

· 药物开发信息 ·

双膦酸盐类药物治疗骨质疏松症研究开发现状

狄惠敏¹, 张青² (1. 江苏常州药业股份有限公司, 江苏 常州 213003; 2. 新疆新特药民族药公司 新疆 乌鲁木齐 830002)

摘要 本文按照双膦酸盐类药物的一般分类方法, 选取几种药物为代表, 综述了近年来用于治疗骨质疏松症的双膦酸盐类药物的研究开发现状。

关键词 双膦酸盐类药物; 骨质疏松症

中图分类号: R977 文献标识码: B 文章编号: 1006-0111(2003)02-0114-02

骨质疏松症是一种全身性骨代谢疾病, 以骨量减少和骨结构破坏为特征, 是老年人尤其是绝经后妇女的常见病和多发病。据统计, 骨质疏松症在世界常见病、多发病中跃居第7位, 已成为人类的一大危害性疾病。该症患者人数超过2亿人, 仅美、西欧、日就有7500万人, 每年的治疗及住院费用达250亿美元。骨质疏松症的治疗已成为各国医药界十分关注的一个重要领域。

双膦酸盐是1960年初Fleisch等将焦磷酸中连接两个磷酸根的氧原子以碳原子置换, 并对该原子的侧链进行种种化学修饰后产生的一类化合物。它对钙和骨骼矿物质具有很强的亲和性, 可抑制羟磷灰石结晶及其总体物质的形成、生长和溶解, 且抑制结晶的吸收比抑制其形成和生长的需要量低, 故小剂量的双膦酸盐即可抑制骨吸收^[1]。作为新型骨吸收抑制剂, 双膦酸盐药物在治疗骨质疏松症、增加骨质量和减少骨折发生率等方面具有显著效果和较高的安全性, 作用与雌激素和降钙素相当, 甚至更好, 已获得越来越多的应用。

至今为止, 双膦酸盐药物已经开发出十几种, 从药效学的角度, 有人将依替膦酸盐(etidronate)和氯甲双膦酸盐(clodronate)归为第1代产品, 帕米膦酸盐(pamidronate)和替鲁膦酸盐(tiludronate)为第2代, 阿仑膦酸盐(alendronate)和利塞膦酸盐(Risedronate)为第3代产品^[2]。现将有关药物分别作一简述。

1 依替膦酸盐

依替膦酸盐是第1代双膦酸盐类药物的代表品种, 由美国Proter&Gamble公司和Monsanto公司开发, 作为骨代谢调节药物于1977年在意大利首先上市。本品为目前研究最多的一个品种。本品和钙制剂同时服用, 既可使骨质增加, 又可降低骨折发生率, 是一种较为理想的骨质疏松症防治药物^[3]。英、法、意大利、比利时、荷兰、新西兰等10多个国家已批准该药用于治疗骨质疏松症, 美国等国正进行扩大适应证的Ⅲ期临床。我国卫生部已于1996年4月批准其原料药及其片剂作为骨质疏松药物进行生产。由华西医科大学药学院研制、成都化学制药厂生产的商品名为“邦得林”, 于1996年8月上市, 现上市品种有片剂和注射剂。该药可减少骨质流失, 提高骨密度, 解除骨痛, 降低骨折及驼背发生率。上海医工院和江苏连云港正大天晴制药公司也合作研制成功该药原料药和片剂, 并于1997年2月获卫生部新药证书和生产批文。据悉, 依替膦酸盐片剂1997年已被列入上海市公费医疗报销范围。

2 氯甲双膦酸盐

由芬兰Leiras及Oy star公司和美国Proter&Gamble公司开发, 于1986年以商品名Bonafos(骨麟)首次上市。至今作为新型强效破骨细胞活性抑制剂已在40多个国家上市, 用于治疗骨质疏松症的临床研究也已超过10年。本品理化性质与依替膦酸盐类似, 但活性更强。其潜在的抑制破骨细胞活性作用较依替膦酸二钠高10倍。而对骨矿

化作用即使长期服用也几无影响,并且耐受性好。骨磷能有效地降低骨流失率、防止骨钙丢失,提高骨密度,对破骨细胞活性有强效的抑制作用。骨磷不仅可以作为骨质疏松的治疗用药,也可以作为预防用药。连续口服 1 年后,可防止早期绝经后骨质丢失。

3 帕米膦酸盐

由瑞士 Ciba-Geigy 公司开发,于 1989 年在英国上市,商品名为 Aredia,美国 FDA 于 1991 年批准其用于治疗由恶性肿瘤并发的中到重度高钙血症。本品抑制骨吸收作用比氯甲双膦酸盐强 10 倍,比依替膦酸盐强 100 倍。其剂型主要为口服制剂(150mg/片)和静滴输注液。我国于 1996 年 6 月批准其原料药及注射液、粉针剂(15mg/瓶)的生产。临床用于恶性肿瘤病并发的高钙血症和溶骨性癌转移引起的骨痛,持发性骨质疏松^[4]。副作用为静注时,少数病人有短暂发热、注射部位的血栓性静脉炎,少数病人可出现轻度恶心、呕吐、腹痛、腹泻等副反应。

4 替鲁膦酸盐

由法国 Sterlingwinthrop 公司与 ElfSanofi 公司共同研制开发,1995 年丹麦上市,1996 年在瑞士上市。商品名为 Skelid。主治变形性关节炎,治疗骨更新率高的绝经妇女的骨质疏松症,防治骨质疏松症的研究正在进行。副作用主要为胃肠道反应,发生率与剂量相关。高剂量滴注时有肾毒性,限制了其对恶性高钙血症的应用。

5 阿仑膦酸盐

由意大利 IstitutoGentili 公司开发,本品已转让美国 Merck 公司,于 1993 年在意大利上市,商品名 Fosamax。这是第 1 个首次上市适应证为治疗骨质疏松症的双膦酸盐类药物。本品降血钙作用强,止痛效果明显,在减少骨痛方面有较快的反应,治疗变形性关节炎也有良好效果。本品无明显副作用,与同类已上市品种比较,对肾的不良影响以及对骨矿化的干扰作用最轻,一般无胃肠道及发热等副反应,服用较高剂量时(20~40mg·d⁻¹),少数患者可出现恶心、消化不良和腹痛等胃肠道反应^[5]。我国重庆医药工业研究所和石家庄康平医药高科技研究所已开发研制成功,于 1996 年 1 季度分别获卫生部二类

新药证书,河北制药集团公司和海南曼克星制药厂已投入批量生产,制剂有片剂和胶囊。

6 利塞膦酸盐

由美国 P&G 公司和 Norwich Eaton Pharm. Inct 公司开发,商品名为 Actonel,1998 年 12 月同时在美国和欧洲上市。本品抗骨质再吸收作用是依替膦酸钠的 1 000 倍,即使用到最小需要量(保持抗再吸收活性剂量)3 000 倍的剂量,也不会抑制骨的矿化作用。主要剂型有片剂、针剂、口服液和复方制剂。

除以上介绍的药物外,正在开发中的双膦酸盐药物还有奈司膦酸钠(nesidronate)、吡利膦酸钠(piridronate)、布替膦酸钠(butedronate)等^[6]。

近十年来,治疗骨质疏松的药物发展迅速,特别是双膦酸盐的药物发展更快,为骨质疏松症的防治,降低骨折发生率,提高老年人生活质量提供了一系列安全有效的药物。预计 2002 年该药的世界销售额将达到 2.3 亿美元^[7]。虽然目前双膦酸盐药物在我国尚处在临床应用的初始阶段,但近几年我国科研机构和医药企业联合研制双膦酸盐药物,取得了突飞猛进得进展,国外的一些大公司也纷纷取得一些双膦酸盐药物在中国的药品行政保护权,可以预见,今后我国的双膦酸盐药物市场将不断扩大,竞争将日趋激烈。

参考文献:

- [1] Sahni M, Guenther HL, Fleisch H. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts[J]. J clin Invest, 1993, 91(5):2004.
- [2] 叶文润,邓杰,乐嘉康. 二膦酸盐药物的研究进展及临床应用[J]. 中国药房, 1996, 7(3):135.
- [3] Patel S, Lyons A R, Hosking D J. Drugs used in the treatment of metabolic bone disease. Clinical pharmacology and therapeutic use [J]. Drugs, 1993, 46(4):594.
- [4] 江一帆. 世界最新药物手册[M]. 北京:中国医药科技出版社, 1994, 683~686.
- [5] 张云,任文华,罗亚东. 阿仑膦酸钠的一般药理研究[J]. 中国现代应用药学, 1998, 15(3):1.
- [6] 李明. 治疗骨质疏松症新药[J]. 国外医药·合成药、生化药、制剂分册, 1996, 17(6):344.
- [7] 徐铮奎. 骨质疏松症治疗药开发新动向[J]. 中国制药信息, 1999, 15(6):31.

收稿日期:2002-07-25