

# TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 57. 707-719. 2013.

## Véralvadásra ható szerek II.\*

Rácz Ákos, Béni Szabolcs

### K-vitamin antagonisták

A véralvadásgátlóknak mind a terápiás alkalmazás, mind az ahhoz kapcsolódó gyógyszerbiztonsági problémák szempontjából kiemelt fontosságú csoportját alkotják a K-vitamin antagonisták.

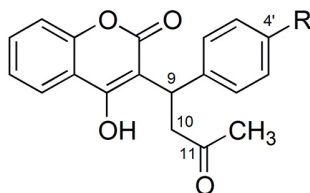
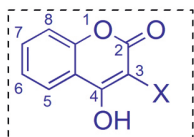
#### Történet

A pillangósvirágúak közé tartozó orvosi somkóró (*Melilotus officinalis*) több esetben okozott legelő állatoknál halálos belső vérzéseket. Ennek oka a növény dikumarol [3,3'-metilén-bisz-(4-hidroxikumarin)] tartalma, amely vegyületet Karl Link és munkatársai (Campbell, Duxbury and Poller) 1940-ben állították elő tiszta, kristályos formában [1]. A belőle kifejlesztett warfarint 1948-ban rágcsálóirtóként vezették be, máig is a legelterjedtebben használják erre a célra, mivel a megmérgezett rágcsálók a hatás lassú beállása

*A véralvadás-gátlók a gyógyszerek egyik legelterjedtebben használt csoportját alkotják. Az egyéb keringési betegségekhez társuló véralvadási rendellenességek az életminőséget jelentősen befolyásolják, potenciális életveszélyt jelentenek, és komoly népegészségügyi tényezőként kell számolni velük. A Gyógyszerészet előző számában megjelent közlemény folytatásaként a trombózis-ellenes szerek közül a K-vitamin antagonistáknak és a tetrahidro-piridin szerkezetű trombotocita aggregáció gátlóknak a gyógyszerészi kémiáját tárgyaljuk részletebben: a rövid történeti bevezetőt követi a vegyületek szerkezetének ismertetése, fizikai-kémiai, kémiai és spektroszkópiás jellemzésük. A továbbiakban a szintézisüket, a hatásmechanizmusukat, az analitikájukat, valamint az alkalmazásaikat és a mellékhatásaikat ismertetjük. A fentiekén kívül röviden kitérünk az egyéb véralvadási ill. vérelmező aggregációt gátló szerekre, és a fibrinolitikumokra is. A közleményt a vérzéscsillapítók tárgyalása zárja.*

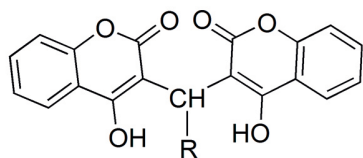
\* I. rész: Gyógyszerészet 57, 591-601 (2013)

### I) Kumarin-származékok



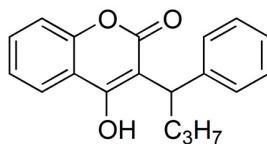
warfarin R = H

acenokumarol R = NO<sub>2</sub>

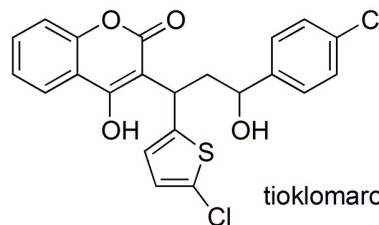


dikumarol R = H

etil-biszkumacetát R = COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

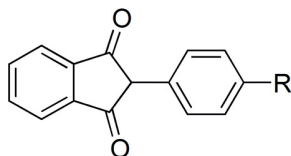
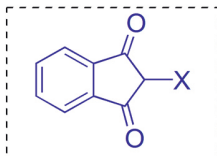


fenprokumon

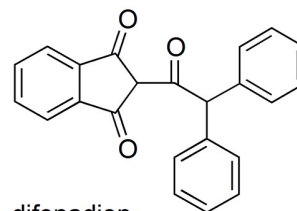


tioklomarol

### II) Indán-dion-származékok

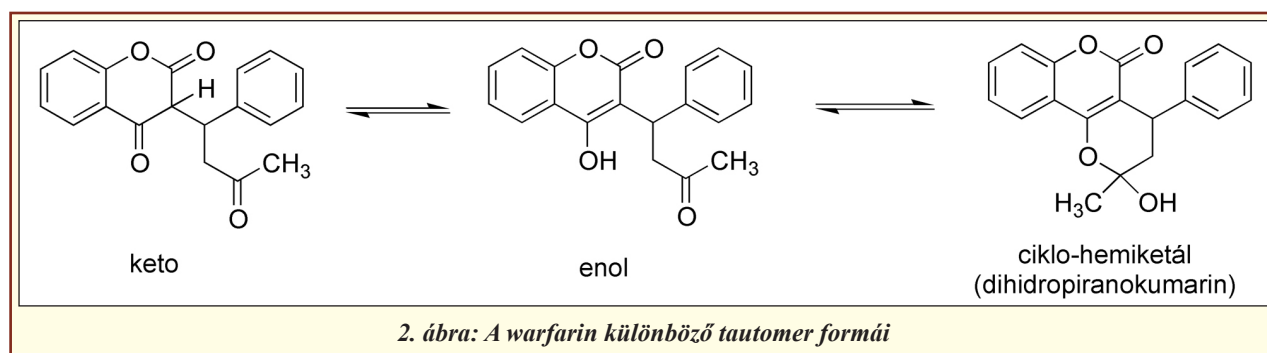


R:  
H fenindion  
Cl klorindion  
F fluidion  
OCH<sub>3</sub> anizindion



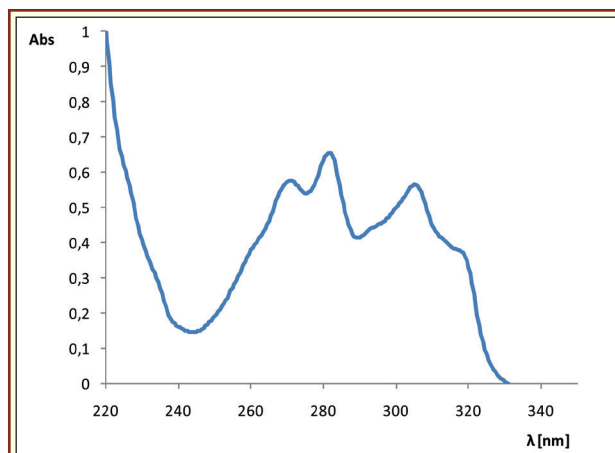
difenadion

1. ábra: Néhány fontosabb K-vitamin antagonistista gyógyszerhatóanyag



miatt, a méregtől távol pusztulnak el, így a többi rágcsáló nem fog gyanút. A warfarin azon ritka esete a gyógyszerhatóanyagoknak, amelyet előzetesen gyökeresen ellentétes célú felhasználás után, kémiai módosítás nélkül, közvetlenül vettek át a terápiába, az irtószerként való felhasználáshoz képest mindössze 6 év eltéréssel, 1954-ben. Sikerességét bizonyítja, hogy 1955-ben már az USA akkori elnökének, *Eisenhowernek* a szívinfarktusa után ezt alkalmazták prevencióként. Alapvetően a további származékok (a későbbi indándion-vegyületeket is beleértve) nem hoztak semmilyen jelentős áttörést sem a hatékonyság, sem a szelektivitás, sem a biztonságosság terén, világszerte a legszélesebb körben ma használt K-vitamin antagonistá (egyben a legelterjedtebb krónikusan alkalmazott orális antikoaguláns), minden hátrányos tulajdonsága ellenére, a warfarin (ill. magyarországi viszonylatban nitro-származéka, az acenokumarol).

*Szerkezet, térszerkezet, szerkezet-hatás összefüggések*  
A K-vitamin antagonisták szerkezetileg két csoportba sorolhatók (**1. ábra**) [2, 3]. Az első – és elterjedtebb – csoportjuk a kumarin-származékok, amelyek a növényekben előforduló 4-hidroxi-kumarin (4-hidroxi-2H-kromén-2-on) alapszerkezet 3-szubsztituált származékai. Második csoportjukat az indán-1,3-dion 2-szubsztituált származékai alkotják, ezek terápiás jelentősége csekélyebb, Magyarországon nincsenek forga-



**3. ábra: A warfarin UV spektruma**  
(koncentráció: 1,6 mg/100 ml metanol)

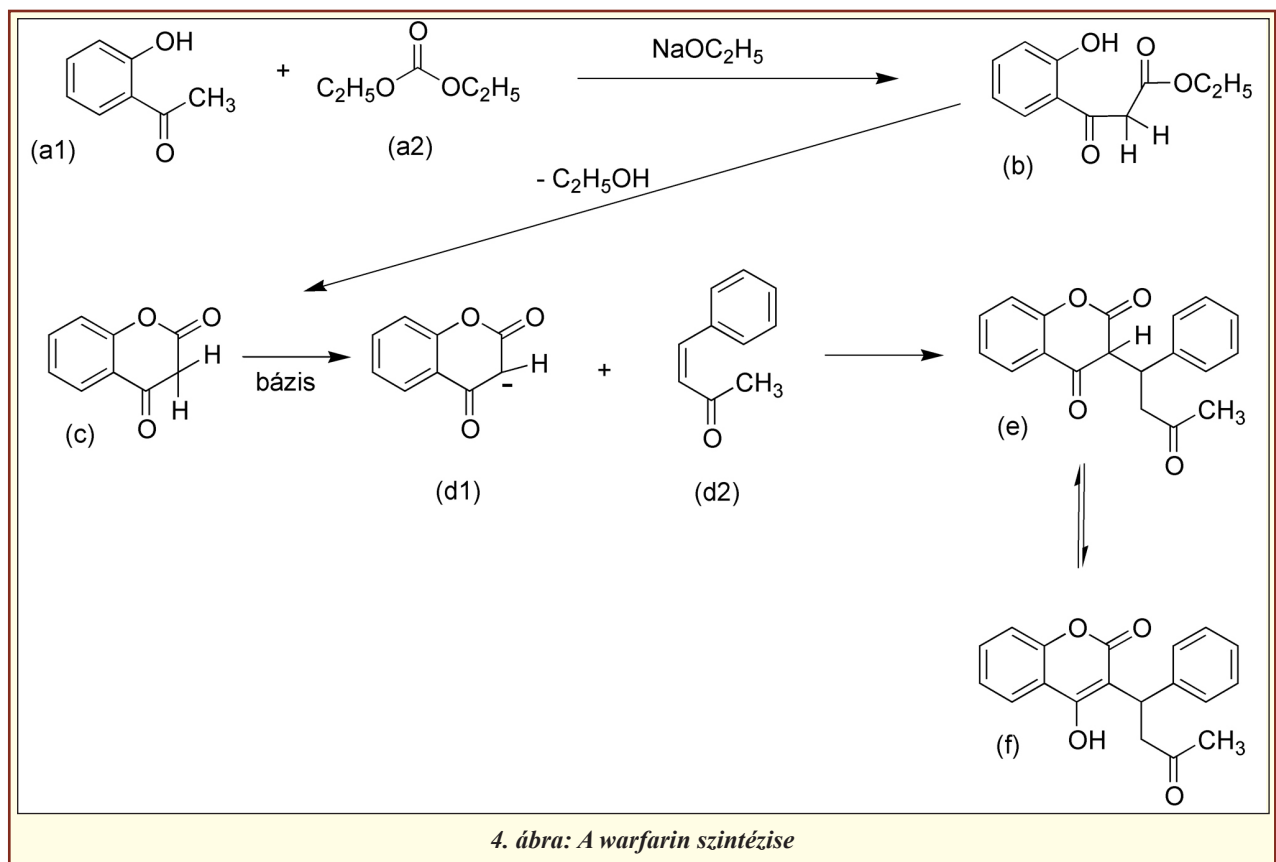
lomban. A kumarinszármazékok többsége királis, a warfarin esetében az S-enantiomer 3-5-ször hatékonyabb, mint az R-forma, a metabolizmusuk is eltérő (ld. ott) [3, 4], ennek ellenére a racemát van forgalomban. A hatás elengedhetetlen feltétele a 4-es helyzetű szabad enolos hidroxilcsoport és a 3-as helyzetben nagy térkitöltésű, aromás gyűrűt tartalmazó szubsztituens jelenléte.

#### *Fizikai-kémiai tulajdonságok és reaktivitás*

A kumarinszármazékok fehér, vagy csaknem fehér, szilárd anyagok. Az acenokumarol acetonban jól oldódik, etanolban kevésbé oldható fel, vízben gyakorlatilag oldhatatlan [5, 6]. A warfarin a Ph.Hg. VIII-ban nátrium-sóként, ill. ennek izopropanollal alkotott klatrát-komplexeként hivatalos, ebben a só formában vízben és etanolban nagyon jól oldódik, acetonban is jól oldható [7]. Vizes oldatának kémhatása enyhén lúgos. A kumarinok mindegyike savas karakterű, a 4-es helyzetű enolcsoport miatt, amelynek a  $pK_a$  értéke 5 körüli [8]. Az indándion-származékok a 2-es helyzetű lazított proton miatt C-H savak,  $pK_a \sim 4$  körüli savi erősséggel. Az acenokumarol és a warfarin lipofil vegyületek,  $\log P$  értékük 3 körüli [8]. A kumarinok mint enolok, oxidációra érzékenyek, és a kiterjedt delokalizált elektronrendszer miatt fényérzékenyek is. Fontos még megemlíteni a tautomerizációra való hajlamot is, amely fennáll egyrészt a 4-OH csoport esetében, másrészt a 11-keto származékoknál (warfarin, acenokumarol) egy gyűrű-lánc tautóméria is felléphet, ciklo-hemiketál kialakulását eredményezve (**2. ábra**) [9].

#### *Spektrális tulajdonságok*

A kumarinok hidroxikroménon gyűrűje igen jó kromofór [7, 10], a warfarin nátrium sójának 310 nm-nél van elnyelési maximuma (**3. ábra**), 365-ös fajlagos abszorbanciával, a Ph.Hg. VIII. 308 nm-en méreti az abszorbanciát, ami a tartalmi meghatározásának az alapja. Az acenokumarol UV spektruma metanolos oldatban 282 ill. 305 nm-nél mutat elnyelési maximumokat, 637-es ill. 510-es fajlagos abszorbanciával. E vegyület esetében az abszorbanciához jelentősen hozzájárul az izolált fenil gyűrű p-nitro szubsztitúciója is. Lúgosítás hatására a két maximum összeolvad egy



300 nm-es maximummá. A kumarinok jelentős fluoreszcenciát mutatnak, ami ciklodextrinek jelenlétében felerősödik [11, 12]. Gyakorlati szempontból igen fontos, hogy a warfarin esetében a szérumban való kötődés is megnöveli a fluoreszcenciát, ami lehetővé teszi, hogy ennek alapján mérjék a kötődés mértékét [13].

#### Szintézis

A warfarin szintézisének (4. ábra) első lépése az o-hidroxi-acetofenon (a1) és dietil-karbonát (a2) Claisen-kondenzációs reakciója, amit a keletkezett etilészter termék (b) intramolekuláris laktonképzése (átészterezés) követ. A (c) vegyület a 4-hidroxi-kumarin tautomerje, amely bázissal deprotonálható, és a keletkezett karbanion (d1) metil-sztiril ketonnal (d2) Michael-addíciós reakcióba vihető [14], amelynek (e) terméke a warfarin (f) tautomerje.

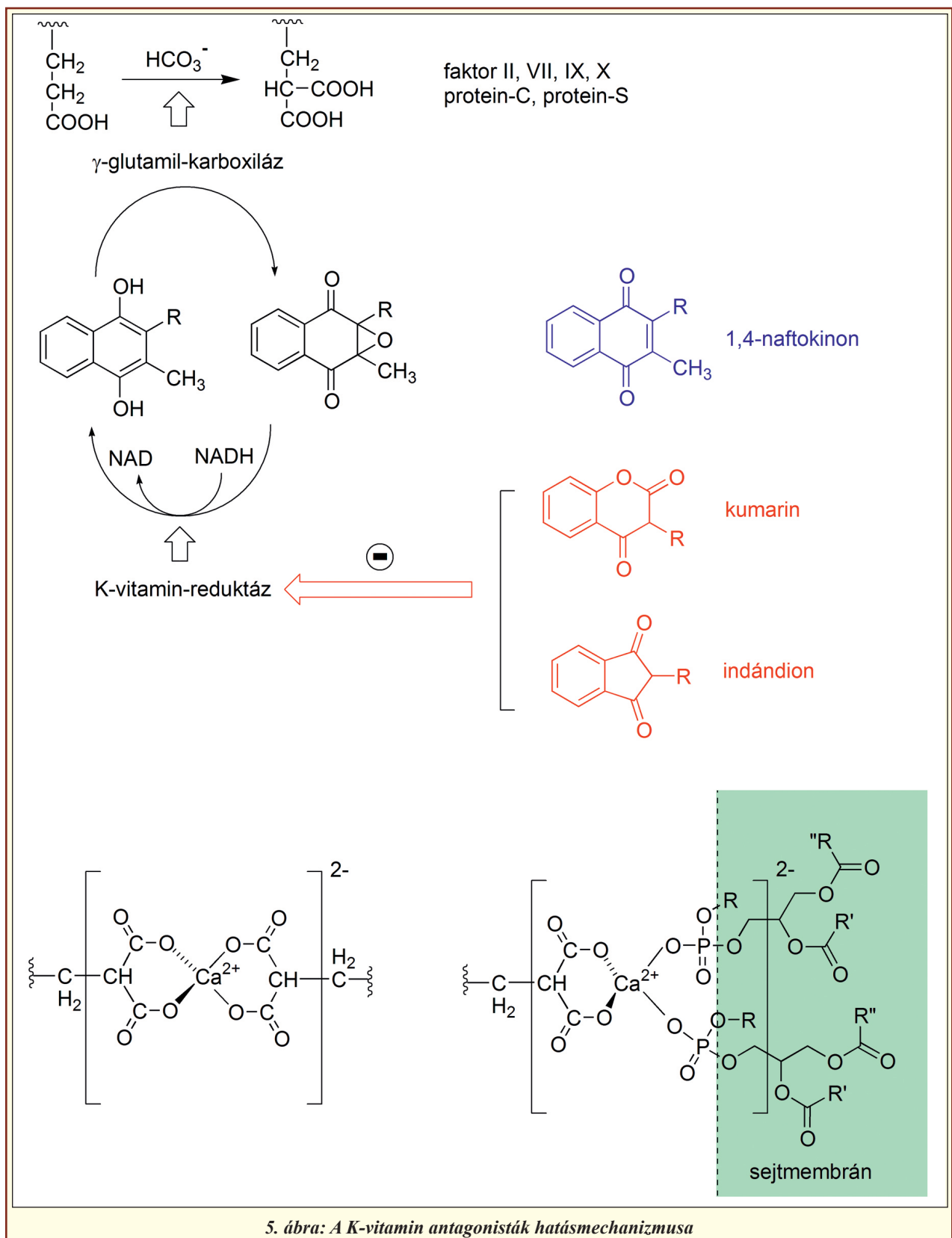
#### Hatásmechanizmus

A K-vitamin antagonisták mindkét csoportjának azonos a hatásmechanizmusa, megakadályozzák a K-vitamin redukált formájába való visszalakulását, amely a  $\gamma$ -glutamil-karboxiláz reakcióhoz, az alvadási fehérjék glutaminsav oldalláncaira jellemző geminális dikarboxilát szerkezeti elemek kialakulásához nélkülözhetetlen [3]. E reakció során a karboxilcsoport hidrogén-karbonáttól történő beépülésében a K-vitamin, mint koenzim vesz részt, miközben K-vitamin-epoxidá alakul. Az epoxid származékot a K-vitamin redukált

alakítja vissza az aktív formává, a kumarinok és indándionok, a K-vitamin-alapváz 1,4-naftokinon szerkezetével mutatott hasonlóságuk révén, ezt az enzimet gátolják. A geminális karboxilát csoportok a II, VII, IX és X faktorok esetében alapvetőek a kalcium-ionokkal való kelátkomplex-képzésben, ami ezen fehérjék egymással, ill. a sejtmembrán-foszfolipidek negatív töltésű foszfátészter fejcsoportjaival való kölcsönhatásokért felelős. Ugyanez igaz az antikoaguláns protein-C és protein-S esetében is, ami egyes esetekben paradox módon, lokális véralvadás-fokozódáshoz vezethet (ld. alkalmazás, mellékhatások). Fontos megemlíteni, hogy a csontképződésben, csontfejlődésben részt vevő fehérjékben (pl. oszteocalcin) is alapvetőek a kalciumion-kötő geminális dikarboxilát oldalláncok, ennek következtében a kumarin-származékok szedése terhességben ellenjavallott, mivel a placentán átjutnak, és nagyon súlyos magzati végtag-, gerinc-, ill. koponyafejlődési rendellenességeket okoznak [3].

#### Metabolizmus

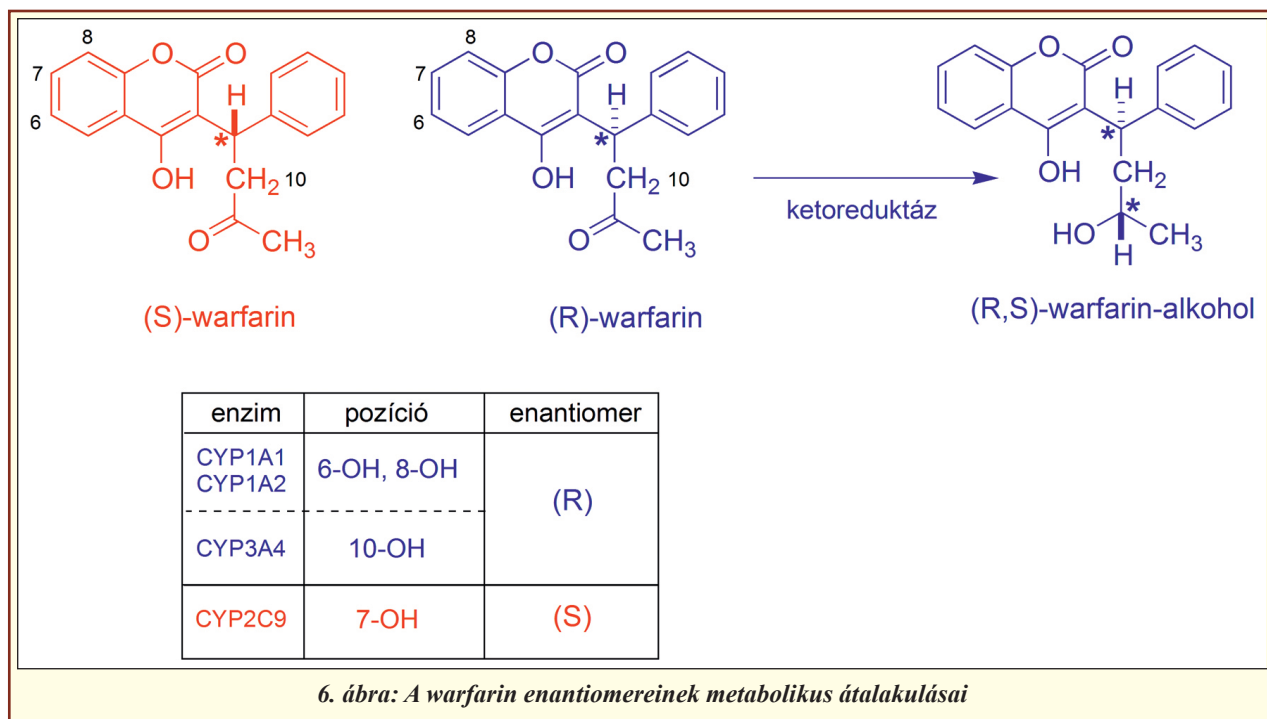
A warfarin inaktiválásában a CYP enzimek katalizálta hidroxilezéseké a döntő szerep (6. ábra) [3, 4]. A vegyület R és S enantiomerjét más citokróm-P450 enzimek metabolizálják, a hidroxilezés lehetséges pozíciói mások. Mivel az alkalmazott forma racém, és mindkét forma aktív, még ha eltérő mértékben is, számos CYP enzim érintett az eliminációban, így komoly problémaként vetődik fel a metabolikus interakciók jelentősége. A fő problémát elsősorban a



5. ábra: A K-vitamin antagonisták hatásmechanizmusa

CYP2C9 enzimvariáns gátlása vagy indukciója jelenti. Indukciót kiválthatnak a barbiturátok, a karbamazepin, vagy a rifampicin. A gátlószerek/kompetítorok száma jóval nagyobb: amiodaron, azol típusú gombaellenes szerek, cimetidin, klopidogrél (!), több szintetikus antimikrobiális szer (metronidazol,

izoniazid) stb. A kumarinok terápiás indexe igen szűk, ezért a lebontásukban történő kisebb csökkenés is halálos kimenetelű belső vérzést eredményezhet. További metabolikus eltérés, hogy az R-warfarin 11-ketocsoportja redukciós átalakuláson mehet át [15], amelyet ketoreduktáz enzimek katalizálnak, ez a

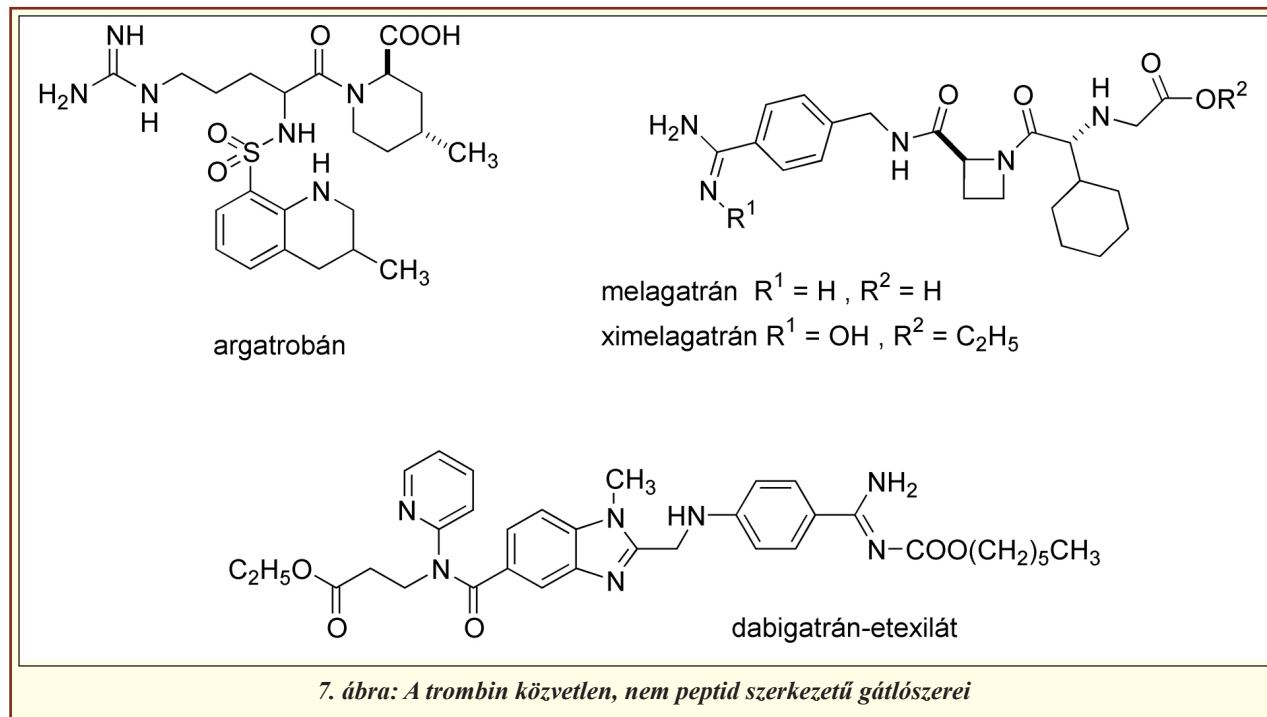


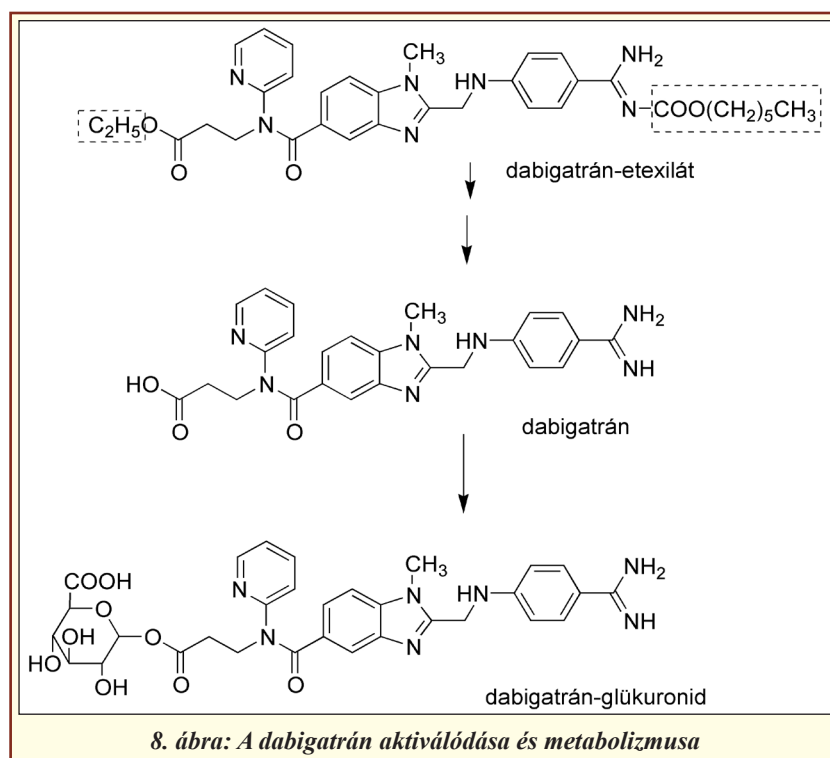
reakció azonban nem vezet teljes inaktíválódáshoz, a keletkező warfarin-alkohol is rendelkezik némi antikoaguláns hatással.

#### Analitika

A *Warfarinum natricum* ill. izopropanollal alkotott zárványkomplexe, a *Warfarinum natricum clathratum* gyógyszerkönyvi cikkelyében [7], az azonosítás egyik fontos pontja az IR spektrum felvétele és összevetése a megfelelő CRS anyagéval. Kémiai azonosításként a következő kizárásos vizsgálatot végezteti el: dikromáttal reagáltatva, 20 percen belül nem adhat zöldes-

kék színeződést. Szennyezésvizsgálatként szerepel többek közt a minta vizes oldatának pH mérése, továbbá HPLC vizsgálat, elsősorban 4-hidroxi-kumarin ill. metil-sztiril-keton szennyezésekre, vizsgálat fenol-kezonokra (lúgos oldatban UV spektroszkópiával), a klatrát esetében pedig gázkromatográfiával vizsgálhatja az izopropanol tartalmat. A tartalmi meghatározása UV-spektroszkópiával történik (ld. a spektroszkópiai sajátosságokat). Az acenokumarol a Ph.Hg. VII.-ben volt hivatalos (*Acenocumarolum*), megemlítendő az azonosításként használt reakciója: a nitrocsoportját sósavval és fém-cinkkel aromás primer aminná redukálták,





amit aztán naftil-etilén-diammónium-kloriddal kapcsolnak azoszínezékké. A tartalmi meghatározás alapja az acetonos oldatban, brómtimolkék indikátor mellett történő alkalimetriás titrálás volt.

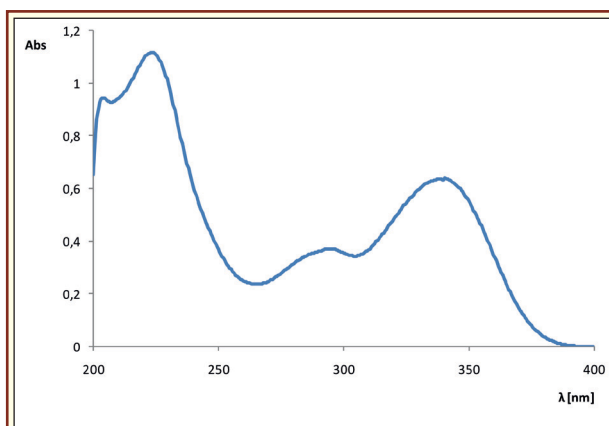
#### Alkalmazás, mellékhatások

A K-vitamin antagonisták hatása lassan áll be, és lassan szűnik meg, ahhoz ugyanis a karboxilált fehérjék ill. a K-vitamin készleteinek kimerülése ill. regenerálódása szükséges [3]. Ennek következtében akut esetek kezelésére nem alkalmasak, és a túladagolásra adott K-vitamin is, mint antidótum, lassan hat. A krónikusan fennálló vénás trombotikus problémák esetében, valamint az akut esetek után, a kiújulás elleni profilaxisként alkalmazzák őket (általában az adagolásuk megkezdésétől számítva legalább öt napig fenn kell tartani párhuzamosan, az akut eset leküzdésére alkalmazott heparin terápiát is). Egyes sebészeti beavatkozások előkészítéseként is alkalmazhatók. Szűk terápiás indexük és a lehetséges metabolikus és plaz-

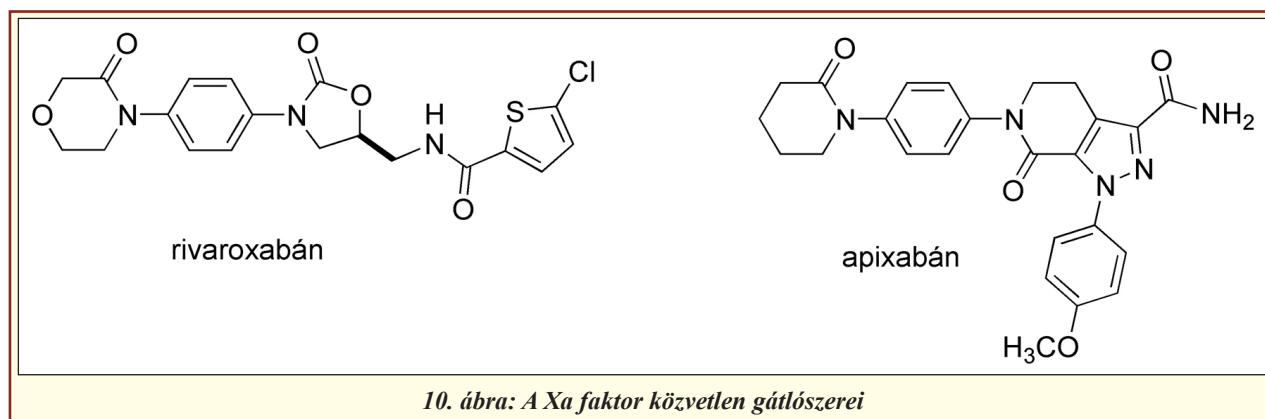
mafehérje-kötődési interakcióik, valamint az egyéni érzékenységbeli és metabolizmusbeli eltérések miatt a legkockázatosabb gyógyszerek közé tartoznak. Alkalmazásuk esetén előzetesen, és folyamatos monitorozásként is szükség van a véralvadási készség laboratóriumi vizsgálatára. Mellékhatásként a vérzéseken, és a már említett magzati károsodásokon kívül, bõrelhalás is felléphet.

#### *A trombin és a Xa faktor közvetlen gátlószerei*

A K-vitamin antagonistákkal kapcsolatos hatékonyságbeli és kockázati problémák miatt, komoly igények mutatkoztak olyan, krónikus véralvadás-zavarokban alkalmazható, véralvadási kaszkád gátlószerekre, amelyek az előbbiekhöz hasonlóan *per os* szedhetőek, viszont gyors a hatásuk beállása és lecsengése, kevesebb a farmakokinetikai interakciójuk, és nem utolsósorban szelektívebb a hatásmechanizmusuk [3, 16, 17]. Jelenleg ezen szerek két csoportba sorolhatók, ezek a



**9. ábra: A dabigatrán-etexilát UV spektruma**  
(koncentráció: 1,6 mg/100 ml metanol)



trombin közvetlen gátlószerei [3, 18] ill. a Xa faktor közvetlen gátlószerei [3, 19].

A trombin gátlószerei közül, a fehérje szerkezetű hirudin, orvosi pióca (*Hirudo medicinalis*) kezelés formájában, az orvostudomány kezdetei óta használatos, első ismert leírása a „*Sushruta Samhita*” c. (i.e. VI. század) védikus orvosi műből származik. Terápiás alkalmazását behatárolja fehérje mivolta és az, hogy ebből eredően *per os* nem alkalmazható, ahogy szintetikus/félszintetikus analógjai sem (lepirudin, bivalirudin). Elsősorban olyan akut esetekben kerülnek alkalmazásra, amikor a trombocitopénia kockázata miatt heparin(származék)ok nem adhatóak. A kifejlesztett kis molekulás (nem-peptid) hatóanyagok, az ún. „gatránok” (7. **ábra**) a hirudinnal szemben a legújabb gyógyszerhatóanyagok közé tartoznak, közülük az argatrobánt és a melagatránt parenterálisan alkalmazzák, az utóbbi *prodrugja*, a ximelagatrán, valamint a dabigatrán-etexilát *per os* alkalmazhatók, monitorozást nem igényelnek. A „gatránok” amfoter vegyületek, szerkezetükben a báziscentrum egy guanidino (argatrobán), vagy amidin (a többi származék esetében) csoport (amely a prodrug vegyületekben acilezett vagy oxim formában van), míg a savi karaktert egy karboxil csoport hordozza. Ez utóbbi észterként jelenik meg a prodrugként alkalmazott szerekben.

A dabigatrán esetében mindkét funkciós csoportot hidrolitikus enzimek aktiválják, majd a savi funkciós csoport glükuronid-konjugáción megy keresztül (8.

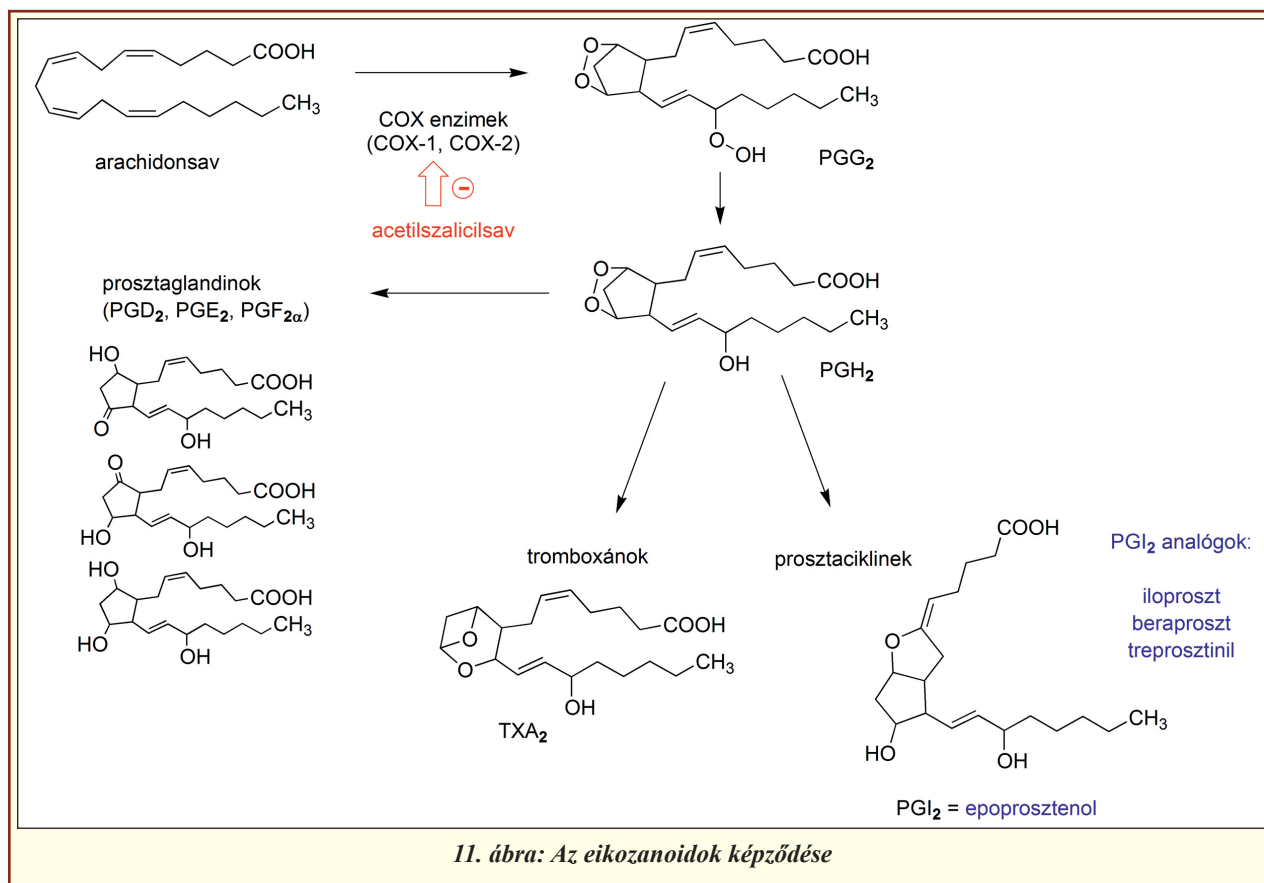
**ábra**). Nagy molekulatömegük miatt (dabigatrán-etexilát  $M_r$ : 627) a szerkezetükben lévő sok heteroatom, és az ikerionos tulajdonság ellenére lipofil vegyületek. Oldhatóságuk pH-függő. A dabigatrán-etexilát kiterjedt konjugációjának köszönhetően, UV-spektruma magas hullámhosszknál mutat elnyelési maximumot (9. **ábra**).

A rivaroxabán és apixabán („xabánok”, 10. **ábra**) a Xa faktor jelenleg terápiás alkalmazást nyert gátlószerei, alkalmazási és gyógyszerbiztonsági szempontból a *per os* trombin-gátlószerekhez hasonlóak. Kémiai szerkezetük annyiban hasonló, hogy ezekben is sok heteroatom található, de markáns különbséget jelent, hogy ezek a vegyületek semleges molekulák, nincs bennük savas vagy bázikus funkciós csoport. Értelemszerűen az UV spektrumuk, oldhatóságuk és lipofilitásuk a pH-tól független. A rivaroxabán oldhatósága igen csekély (25 °C-on, desztillált vízben, 10 µg/ml).

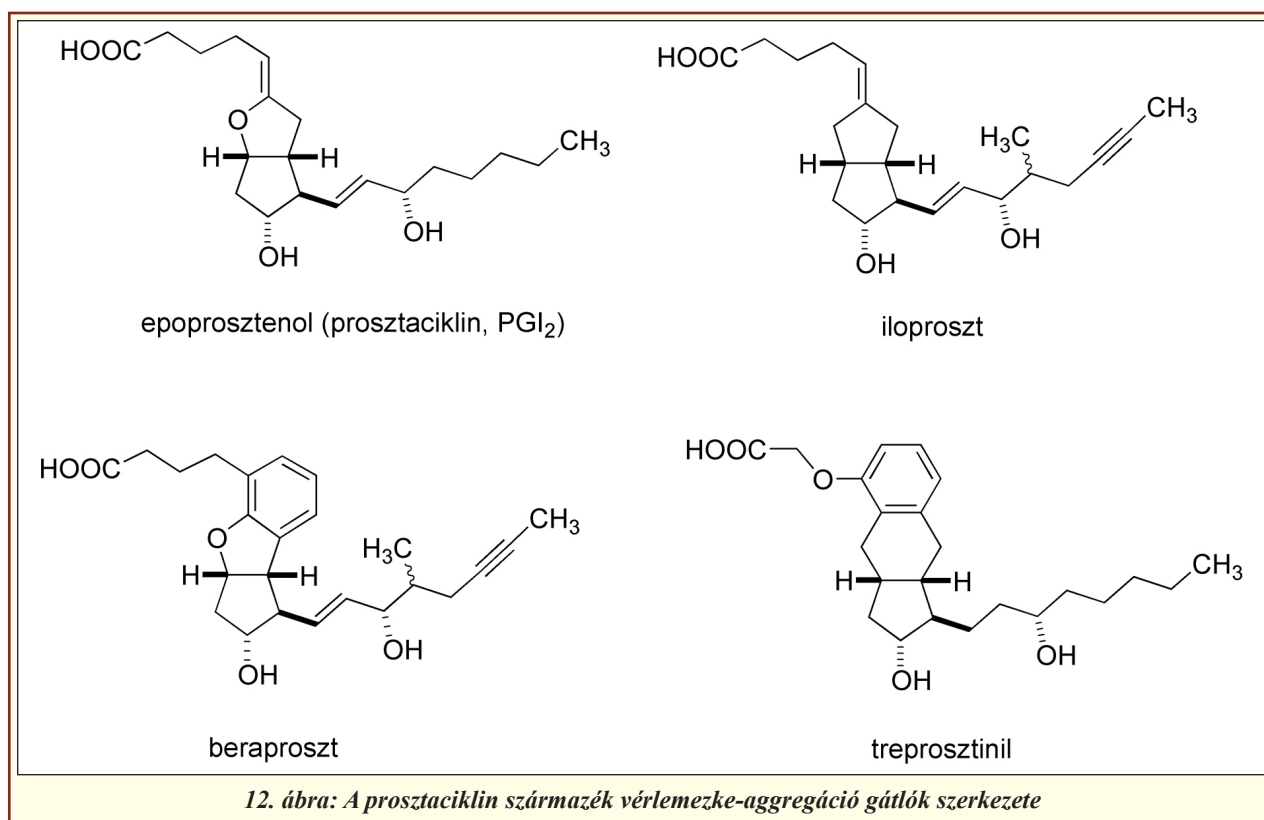
### Vérlemezke aggregáció gátlók

A vérlemezke aggregáció gátló szerek mindennapi terápiában leginkább elterjedt képviselői [3]:

- az arachidonsav metabolitok egyensúlyába avatkoznak be (vagy maguk a metabolitok, vagy a metabolizmus enzimeit befolyásolják),
- az adenzin receptorokra hatnak,
- egyéb hatásmechanizmusú szerek.



11. **ábra**: Az eikozanoidok képződése



### 1. Az arachidonsav metabolitok egyensúlyát befolyásoló szerek

Az arachidonsavból a prosztanoidok képződésének (11. ábra) kulcsenzime a ciklooxygenáz [3, 20]. Az enzim működése alapvető mind a gyulladásos mediátor prosztaglandinok, mind a lokális érösszehúzó és vérlemezke-aggregáció indukáló hatású tromboxánok, mind a tromboxánokkal ellentétes hatású prosztaciklinek szintézisében. Ha az utóbbi két vegyületcsoport közül, gyógyszeres beavatkozással a prosztaciklinek irányába toljuk el az egyensúlyt, akkor vérlemezke-aggregáció gátló hatást érünk el.

#### 1.1. Szalicilátok

A nem-szteroid gyulladásgátló (NSAID) vegyületek többsége, nem-szelektív ciklooxygenáz(COX)-gátló hatásuk révén, amely a gyulladáscsökkentő hatásuk alapja is, a tromboxánok képződését csökkenti. A központi lépés gátlása révén ugyan a prosztaciklinek szintézise is csökken, azonban ezt kevésbé érinti érzékenyen. A szelektív COX-2 gátló szerekről ez nem mondható el, azok a tromboxánok szintézisét gyakorlatilag nem gátolják, a prosztaciklin-szintézist viszont igen, ennek következtében trombogén hatásúak lehetnek, többségüket ezért vonták ki a piacról. A NSAID szerek közül kiemelkednek a szalicilátok, közülük is az acetilszalicilsav, azzal, hogy az enzimet az arachidonsavval való kompetitív kötődésen kívül, az aktív centrum acetilezésével, kovalens kötés létrehozásával, irreverzibilisen is gátolja. Kiemelkedően erős

COX gátló hatása miatt az acetilszalicilsav igen elterjedten használt vérlemezke-aggregáció gátló. A gyomor-nyálkahártya károsodás minimalizálása végett, a gyulladáscsökkentő dózisonál jóval kisebb adagolásban, intesztinoszolvens bevonattal/kapszulában alkalmazzák.

#### 1.2. Prosztagiclin-származékok

Bár hatásai miatt a prosztaciklin-származékokat / analógokat itt tárgyaljuk (12. ábra), ezeket nem alvadási zavarokra, hanem elsősorban pulmonáris hipertenzió, és végtagi ischaemiák (pl. Raynaud-szindróma) esetében alkalmazzák, parenterálisan és inhaláció útján. Az említett kórképeknél döntően a lokális értágító hatásuk a fontos, de ugyanakkor előnyös a vérlemezke aktivációt gátló hatásuk is.

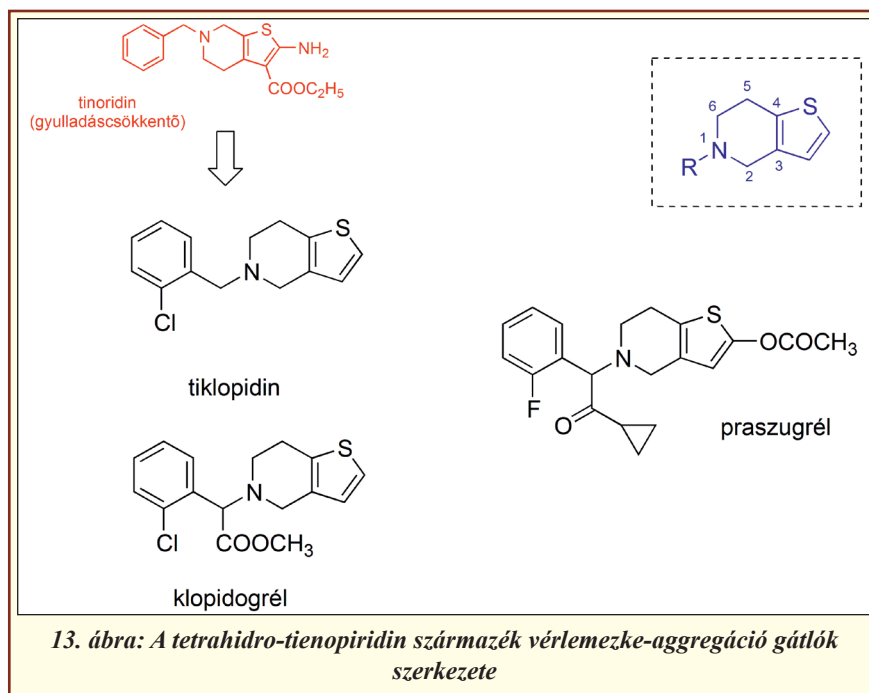
### 2. Adenozin receptor antagonisták

#### 2.1. Tetrahydro-tienopiridin származékok

##### Történet

A tetrahydro-tienopiridinek az acetilszalicilsav után, a leginkább használatos vérlemezke-aggregáció gátlók. Első képviselőjük a tiklopidin volt, amelyet 1972-ben Jean-Pierre Maffrand és Fernand Elroy fedeztek fel [21]. Hatékony, új gyulladáscsökkentő szereket kerestek, és e célból számos tienopiridin vázas vegyületet szintetizáltak, amelyeknél a Yoshitomi Co. által két évvel korábban publikált vegyület, az izomer tienopiridin gyűrűt tartalmazó tinoridin szerkezete volt a





kiindulási alapstruktúra (13. ábra). Az állatkísérletes és *ex vivo* vizsgálatok során egyik általuk előállított vegyület sem mutatott gyulladáscsökkentő hatást, viszont némelyiknek vérlemezke összetapadást gátló hatása volt. A vegyületek közül a tiklopidin Franciaországban 1978-ban (Ticlid<sup>®</sup>, Sanofi Winthrop), az USA-ban 1991-ben került forgalomba. A kutatás azonban nem állt meg, mivel a tiklopidinnek súlyos vérképzőszervi mellékhatásai voltak (ld. Alkalmazás), aminek következtében szükség volt még újabb vegyületek kifejlesztésére. Ezernél is több vegyület tesztelése után a PCR4099 jelzésű bizonyult megfelelőnek, ez volt a klopidoგრél, amelynek enantiomertiszta (+)-S-formája az SR25990 jelzést kapta. A preklinikai

vizsgálatok ezzel a vegyülettel 1987-ben kezdődtek, majd Plavix<sup>®</sup> néven, szintén a Sanofi hozta forgalomba, és 1998-ra világszerte elterjedt. A csoport legújabb képviselőjét, a praszugrél a Daiichi Sankyo Co. fejlesztette ki, és 2009-ben az Eli Lilly-vel együttesen hozták forgalomba, az USA-ban és az EU-ban is.

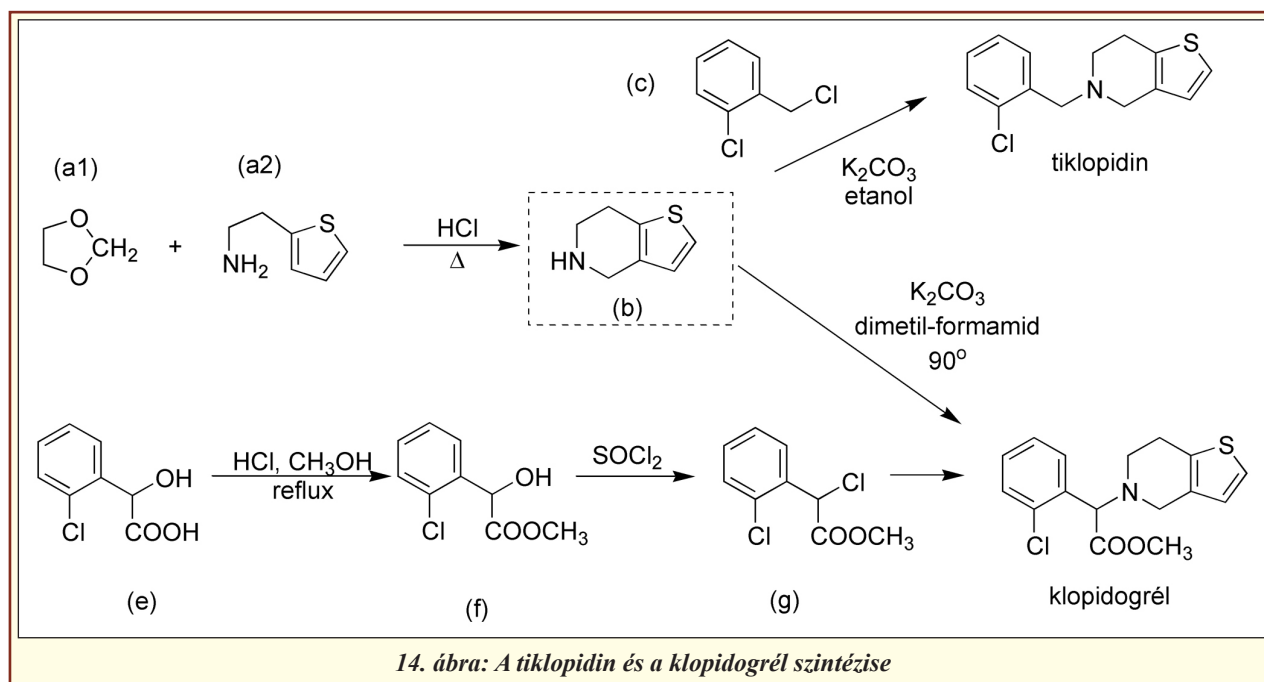
#### Szerkezet, térszerkezet

Szerkezetük meglehetősen konzervatív, mindegyikben megtalálható a tetrahydro-tienopiridin gyűrű, a nitrogénen egy orto-helyzetben halogénnel szubsztituált benzilcsoporttal. A klopidoგრél és a praszugrél királis molekulák, az előbbi a Ph.Hg. VIII.-ban enantiomertiszta (S) formában

hivatalos, utóbbi azonban racémként van forgalomban.

#### Fizikai-kémiai tulajdonságok és reaktivitás

A tetrahydro-tienopiridin gyűrű nitrogénje bázikus tulajdonságú ( $pK_a \approx 5-6$ ), a klopidoგრél a Ph.Hg. VIII.-ban hidrogén-szulfát sóként, *Clopidogrel hydrogenosulfas* néven, a tiklopidin pedig sósavas sóként (*Ticlopidini hydrochloridum*) hivatalos [7]. A praszugrél jelenleg nem hivatalos a gyógyszerkönyvben, a gyógyszerpiacon sósavas sóként van forgalomban. Mindhárom anyag fehér, vagy majdnem fehér, kristályos por. A klopidoგრél-hidrogénszulfát vízben és metanolban is oldódik, hasonlóan a tiklopidin-hidrokloridhoz. A tiklopidin vizes ol-



datának pH-ja 3-4 közötti a gyógyszerkönyvi követelmény szerint. A praszugrél bázis vízoldhatósága rossz, csak savfeleslegben oldódik fel, az észtercsoport miatt hidrolízisre érzékeny, vizes oldatban, savas és lúgos közegben is könnyen bomlik.

#### Spektrális tulajdonságok

A tiklopidin sósav sójának UV/VIS spektrumában (Ph. Hg. VIII.), vizes oldatban két nagyobb intenzitású abszorbancia-maximum figyelhető meg 214 és 232 nm-nél, töményebb oldatban egy 268 nm-es és egy 275 nm-es maximum is jelentkezik, de mindkettő igen kicsi intenzitású.

#### Előállítás

A tiklopidin és a klopidogrél szintézise során (14. ábra) [22], a tetrahydro-tienopiridin gyűrűt formaldehid-etilén-glikol acetál (a1) és 2-(2-aminoetil)-tiofén (a2) sósavas közegben lejátszódó kondenzációs reakciójával állítják elő. A tiklopidin esetében etanolos közegben, 2-klór-benzil-kloriddal (c), káliumkarbonát jelenlétében reagáltatják, így kapják meg a végterméket.

A klopidogrél előállításához, a 2-klór-fenil-glikolsavnak (e) először a metilészterét állítják elő (f), majd ebben az alfa helyzetű hidroxilcsoportot tionil-kloriddal klór szubsztituensre cserélik (g), ami az alkilező aktivitáshoz szükséges. Az utolsó lépés a tiklopidin szintézisével analóg, de az oldószer itt dimetilformamid.

#### Hatásmechanizmus, szerkezet-hatás összefüggések, metabolizmus

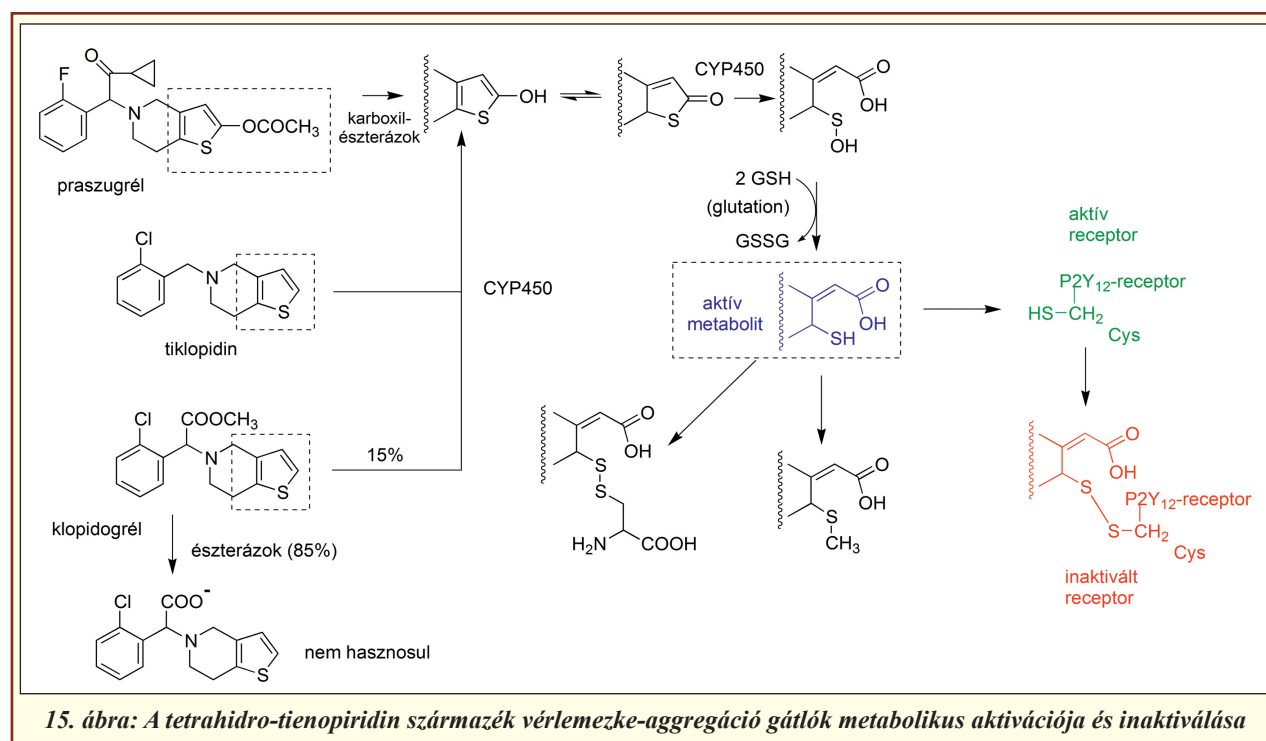
A királis származékoknál az S-enantiomer a hatásosabb

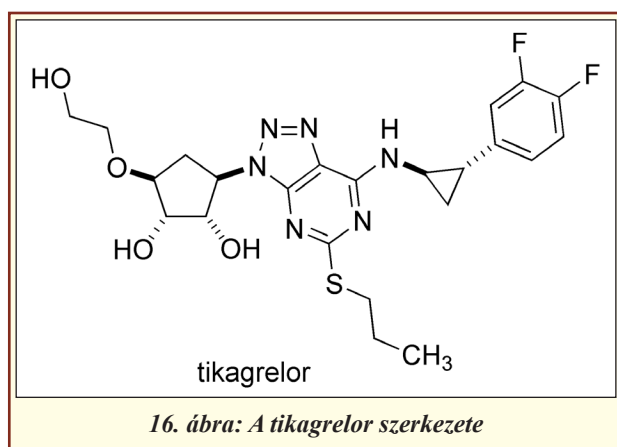
[3]. Az összes tetrahydro-tienopiridin prodrug, az aktív forma a metabolizmus folyamatainak ábráján (15. ábra) késsel jelölt tiol, amely kémiai instabilitása miatt nem alkalmazható közvetlenül gyógyszerként [3, 22, 24]. A metabolizmus bevezető lépése a praszugrél esetében az észtercsoport hidrolízise, míg a másik két vegyületnél a tiofénygűrű CYP enzimek katalizált hidroxilezése. A metabolizmus ettől a ponttól kezdve közös útvonalon folytatódik, a tiofén-fenol tautomerizálódik, így egy tiolakton keletkezik, amely CYP enzimek hatására oxidatívén felnyílik. A keletkező S-hidroxi származékból glutatont felhasználó redukcióval keletkezik az aktív metabolit, amely a P2Y<sub>12</sub> típusú ADP receptort irreverzibilisen gátolja [3, 25]: a tiolcsoportjával diszulfidhidat képez annak egy cisztein oldalláncával. A metabolit inaktiválása S-metilezés, vagy cisztein-konjugáció (diszulfid-híd képzés) révén történik. A klopidogrél alifás észtercsoportjának köszönhetően erős *first-pass* metabolizmuson megy keresztül (85%) így gyenge a biohasznosíthatósága, csak kb. 15% jut a szisztémás keringésbe, míg a praszugrél a kritikus ponton ketocsoportot visel, így ~100% a biológiai hasznosulása.

#### Analitika [7]

A Ph.Hg. VIII. azonosítás mindkét hivatalos vegyület esetében tartalmazza az infravörös spektrum felvételét, és összehasonlítását CRS anyaggal. UV spektrumot csak a tiklopidin esetében kell felvenni, ennél a vegyületnél egy kémiai reakció is szerepel: ecetsavanhidridben feloldva, citromsav jelenlétében, vízfürdőn melegítve piros színű lesz az oldat.

A klopidogrél cikkelyében követelményként szerepel az enantiomertisztaság vizsgálata, mind a forgatóké-

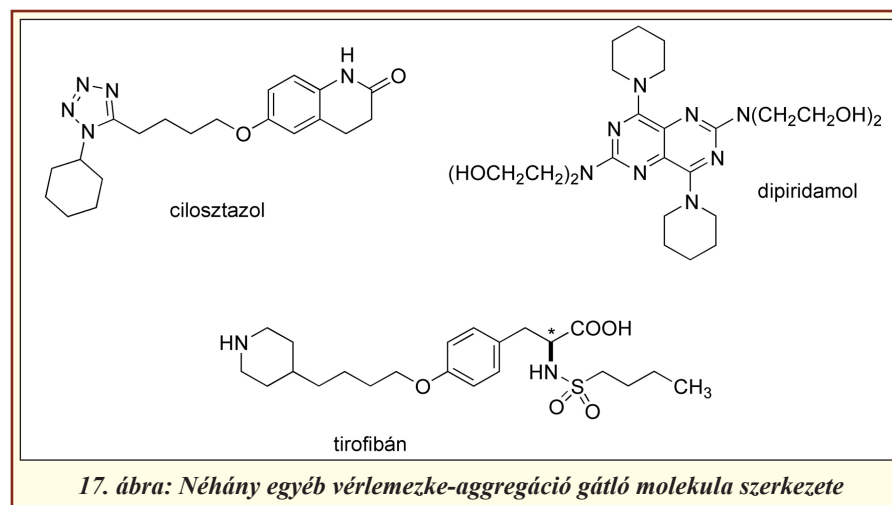




esség mérésével, mind pedig királis HPLC-vel, ami egyben az egyik szennyezésvizsgálat is. A tisztaságvizsgálatoknál, pH-t csak a tiklopidinnél méret a Ph.Hg. VIII. (ld. *fiz-kém. tulajdonságok*). A rokon vegyületekre történő HPLC vizsgálat mindkét vegyület cikkelyében szerepel, C18 állófázison végeztetik az elválasztást, ionpárképző jelenlétében, gradiens elúcióval. Egyéb speciális tisztasági vizsgálat még a tiklopidin cikkelyében a formaldehid szennyezés vizsgálata, kémiai reakcióval: lúgos közegben, acetil-acetonnal, 40 °C-os vízfürdőben, nem lehet erősebb az elszíneződése a vizsgált mintának, mint a hasonló módon reagáltatott formaldehid-szennyezés mértékoldatnak. A tartalmi meghatározás Ph.Hg. VIII. módszere a tiklopidinre a nemvízes közegű bázismérés, perklorásvával, jégecetes közegben. A klorid só miatt ecetsavanhidridet kell adni a mintához. A klopidogrél mérése alkalimetriás kiszorításos titrálás, potenciometriás végpontjelzéssel, acetometanol-víz 10:10:30 elegyben.

#### Alkalmazás

A vegyületek a vérlemezke-aggregáció gátlók körében, népszerűségben az acetilszalicilsav után következnek, amellyel szinergista hatást mutatnak, és hozzá hasonlóan ezeket a vegyületeket is preventív céllal alkalmazzák, stroke, szívinfarktus kockázata esetén.



Mellékhatásként felléphetnek vérzések, a tiklopidin esetében többször is beszámoltak súlyos, esetenként végzetes neutropeniáról és trombocitopeniáról, a klopidogrél és praszugrél esetében ez nem jellemző. A praszugrél esetében a nagy hatékonyság nagy vérzési kockázattal jár, ezért azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében szerepel belső vérzés, a szer kontraindikált.

#### 2.2. Egyéb adenzinreceptor antagonisták

A tikagrelor (**16. ábra**) a P2Y<sub>12</sub> típusú ADP receptor reverzibilis gátlószere [3, 17], némileg az adenzinra emlékeztető szerkezete ellenére allostérikus modulátorként hat. Nem prodrug, nincsen szüksége előzetes enzimatis aktiválásra. *Per os* alkalmazható.

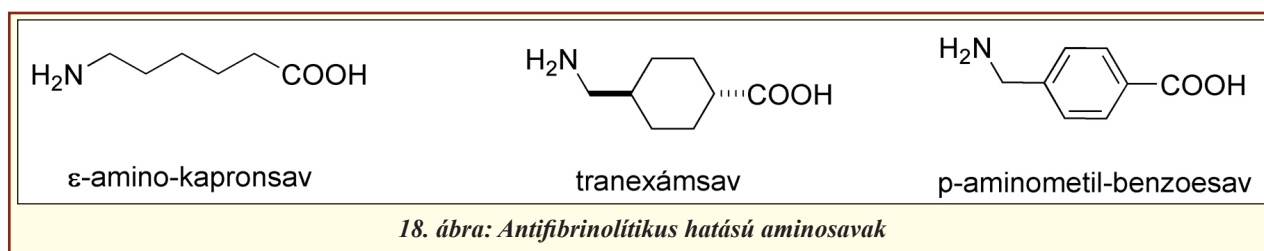
#### 3. Egyéb vegyületek

Számos egyéb hatásmechanizmusú vérlemezke-aggregáció gátlót fejlesztettek ki (**17. ábra**) [3], egy részük igen régóta használatos. A dipiridamol adenzin visszavétel gátló és ciklikus-foszfodiészteráz gátló hatással is rendelkezik, a cilosztazol csak a foszfodiészteráz-gátló hatáskomponenssel bír (mely mindkét vegyületnél egyben lokális értágító hatást is eredményez). Ígéretes lehetőségek rejlenek a IIb/IIIa, egy a vérlemezkék felületén előforduló integrin glikoprotein gátlószereiben, ezek: specifikus monoklonális antitest Fab fragmensek (abciximab), az eptifibatid, amely egy kígyó mérgeből (*Sistrurus miliarius barbouri*) kivont ciklikus heptapeptid, és a kismolekulás tirofiban.

#### Fibrinolitikumok

Akut esetekben a véralvadás gátlásán kívül szükség van a már előzetesen kialakult alvadék feloldására is. Mivel az alvadék térháló alapvázát fő tömegében a fibrin alkotja, az ezt elbontó proteolitikus enzimek elősegítik a vérrög feloldását. A szervezetben a „feleslegesen” képződő véralvadék enzimatisan lebomlik. A fiziológiás fibrinolízisért a plazmin enzim a felelős, amelyet a szöveti plazminogén aktivátor alakít a hatásváltozó formává [3].

Kézénfekvő tehát az emberi szervezetben eleve fellelhető fibrinolitikus enzimek, ill. ezek módosított változatainak felhasználása – ilyenek a vizeletből kinyert urokináz, ill. a rekombináns DNS technika felhasználásával, biotechnológiai úton előállított altepláz, retepláz és tenektepláz, a szöveti plazminogén aktivátor változatai. Szóba jöhetnek



mikroorganizmusok (baktériumok, gombák) által előállított saját, natív (nem rekombináns DNS alapú) proteolitikus enzimek is: *brináz* (rizspenész, *Aspergillus oryzae*), *sztreptokináz* (*Streptococcus* sp.), továbbá a humán és natív mikrobiális enzimek (ill. módosított formáik) kombinációját is alkalmazzák: *anisztrepláz*.

### Vérzéscsillapítók

A vérzéscsillapítók a B02 besorolást kapták az ATC rendszerben [3], további felosztásuk az alábbi:

B02A	<i>Antifibrinolitikumok</i>
B02AA	Aminosavak
B02AB	Proteináz gátlók
B02B	<i>K-vitamin és egyéb vérzéscsillapítók</i>
B02BA	K-vitamin
B02BB	Fibrinogén
B02BC	Lokális vérzéscsillapítók
B02BD	Véralvadási faktorok
B02BX	Egyéb szisztémás vérzéscsillapítók

### Antifibrinolitikumok

#### a) Aminosavak

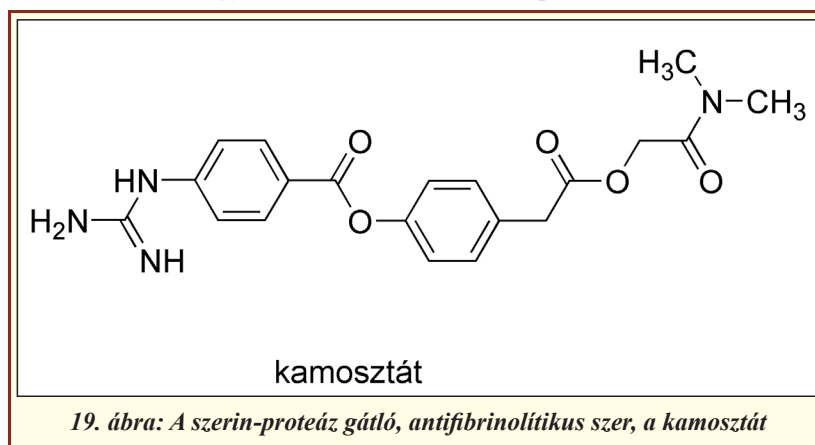
Az  $\epsilon$ -amino-karbonsavak (**18. ábra**) igen régóta használatos szisztémás vérzésgátlók, mint lizin-analógok, a plazmin és a szöveti plazminogén-aktivátor lizin-kötő-helyeihez kapcsolódnak, így gátolják azok proteolitikus hatását.

#### b) Proteináz gátlók

Az aminosavakon kívül, egyéb szerin-proteáz gátlószerek is használatosak, így a fehérje szerkezetű aprotinin és alfa-1-antitripszin, és a kismolekulás kamosztát (**19. ábra**).

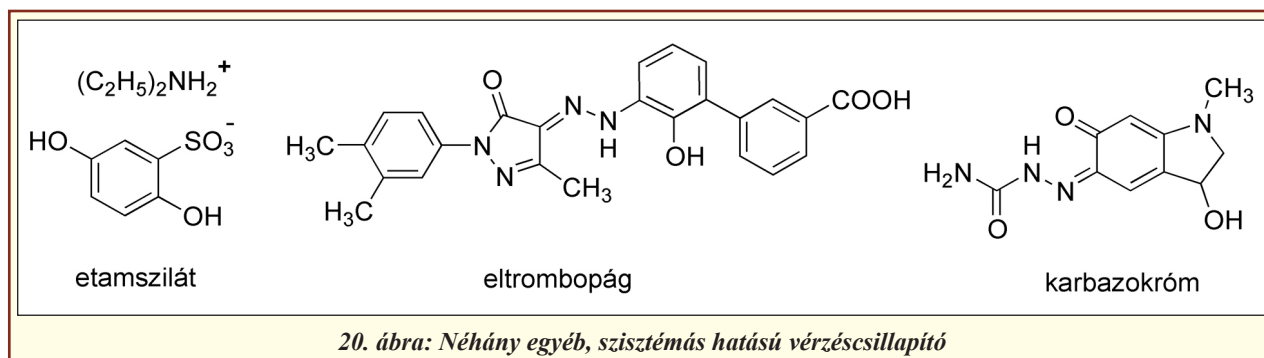
### Lokális vérzéscsillapítók

A lokális vérzéscsillapítók hatása alapulhat a véralvadást indukáló ill. a vérlemezke kitapadást segítő aktív felület képzésén és adszorbens hatáson (zselatin, oxidált cellulóz, tetragalakturonsav, kollagén, kalcium-alginát), érszűkítő hatáson (epinefrin), ill. adsztringens hatáson (Fe(III)-, Al(III)-, Zn(II)-sók, cseresavtartalmú növényi kivonatok).



### Véralvadási faktorok

A véralvadási faktorok pótlására többnyire súlyos májkárosodás, alultápláltságból adódó fehérjehiány ill. örökletes betegségek (hemofília) esetében lehet szükség, ilyen készítmények: trombin, faktor VII, faktor VIII, faktor IX, faktor XIII, faktor II, VII, IX, X kombinációja, Von Willebrand faktor.



### Egyéb vegyületek

Az etamszilát és a karbazokróóm a vérlemezke-aggregációt segítik elő, az eltrombopág a trombopoietin receptor agonistája, így ígéretes szer a trombocitopénia azon eseteiben, amikor a vérlemezkek szétválása az ok (immunológiai eredetű, pl. trombocitopénias purpura), így a csontvelőbeli megakariociták stimulálásával növelhető a trombocitaképződés.

### IRODALOM

1. Wardrop, D., Keeling, D.: *Brit. J. Haematol.*, 141, 757-763 (2008). – 2. Szász, Gy., Takács, M., Végh, A.: *Gyógyszerészi Kémia I-II.* Medicina Könyvkiadó 1990. – 3. Brunton, L.L., Chabner, B.A., Knollmann, B.C.: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th ed. McGraw-Hill Companies, Inc. 2010 – 4. Kaminsky, L.S., Zhang, Z.Y.: *Pharmacol Ther.*, 73(1):67-74 (1997). – 5. Ph.Hg. VII. Szerk: Végh A. (1987). – 6. *The Merck Index*, 13th ed., 2001. Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey, USA. – 7. Ph.Hg.VIII. (Ph. Eur.) – 8. Van der Giesen, W.F., Janssen, L.H.M.: *Int. J. Pharm.*, 12, 231-249 (1982). – 9. Valente, E.J., Trager, W.F., Jensen, L.H.: *Acta Cryst. B*, 31(4), 954-960 (1975). – 10. Dibbern, H.W., Müller, R.M., Wirbitzki, E.: *UV and IR Spectra*. 2002 ECV, Aulendorf. – 11. Márquez, J.C., Hernández, M., Sánchez, F.G.: *Analyst*, 115, 1003-1005 (1990). – 12. Ishiwata, S., Kamiya, M.: *Chemosphere*, 34(4), 783-789 (1997). – 13. Sudlow, G., Birkett, D.J., Wade, D.N.: *Clin. Exp. Pharmacol. P.*, 2(2), 129-140 (1975). – 14. Ikawa, M., Stahmann, M.A., Link, K.P.: *J. Am. Chem. Soc.*, 66(6), 902-906 (1944). – 15. Chan, K.K., Lewis, R.J., Trager, W.F.: *J. Med. Chem.*, 15(12), 1265-1270 (1972). – 16. Ansell, J.: Warfarin versus new agents: interpreting the data.,

*Hematology, Am. Soc. Hematol. Educ. Program.*, 2010, 221-228 (doi: 10.1182/asheducation-2010.1.221.) – 17. Zámolyi, K.: *Hippocrates*, 12(2), 44-47 (2011). – 18. Di Nisio, M., Middeldorp, S., Büller, H.R.: *N. Engl. J. Med.*, 353, 1028-40 (2005). – 19. Blaskó, Gy.: *LAM* 19(1), 29-36 (2009). – 20. Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W.: *Harper's Illustrated Biochemistry*. 2003, McGraw-Hill. – 21. Maffrand, J-P.: *C. R. Chimie*, 15, 737-743 (2012). – 22. Li, J-J., Johnson, D.S., Sliskovic, D.R., Roth, B.D.: *Contemporary Drug Synthesis*, John Wiley and Sons, 2004, Hoboken, NJ, USA.: 1-9. old. – 23. Farid, N.A., Kurihara, A., Wrighton, S.A.: *J. Clin. Pharmacol.*, 50, 126-142 (2010). – 24. Hagihara et. al.: *Drug Metab. Dispos.*, 38, 898-904 (2010). – 25. Ibanez, B., Vilahur, G., Badimon, J.J.: *Pharmacology of thienopyridines: rationale for dual pathway inhibition*, *European Heart Journal Supplements*, 8 (Supplement G), G3 – G9 (2006). – 26. Quinn, M.J., Fitzgerald, D.J.: 100, 1667-1672 (1999).

### Rácz, Á., Béni, Sz.: *Drugs Affecting Hemostasis: Anticoagulants Part II.*

*Anticoagulants are one of the most widespread used groups of drug substances. The disturbances of hemostasis influence life quality, may potentially be life threatening, and also possess serious consequences in public health. The second part of our review, focuses mainly on the vitamin K antagonists, and the tetrahydrothienopyridine derivative platelet aggregation inhibitors: the history, structure-activity relationship, physico-chemical and spectroscopic properties, reactivity, chemical syntheses are discussed, followed by their mechanisms of action, applications, and side effects. Further minor representative anticoagulants and platelet aggregation inhibitors, and the anti-haemorrhagic agents are also discussed briefly.*

*Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet, Budapest, Högyes Endre u. 9. – 1092*

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság idén, a 2012. évi személyi jövedelemadó 1%-ának felajánlásából 212.873 Ft-ot kapott, melyet sikeres pályázatot benyújtó fiatalok *Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XV.* rendezvényen való részvételének támogatására fogunk felhasználni. Felajánlásaikat köszönjük, s kérjük, hogy ez évi SZJA 1%-uk felajánlásával is segítsék törekvéseink megvalósulását.

*Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság  
elnöksége*