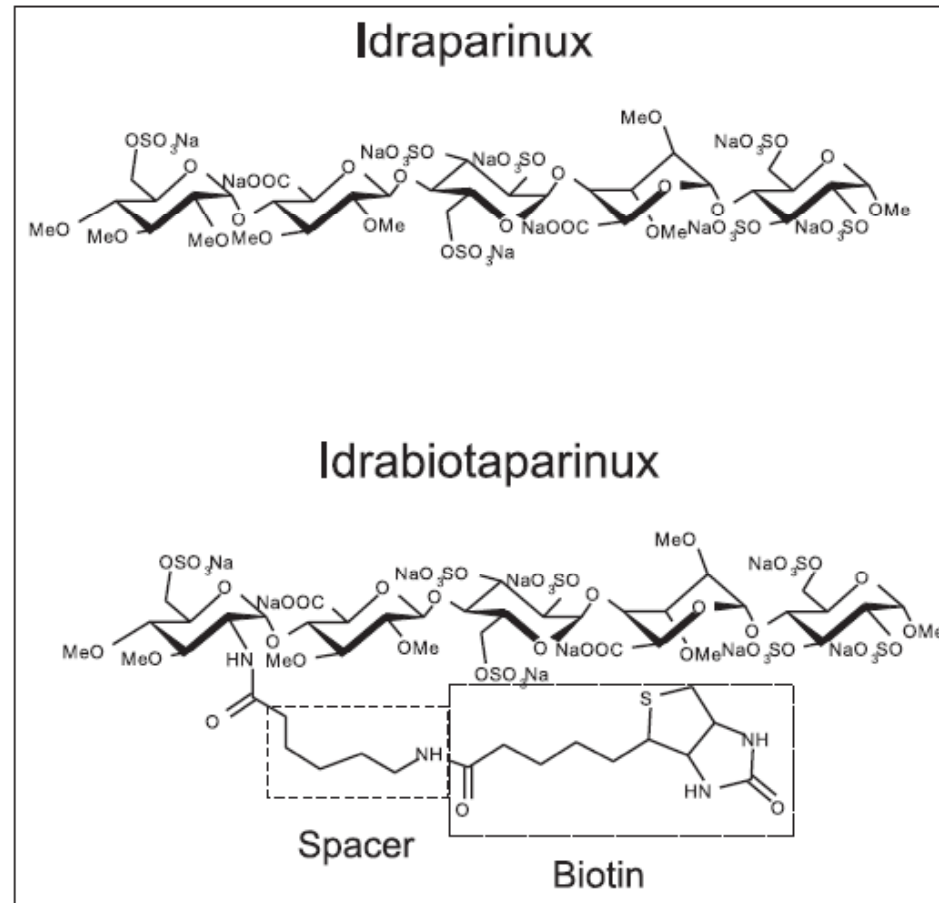
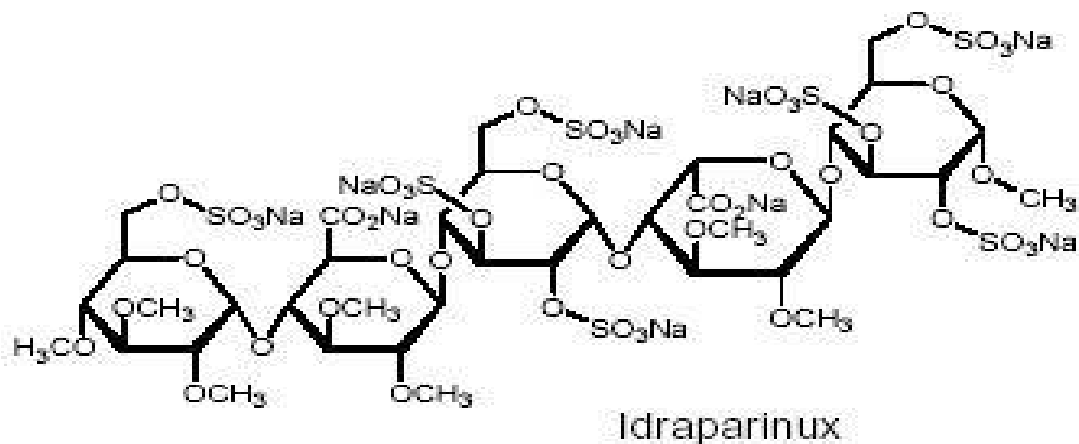


Figure Chemical structure of idraparinux and idribiotaparinux.

艾卓肝素 (idraparinux)



- $T_{1/2}$ 大约130h, 可每周皮下给药1次; 消除半衰期可达60d;
- 无有特异性拮抗药
- III期临床研究表明, 用于长期 预防VTE复发有效, 但会导致严重出血, 已停止床研究。

Idrabiotaparinux SSR12517E

- 艾卓肝素的生物素化衍生物,与艾卓肝素有着相似的药代学和药动学,同样每周只需要皮下注射1次
- **SSR12517E**的抗凝活性可以被生物素蛋白快速中和
- 用于房颤患者血栓形成的临床试验被停止

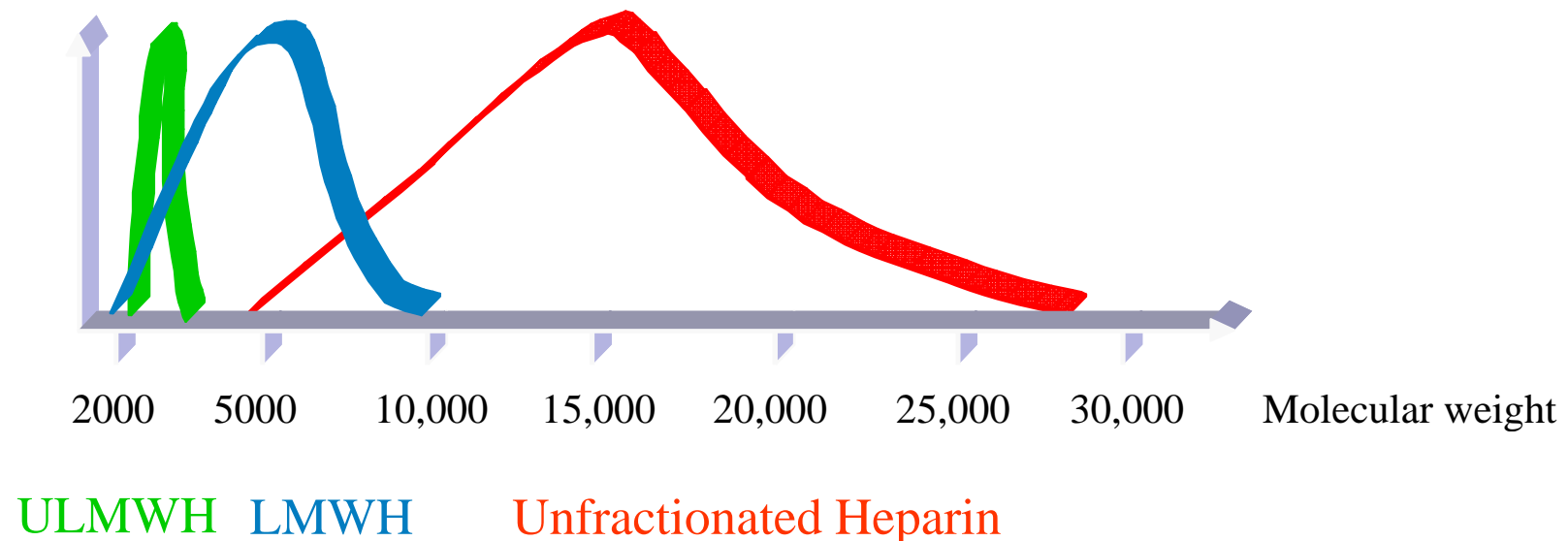
Table Comparison of pharmacological properties of synthetic pentasaccharides.

	Fondaparinux	Idraparinux	Idrabiotaparinux
Target	factor Xa	factor Xa	factor Xa
Route of administration	sc	sc	sc
Therapeutic dose	7.5 (5–10) mg	2.5 mg	3.0 mg
Bioavailability, %	100	100	100
Half-life	17 hours	60 days	60 days
s.c. dosing interval	once daily	once weekly	once weekly
Renal elimination	yes	yes	yes
Antidote	no	no	avidin

在研的肝素类抗凝药物

AVE5026 SEMULOPARIN

- 超低分子肝素 Mw: 2000-3000
- anti-Xa/IIa>30 (enox 3-5) T
- t1/2 16-20 h (enox 4-7h)
- Sc 生物利用度100%
- 在膝关节，髋关节置换术后VTE预防的临床研究中量效关系良好



M118

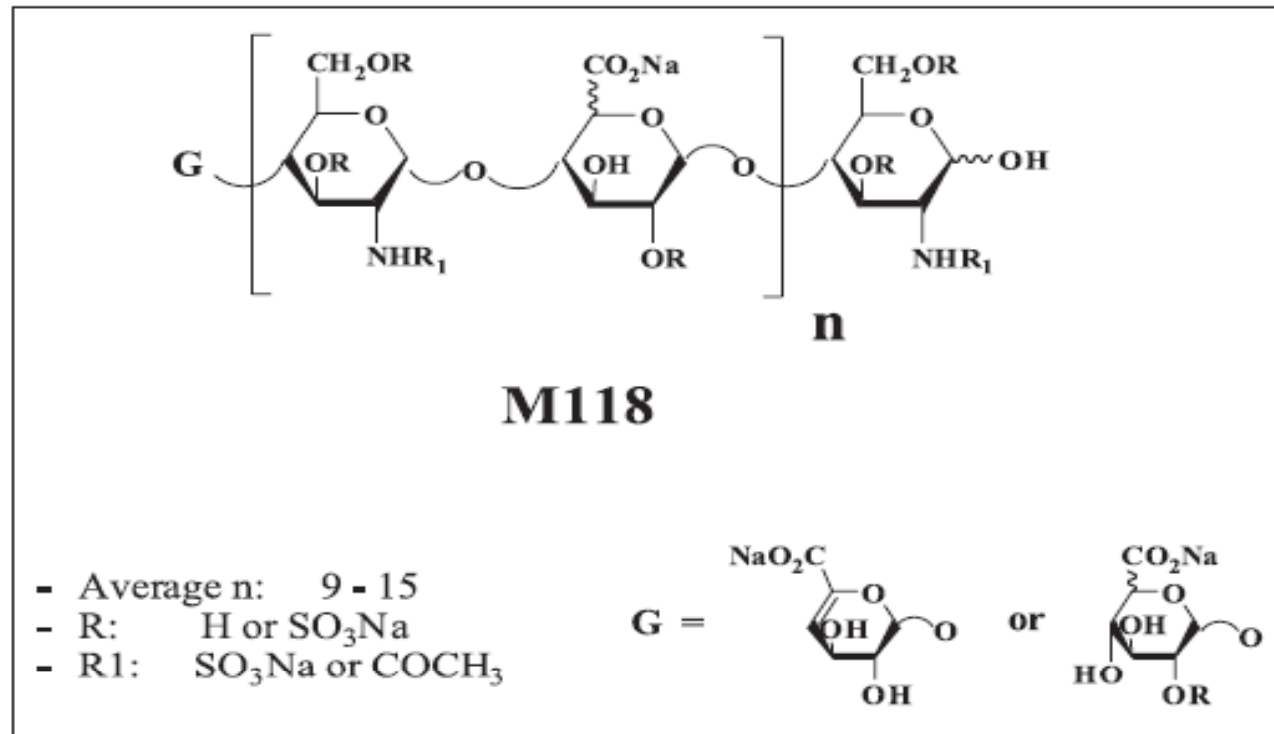
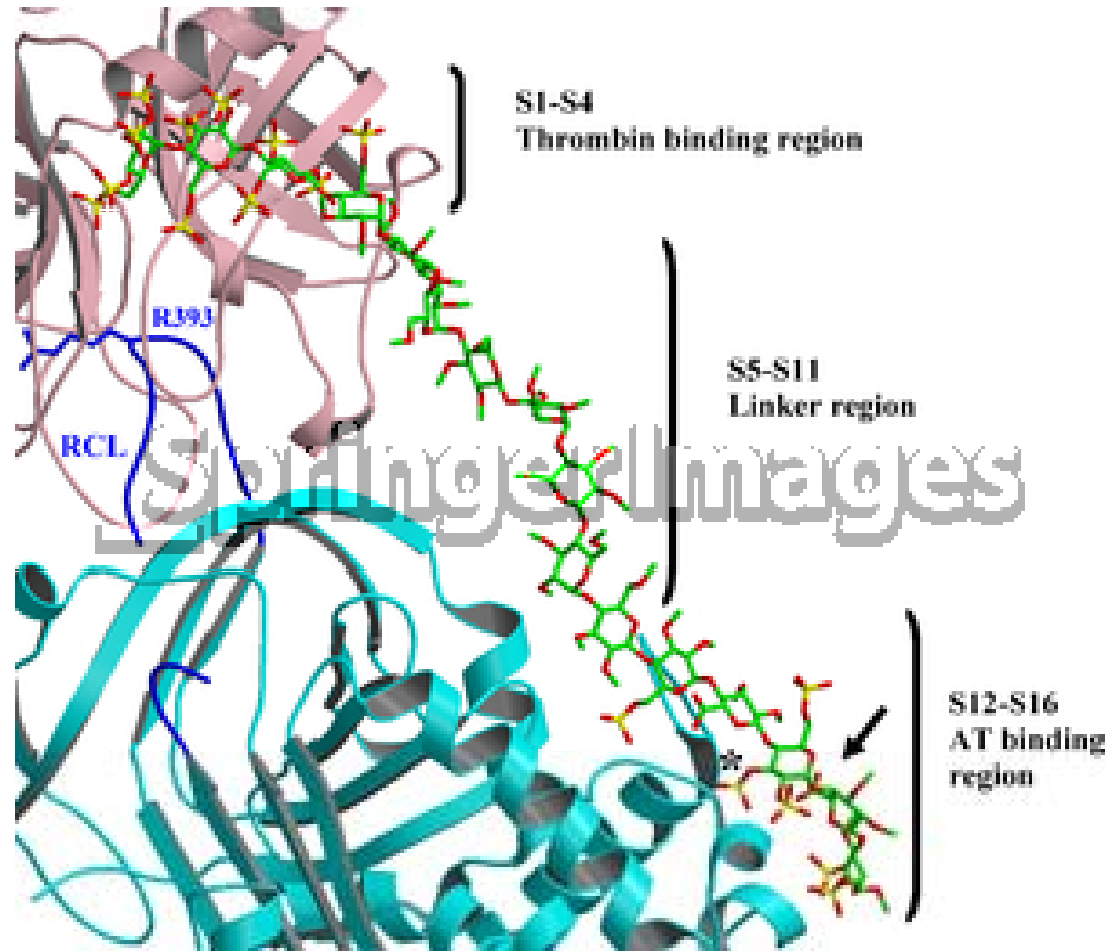


Figure Chemical structure of M118.

M118

- 兼具肝素和LMWH优点
- 药代动力学可预测
- 可并硫酸鱼精蛋白中和
- 宽的适应症： 动脉血栓也适用

合成的肝素十六糖SR123781



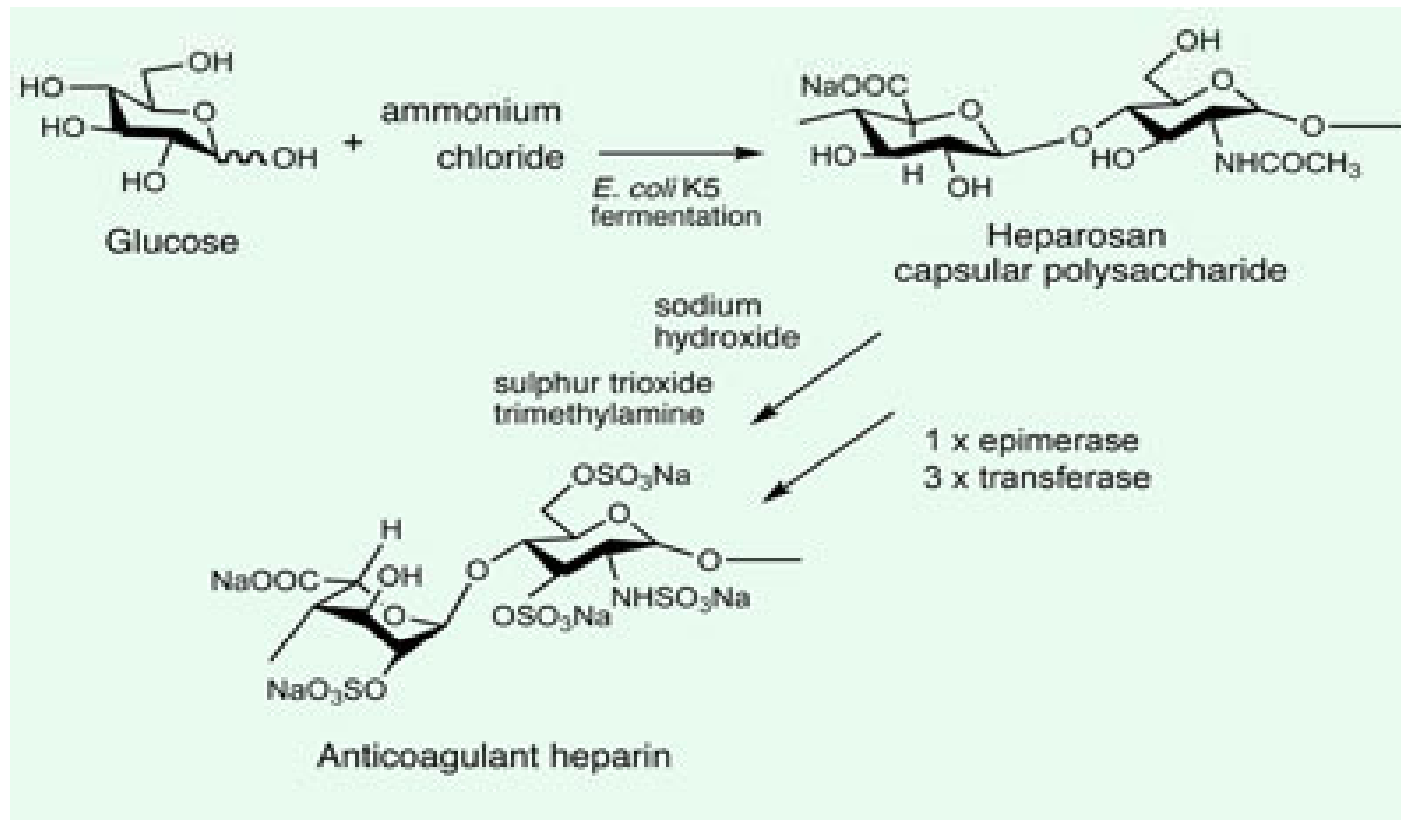
SR123781

- 兼有抗**Fxa**和抗**FIIa**活性
- **II**期临床显示较好疗效和安全性，无血小板减少症

在髋关节置换术病人**VTE** 预防有很好的量效关系和安全性

展望

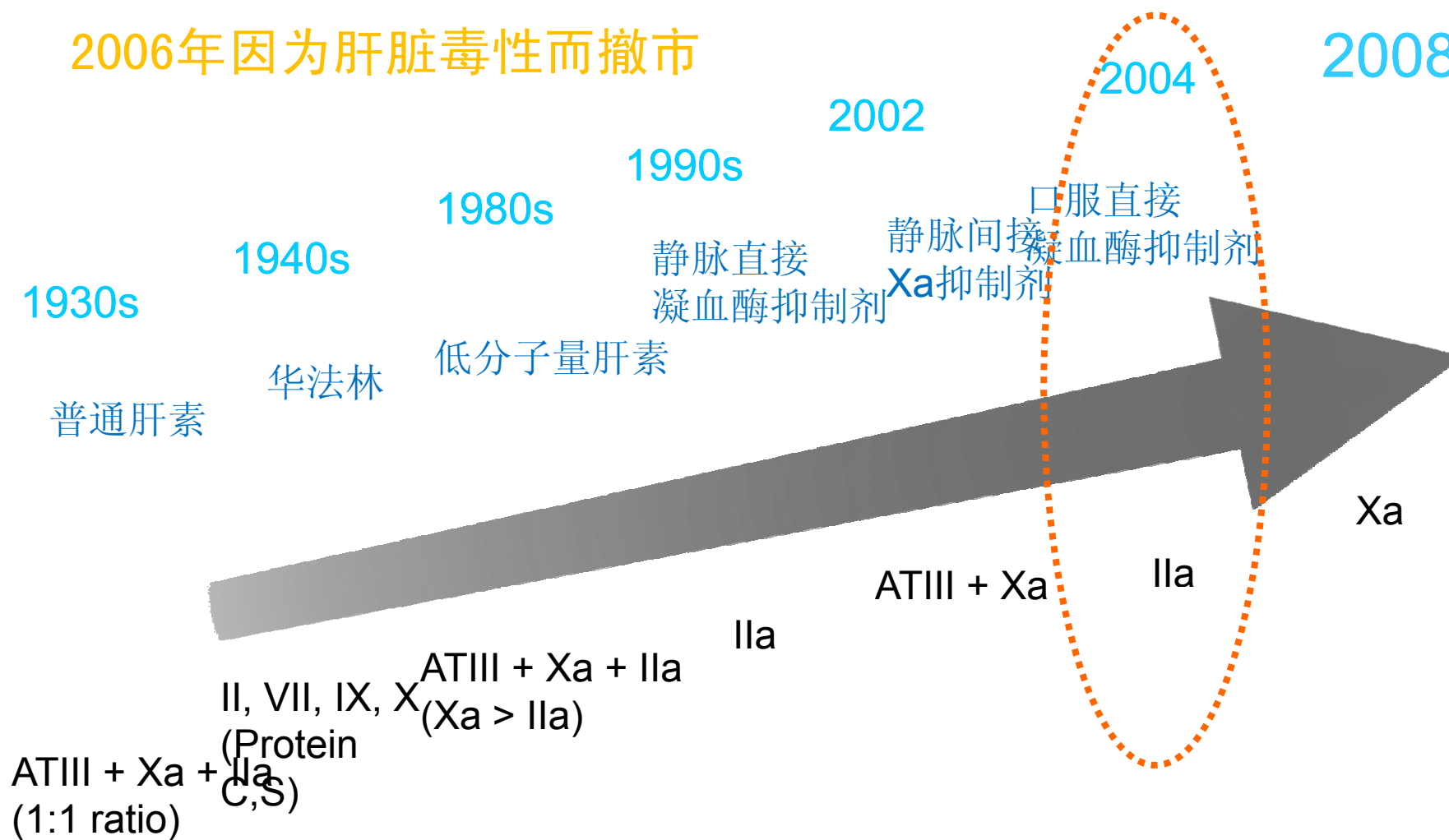
➤ 肝素新来源 化学-酶法生物合成



The chemoenzymatic synthesis of heparin from *E. coli*'s carbohydrate coat

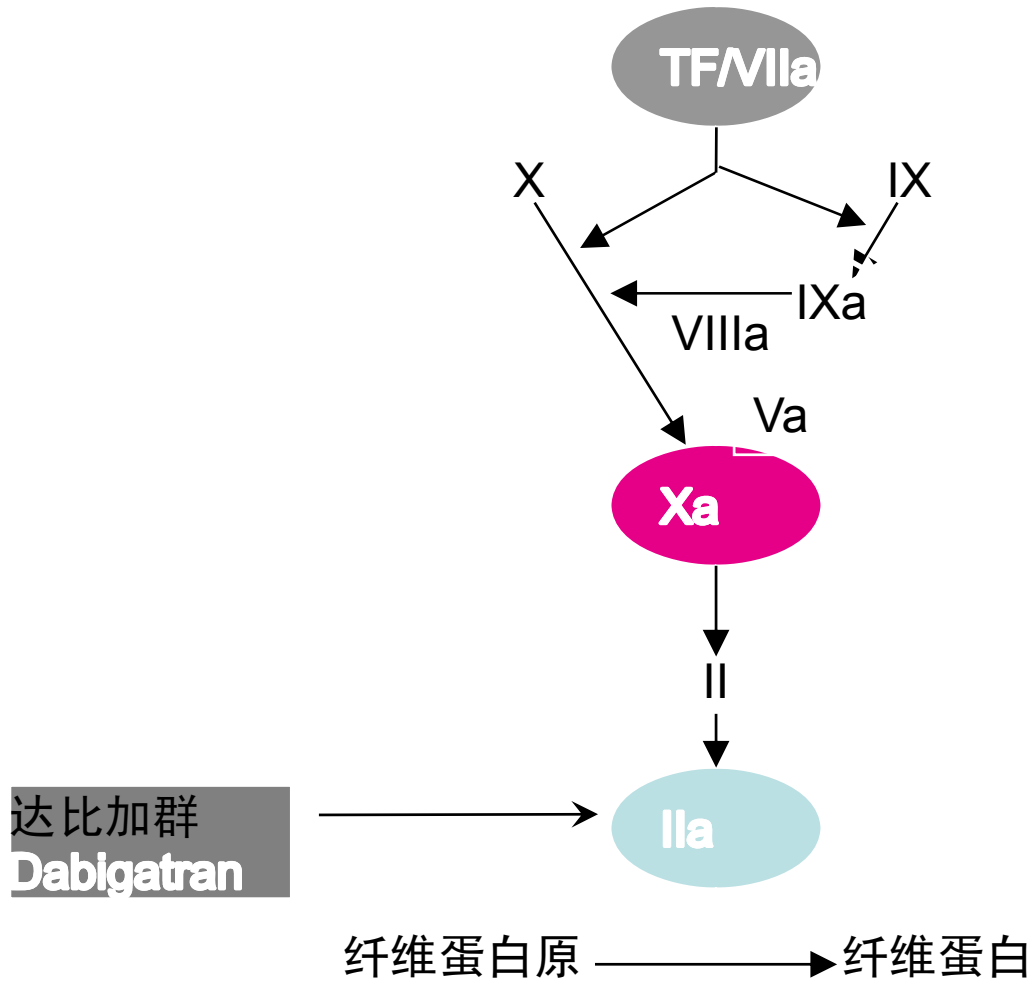
非肝素抗凝药物

2004年希美加群进入临床



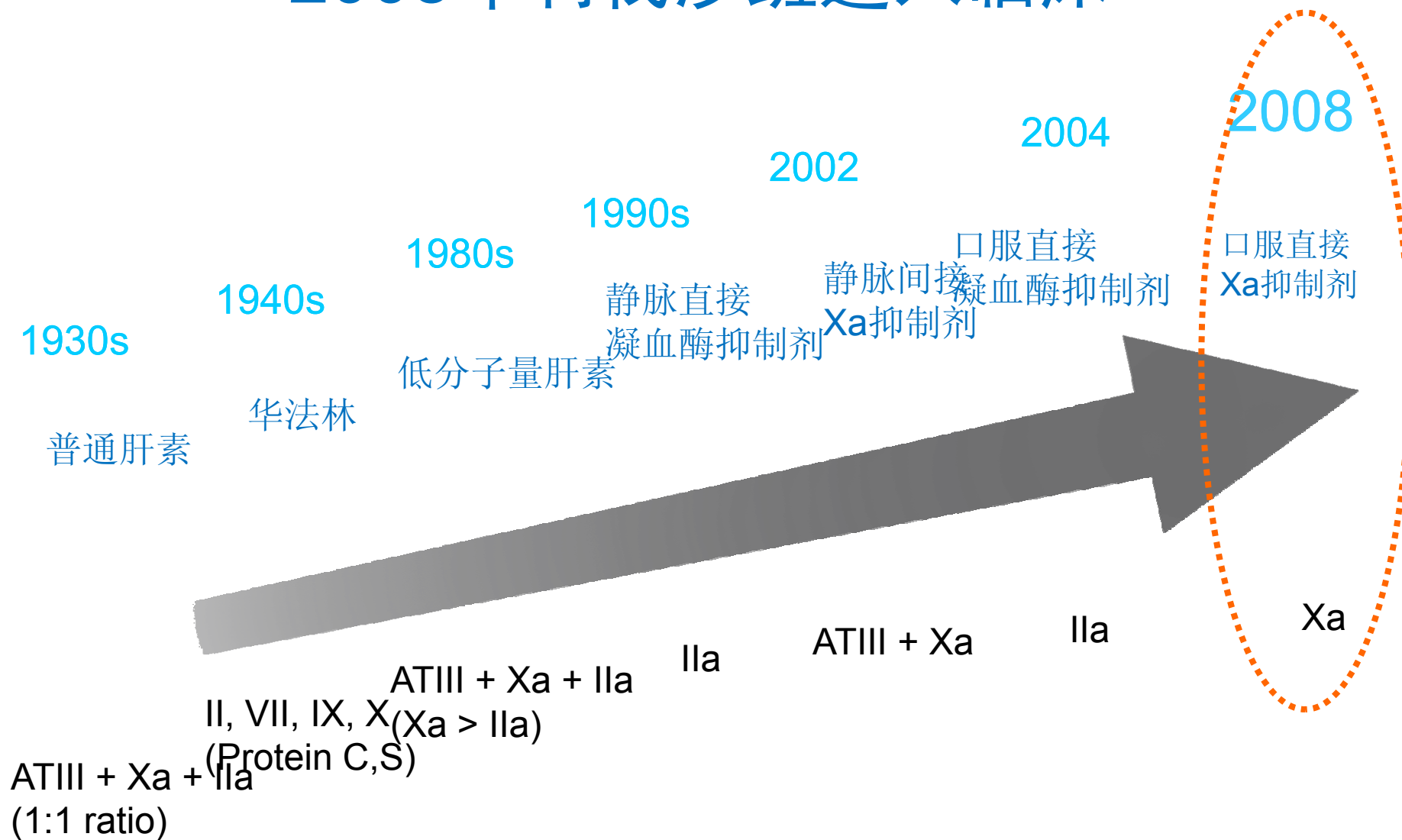
非肝素抗凝药物

2008年达比加群 —— 直接IIa抑制剂



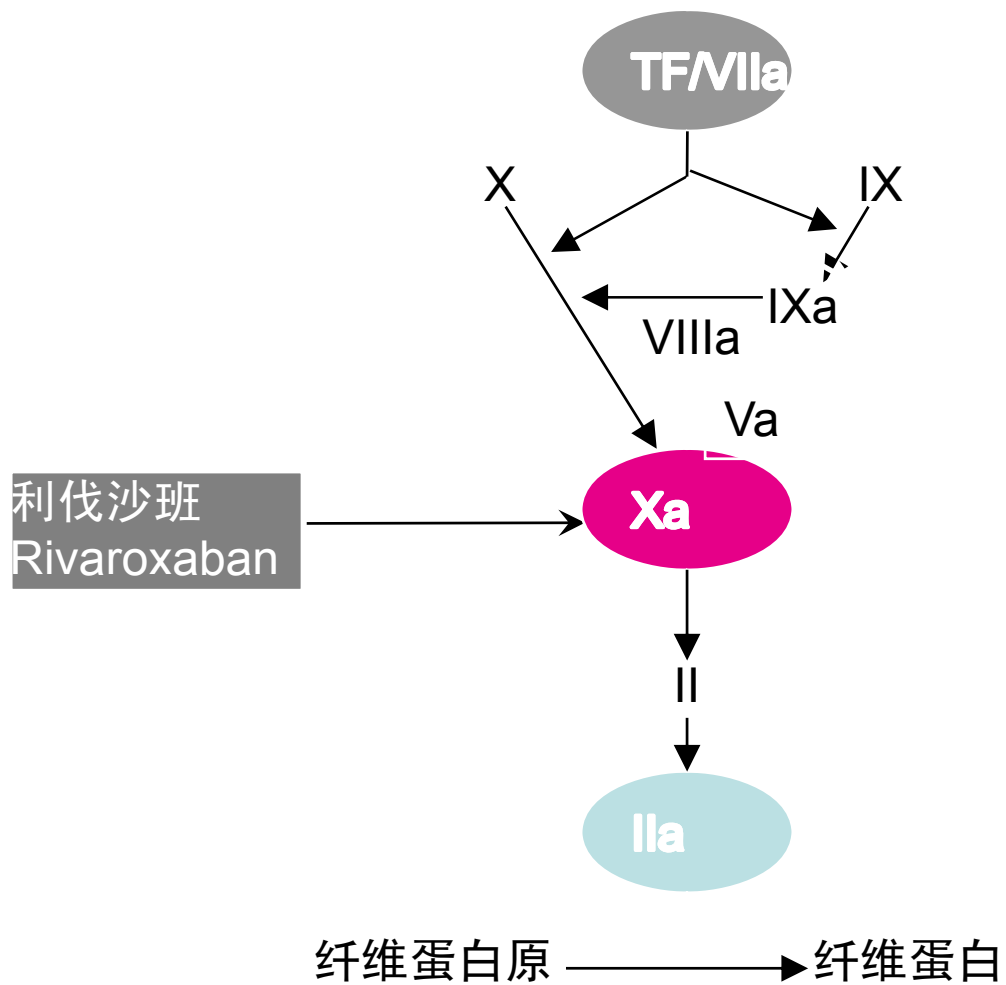
非肝素抗凝药物

2008年利伐沙班进入临床



非肝素抗凝药物

利伐沙班—直接Xa抑制剂

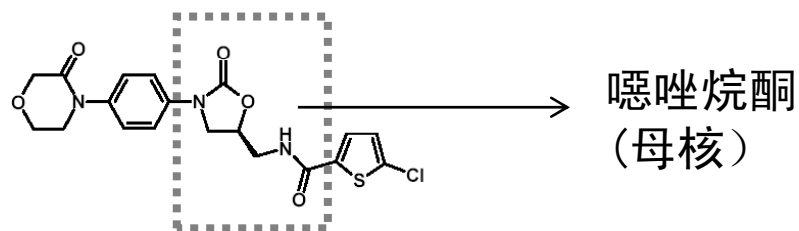
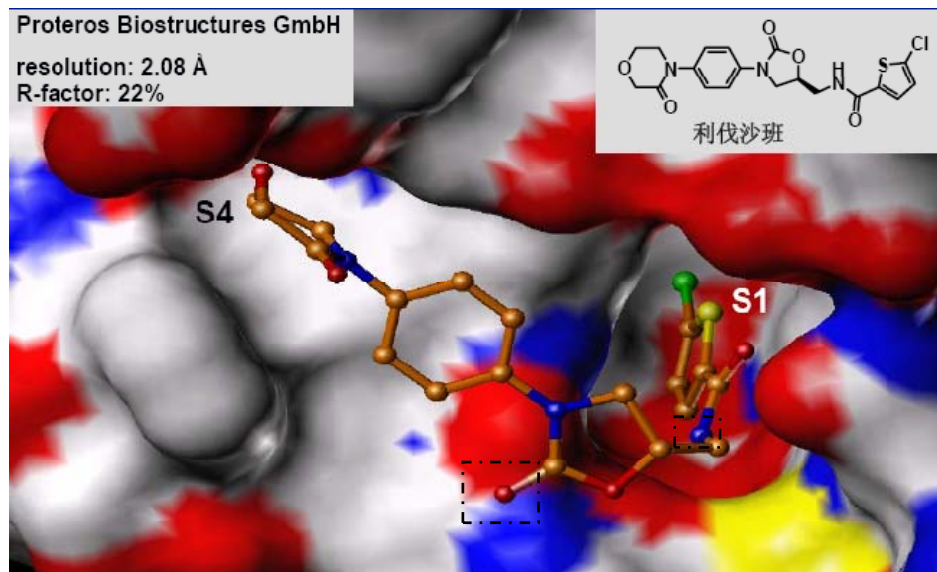


非肝素抗凝药物

利伐沙班： 第一个口服直接Xa因子抑制剂

人Xa因子与利伐沙班的复合物

- 商品名：拜瑞妥（Xarelto®）
通用名：利伐沙班（Rivaroxaban）
- 特异性、竞争性直接抑制Xa因子
以抑制凝血酶生成和血栓形成
- 抑制游离的、纤维蛋白结合的Xa因子以及凝血酶原酶复合物的Xa因子
- 对血小板聚集无直接作用，不会影响止血过程



5-氯-氮-({(5S)-2-氧-3-[4-(3-氧-4-吗啉基)苯基]-1,3-唑烷-5-基}-2-噻吩-羧酰胺

非肝素抗凝药物

利伐沙班具有可预测的药代动力学性质

- 生物利用度高 (10mg, 接近100%)
- 快速起效 (给药后2-4小时血药浓度达峰值)
- 平均终末半衰期 7-11小时 (≥60岁老年人: 11-13小时)
- 与药物之间相互作用小
- 双通道排泄
 - 1/3以原型从肾脏排泄
 - 2/3 以无活性代谢物从肝脏代谢 (利伐沙班为CYP3A4 及P-gp的底物)
 - 多次给药后无蓄积
 - 无主要或活性代谢物
- 不受食物影响
- 无需凝血功能监测

NSAIDs, non-steroid anti-inflammatory drug
Kubitza *et al.* *Eur J Clin Pharmacol* 2005; *Clin Pharmacol Ther*
2005; *Blood* 2006; Weinz *et al.* *ISSX* 2004

拜瑞妥获批的首个适应症

【适应症】

用于择期髋关节或膝关节置换手术成年患者，以预防静脉血栓形成（VTE）。



谢谢！

