

Chemical and pharmacological characterization of vasopressin antagonists

Kelemen Hajnal, Barta Ágota-Noémi

"George Emil Palade" University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Târgu Mureș, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry

Abstract • Cardiovascular disease is the leading cause of death in developed countries worldwide. In acute decompensated heart failure, hyponatraemia is common, often correlating with the severity of heart failure. In hyponatraemia, there is an excess of body water, for which therapy involves reducing water intake and increasing renal (electrolyte-free) water excretion. To achieve the latter, a new pharmacotherapeutic group has been introduced; the aquatic vasopressin antagonists, known as 'vaptans' (such as tolvaptan, satavaptan, etc.), which block vasopressin-2 (V2) receptors in the renal tubules. They have a unique mechanism of action; they promote water excretion and without affecting the excretion of other electrolytes (e.g., sodium ions). Vaptans have been shown to be effective in reversing hyponatraemia, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), and in managing heart and liver failure. In this review, we describe the history, preparation, physicochemical properties, structure-activity relationships, and pharmacological properties, as well as mechanism of action of vasopressin antagonists.

Keywords • cardiovascular disease, heart failure, vasopressin antagonists

DOI: 10.2478/orvtudert-2022-0015

Bulletin of Medical Sciences 2022, 95(2): 206–223

Introduction

Cardiovascular disease remains the leading cause of death in developed countries. Heart failure is characterised by sodium and fluid retention, increased sympathetic activity, decreased parasympathetic activity, activation of vasoconstriction and elevated cytokine levels. *Hyponatraemia* is common in patients with heart failure and is increasingly recognised as an independent prognostic marker that adversely affects morbidity and mortality in various diseases, including heart failure. In case of *acute decompensated heart failure* (ADHF), the degree of *hyponatraemia* often correlates with the severity of cardiac dysfunction and is further exacerbated by decreases

in glomerular filtration rate and dysregulation of arginine vasopressin [1].

In clinical practice, *hyponatraemia* is the most commonly encountered disorder of fluid and electrolyte imbalance. By definition, *hyponatraemia* is described as a serum sodium concentration ≤ 135 mmol/L, which is detected in 15-20% of emergency hospital admissions and confirmed in 20% of critically ill patients.

In *hyponatraemia*, there is an excess body water, and the primary treatment involves reducing water intake and increasing renal excretion of electrolyte-free water [2 - 7].

Recently, a new pharmacotherapy group has been established in the *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) classification system, code C03XA, known as *vasopressin antagonists* [8].

In this study, we summarise the properties of the new *vasopressin antagonists*, which are essential for pharmacists to understand the pharmacokinetics, mechanism of action, and side effects of these medications, thereby enabling them to provide professional patient information.

Corresponding author

Kelemen Hajnal
540347 Târgu Mureș, Romania
str. Berlin Nr. 26
Email: kelemen_h@yahoo.com, hajnal.kelemen@umfst.ro

History and overview

Non-peptide compounds that antagonise the *arginine vasopressin receptor*, collectively known as *vaptans*, emerged in the 1990s.

Vasopressin is a peptide hormone produced in the anterior hypothalamus specifically, synthesized in the cell bodies of neurons in the *supraoptic* and *paraventricular nuclei* in response to various stimuli, such as decreases in blood volume or blood pressure. It is stored in the posterior lobe of the pituitary gland [7, 9, 10].

Vasopressin antagonists are used to treat *hyponatraemia*, particularly in patients with congestive heart failure. Initial scientific attempts to synthesize potential antagonist compounds based on the antidiuretic hormone model, proved unsuitable for therapeutic use due to the reduced bioavailability of the peptide structure and the requirement for parenteral administration. Subsequently, *non-peptide* compounds were developed, characterized by longer half-lives. These include selective V2 antagonists such as *mozavaptan*, *lixivaptan*, *tolvaptan*, and *satavaptan* as well as the non-selective V1 and V2 antagonist *conivaptan* [11].

Vaptans are not officially listed in any pharmacopoeia. The U.S. *Food and Drug Administration* (FDA) approved *conivaptan* in 2004 for the treatment of euvolaemic and hypervolaemic hyponatraemia. However approval for oral use has been withdrawn due to the risk of increased enzyme interactions. *Tolvaptan* has been commercially available in the U.S. since 2009, while phase III trials for *lixivaptan* were discontinued in 2022 [12].

In Japan, *cinevaptan* was approved but has since been phased out due to its low effectiveness; it is still available in the UK. In 2009, the *European Medicines Agency* (EMA) approved the marketing of original tablets of *tolvaptan* for the treatment of secondary hyponatraemia due

to inappropriate vasopressin production (*Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion* - SIADH) [13].

A historical overview of the discovery and introduction of vaptans is presented in **Table 1** [14–18].

Centessa Pharmaceuticals az USA-ban van, de Chiesi egy külön cég Olaszországban

In 2004, Sanofi-Synthélabo merged with Aventis and renamed to Sanofi-Aventis, which were each the product of several previous mergers. It changed its name back to Sanofi in May 2011. Now it is called Sanofi S.A.

Vaptans are grouped according to their **chemical structure** into several categories: *benzazepine* derivatives such as *mozavaptan*, and *tolvaptan*, which are selective V2 antagonists, and the non-selective V1 and V2 antagonist *conivaptan*. Other groups include the V2 antagonist *lixivaptan*, characterized by a *1,4-benzodiazepine* structure, and the V1 inhibitor *balovaptan*. Among the vaptans with a *pyrrolidine* skeleton *nelivaptan* and *relcovaptan* are noteworthy [19]. The chemical structures of these compounds are illustrated in **Figure 1** [19].

Manufacture

The preparation of vaptans can be exemplified by *tolvaptan*, which is synthesized from 7-chloro-1,2,3,4-tetrahydrobenzazepin-5-one using 2-methyl-4-nitrobenzoyl chloride in the presence of N-Methylmorpholine as depicted in **Figure 2** [20].

Physico-Chemical Properties

The commercially available vaptans are crystalline compounds, with limited solubility in water. Their *logP* values,

Table 1. Historical overview of the discovery and introduction of vaptans

Active substance	Development company	Trade name	Year of registration
Conivaptan	Astellas Pharma Inc./Kotobuki Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan	Vaprisol®	2005
Movavaptan	Otsuka Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan	Physuline®	2006
Tolvaptan	Otsuka Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan	Samsca®	2009
		Jinarc®	2015
Lixivaptan	Centessa Pharmaceuticals, Chiesi, USA	-	2022 Phase III clinical trials discontinued
Balovaptan	F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland	-	Phase III clinical trials
Satavaptán	Sanofi-Aventis, Paris, France	-	2009 Phase III clinical trials discontinued

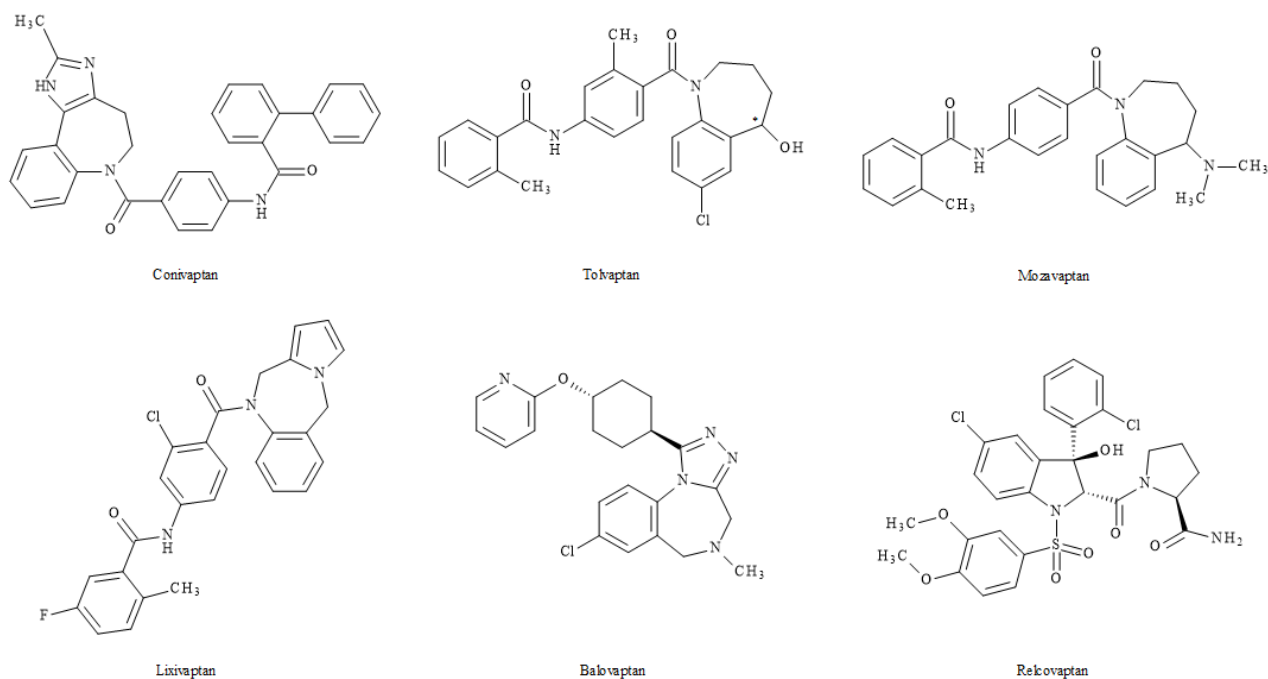


Figure 1. Chemical Structures of Vaptans

determined by *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC), exhibit a decreasing trend: conivaptan ($\log P = 5.23$) > lixivaptan ($\log P = 4.99$) tolvaptan ($\log P = 4.14$) > relcovaptan ($\log P = 3.74$) balovaptan ($\log P = 3.681$). This trend indicates a correlation with the distribution of these drugs in tissues other than the kidney. Optically active compounds are marketed in racemic form [21–25].

Analytics

These compounds are UV-active due to the extensive conjugation in their structures, with spectra typically characterized by an intense maximum around 269 nm in methanol [26].

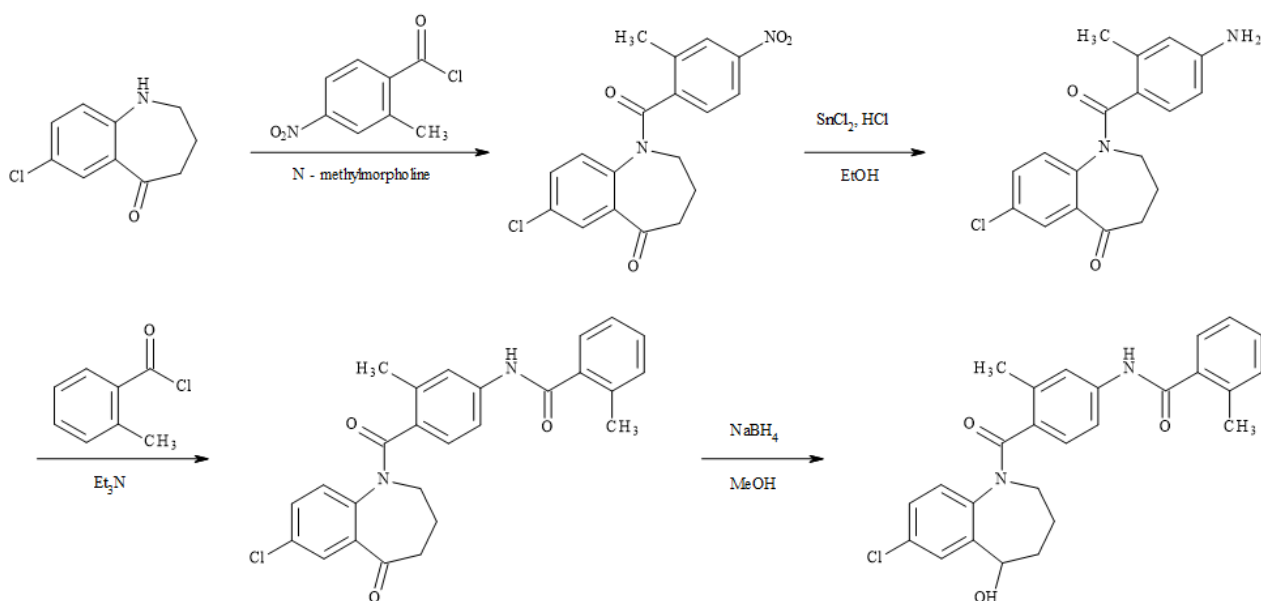


Figure 2. Synthesis of Tolvaptan

The most commonly employed method in the literature is HPLC which utilizes various detection methods. Alongside UV detection, coupling HPLC with other techniques like mass spectrometry is also frequently used. The advantages of HPLC include good reproducibility of results in a given system, versatility, and a wide range of compatible detectors.

High-efficiency liquid chromatography coupled with electrospray ionization mass spectrometry (LC-MS/MS-ESI) is employed for the detection of *vasopressin antagonists*, both in isolation and the presence of various drug mixtures or degradation metabolites [27, 28]. For the determination of tolvaptan using UV-vis spectrophotometry in aqueous media, which faces challenges due to its insolubility in water, solubility has been enhanced by using a hydrophobic agent; a 5% sodium lauryl sulfate solution proved to be the most effective, with maximum absorbance measured at 269 nm [26].

HPLC-MS (*High-Performance Liquid Chromatography - Mass Spectrometry*) has been applied for the detection and pharmacokinetic analysis of tolvaptan in human plasma, using the internal standard 2-demethyl-tolvaptan [29]. Simultaneous determination of canrenone, digoxin, and tolvaptan has also been achieved from plasma samples in cases of heart failure [30].

Tolvaptan contains an asymmetric carbon atom at position 5 in its structure, allowing for enantiomer-selective separation of its isomers using RP-HPLC (*Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography*). The separation utilizes a cellulose-filled column, with a mobile phase consisting of acetonitrile, water, and acetic acid in a ratio of 55:45:5. Measurements are conducted at a wavelength of 265 nm [31].

An HPLC-MS method has also been developed for the separation of optical isomers of tolvaptans (*5R- and 5S-tolvaptans*), suitable for detecting the enantiomers of three pairs of *diol-structured* 3,4-monohydroxy metabolites formed during metabolism, which feature two chiral centres at positions 3.5 and 4.5 of the benzazepine ring. These metabolites exhibit V2 receptor antagonistic activity. Protein-conjugated plasma samples are separated using a polysaccharide-based chiral column in a reverse-phase elution mode, with the mass spectrometer operating in positive ion electrospray ionization mode. The chromatographic peaks of tolvaptan monohydroxylate enantiomers are identified by the digestion of *5R- and 5S-tolvaptan* using recombinant CYP3A4/5 [32].

The separation of the optical isomers of tolvaptans (*5R- and 5S-tolvaptans*) is presented in **Figure 3**.

In the literature on the metabolism of tolvaptan, it is stated that the phase I and II metabolism of tolvaptan actually produces twenty different degradation products. The most significant metabolites include dealkylated, monohydroxylated, carboxylated, and benzazepine ring metabolites cleaved through oxidation. For their determination, a mass spectrometer coupled with reversed-phase liquid chromatography (LC-MS) method was used. The developed method promises to be useful for doping tests detecting diuretics, as the *World Anti-Doping Agency* has classified vaptans as “*Diuretics and masking agents*” since 2014 [33].

Nuclear magnetic resonance (NMR) molecular spectroscopy has been employed to perform pharmacokinetic studies revealing conformational changes after agonist or antagonist ligand binding to V2 receptors [34]. *Lixivaptan* was determined by HPLC-MS using a column with a C18 charge as the stationary phase and a 40:60 mixture of acetonitrile and ammonium formate as the mobile phase [35]. A spectrofluorometric method is known that measures both lixivaptan and the metabolic degradation products formed during hydrolysis from human plasma and urine [36].

Mechanism of Action

Vasopressin, also known as *antidiuretic hormone* (ADH), acts on two types of receptors: V1 and V2. The first type can be further subdivided into V1A and V1B, coupled to the Gq protein, which results in an increase in intracellular calcium levels and phosphorylation of certain proteins through the phosphoinositide pathway. The V1A receptor is found in smooth muscle, platelets, liver, adrenal glands, adipocytes, and the heart, uterus, and it leads to vasoconstriction, glycogenolysis, platelet aggregation, and over time vascular smooth muscle proliferation.

The V1B subtype is located in the central nervous system and the adenohypophysis, stimulating the release of ACTH and prolactin. V2 receptors, which are found in the basolateral membrane of renal collecting ducts, play a crucial role in maintaining fluid homeostasis in the body. They increase cAMP levels through the activation of adenylate cyclase, which induces the phosphorylation of aquaporin proteins and the exocytosis of their vesicles.

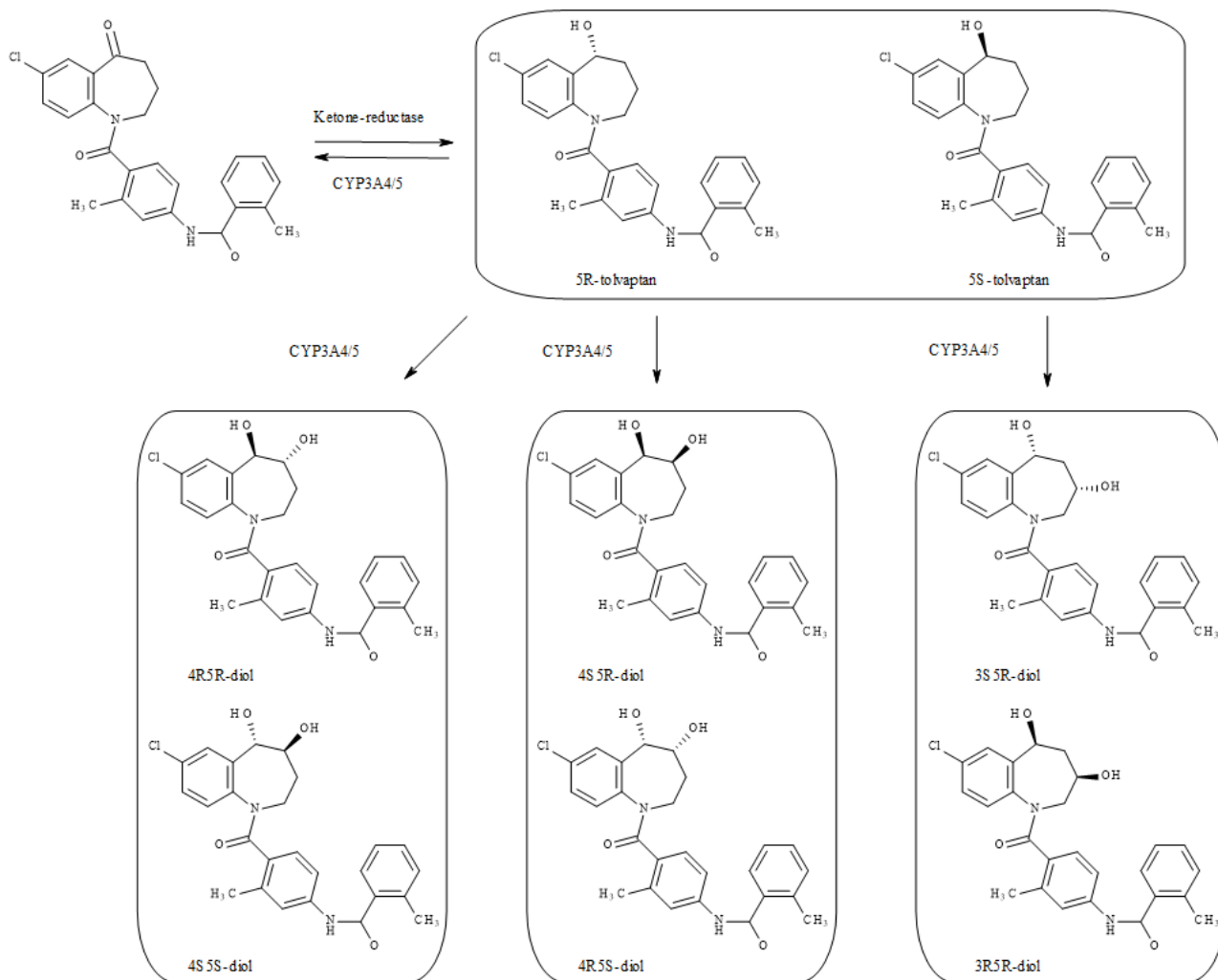


Figure 3. Separation of optical isomers of tolvaptans (5*R*- and 5*S*-tolvaptans) [32]

The entire process increases the number of water channels and enhances water reabsorption while leaving electrolyte excretion unaffected.

Further studies have shown that V2 receptors are also present in endothelial cells, where they are responsible for the release of coagulation factors [7, 11]. Vaptans exert their diuretic effect by antagonizing V2 receptors on the basolateral membrane of the renal collecting ducts, leading to an increase in the volume of urine excreted while maintaining the body's electrolyte metabolism.

In terms of pharmacodynamics, vaptans and antidiuretic hormone partially overlap at the receptor binding site. However, compared to antidiuretic hormone, which binds to the receptor at the surface, vaptans bind deeper

within the transmembrane, thus blocking hormone-receptor interaction [7, 37–38].

Structure - Pharmacological Action Relationships

The basic structure of vaptans consists of a seven-membered ring fused with benzene, to which two additional aromatic rings are linked by an amide bond. The chemical structure of the *benzazepine* skeleton of vaptans is illustrated in **Figure 4** [12].

The presence of a *hydroxyl* or *alkoxy* group, and an *amino* group at the 5th bonding site increases oral usabil-

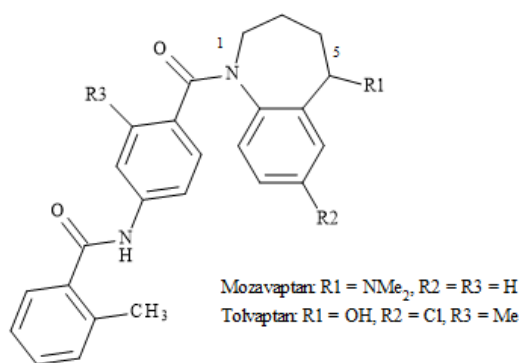


Figure 4. Chemical structure of benzazepine-based vaptans

ity. Moreover, if the amino group is substituted with a *pyridylmethyl*, *carbamoylmethyl*, or *aminoalkyl chain*, water solubility is further improved. The *lipophilic* group attached to the terminal end of the benzamide moiety enhances binding to the receptor and, consequently, biological activity. The *chlorine* or *methyl* group at position 3 promotes selectivity for the V2 receptor.

The development of *conivaptan* was based on the optimization of 5-des-dimethylamino-mozavaptan, as this compound has already shown affinity for both types of vasopressin receptors. This effect can be further enhanced by modifying the orientation of the solubilizing groups at the 5-position, substituting the carbon-nitrogen bond with an alkylmethylidene group. The resulting compounds are susceptible to isomerization via acid or base.

The *thiazolobenzazepine* scaffold was also successfully altered; replacing it with an imidazole ring increased receptor binding affinity. Changes in the length of the *aminoalkyl* substituent led to the discovery of the imida-

zobenzazepine structure and indirectly increased bioavailability and affinity for both V1 and V2 receptors. The tolvaptan molecule emerged from efforts to further develop mozavaptan [39–41].

Pharmacokinetic Properties

Most *vasopressin antagonists* are orally administered, with the exception of *conivaptan* (administered parentally). They exhibit moderate bioavailability and high plasma protein binding (99%). Metabolism occurs in the liver, typically via the CYP3A4 isoenzyme, with excretion occurring primarily through feces.

The metabolism of vaptans follows a general pathway: N-dealkylation, O-dealkylation, hydroxylation, and deamination resulting in more water-soluble, polar metabolites; the differences arise from the structural specificity of each member. *Tolvaptan* is metabolized through dehydrogenation and hydroxylation mediated by the isoenzyme CYP3A4, leading to the formation of several metabolites in humans. The dehydrogenation in the hydroxybenzazepine ring forms a metabolite from one of the oxides of the hydroxy group at position 5. This metabolic reaction of tolvaptan is reversible [42, 43].

The main pharmacokinetic characteristics of the vaptans are summarized in **Table 2**.

Impact and Application

Tolvaptan is a potent, highly selective, and orally effective non-peptide vasopressin V2 receptor antagonist. It promotes the diuresis of water (*aquaresis*) without the excretion of electrolytes, leading to increased serum

Table 2. Pharmacokinetic characteristics of vaptans [42]

Active substance	Dosage	Half-life (hours)	Metabolisation	Evacuation
Conivaptan	Intravenous	14 – 17	CYP3A4	through stool and urine
Tolvaptan		6 – 8	CYP3A4 and P-glycoprotein	
Lixivaptan	Oral	7 – 10	CYP3A4	through stool
Movavaptan		1 – 8		
Satavaptan		14 – 17		
Balovaptan		47		

Na⁺ concentration and urine volume while decreasing urinary osmolality. In other words, tolvaptan selectively promotes the excretion of water without affecting the excretion of other electrolytes, such as sodium ions.

Registered in 2009, tolvaptan is recommended for the treatment of excessive water retention due to conditions such as syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in patients with heart failure and liver cirrhosis, as well as euvoletic and hypervolemic hyponatremia, and *autosomal dominant polycystic kidney disease* (ADPKD). It is indicated for short-term use.

Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) refers to the inadequate, continuous production or action of antidiuretic hormone despite normal or increased plasma volume, resulting in water retention, hyponatremia, and hypoosmolality.

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) is the most common inherited kidney disease. In this condition, vaptans reduce intracellular cAMP levels by blocking V2 receptors, subsequently inhibiting renal cystic epithelial cell proliferation and organ volume growth.

Tolvaptan has also been shown to reduce the development of ascites when used during the acute phase of liver cirrhosis. It is available in various formulations, including tablets, granules, and suspensions [44, 45]. A multinational, multicenter, open-label, non-randomized trial is currently evaluating the safety of tolvaptan in children with autosomal recessive polycystic kidney disease [46].

Conivaptan is a non-selective V1A and V2 receptor antagonist, and it was the first of its class to be approved by the FDA in 2004 for the treatment of euvoletic and hypervolemic hyponatremia. Its short-term safety and efficacy in correcting hyponatremia have been demonstrated in several double-blind, randomized controlled trials. By blocking the effects of arginine vasopressin on V2 receptors, conivaptan induces aquaresis — electrolyte-sparing excretion of water — which is an ideal approach for correcting hypervolemic hyponatremia. It is administered parenterally and is not commercially available [47].

Recent research indicates that vaptans are being investigated for their anti-tumor effects. Hyponatremia occurs in approximately 40% of oncology patients, and low sodium levels can promote cell proliferation. Cancer cells possess V2 receptors, and when these are blocked by the tolvaptan molecule, decreased cAMP levels can induce apoptosis and inhibit the cell cycle [44, 48–50].

Balovaptan, a newer candidate, received *Breakthrough*

Therapy Designation from the FDA in 2018 due to its potential in treating autism, a previously incurable condition. Balovaptan is a selective V1 receptor antagonist, a 1,2,4-triazole-3,4-benzazepine derivative that can cross the blood-brain barrier and act on brain receptors, potentially improving communication and social skills [51–56].

Relcovaptan is a selective V1a receptor antagonist that has shown initial positive results in treating *Raynaud's disease*, dysmenorrhea, and tocolysis, although it has not yet been approved for clinical use [57–59].

Side Effects and Contraindications

As with any medication, vaptans can have side effects, the most common of which include headache, hypotension, nausea, constipation, polyuria, polydipsia, dehydration, hyperkalemia, hyperglycemia, hypoglycemia, hypernatremia, hyperuricemia, decreased appetite, diarrhea, dry mouth, pollakiuria, and malaise. Local irritation may occur after the intravenous administration of conivaptan. Diuretic resistance can develop as a result of the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system as a compensatory hemostatic mechanism [11, 60, 61].

There are contraindications for the use of vaptans, including hypovolemic hyponatremia, anuria in patients who do not perceive thirst, and long-term use in autosomal dominant polycystic kidney disease. Caution is warranted in patients with hepatic impairment, and vaptans should be avoided during pregnancy due to demonstrated teratogenicity in animal models. They are also contraindicated during breastfeeding [62].

Drug Interactions

Several studies have explored drug-drug interactions involving tolvaptan and conivaptan, particularly concerning their metabolism by the CYP3A4 enzyme. Co-administration of vaptans with the CYP3A4 inhibitor ketoconazole significantly increases the plasma levels of vaptans; for example, the clearance of tolvaptan is reduced by 80%, leading to a threefold increase in its plasma concentration [11]. Conivaptan, being both a substrate and an inhibitor of the CYP3A4 isoenzyme, follows non-linear kinetics and potentiates the effects of midazolam and simvastatin [33, 63, 64].

The combination of conventional diuretics and vaptans is generally well tolerated, although a reduction in the dose of tolvaptan is recommended when taken with grapefruit juice. Significant interactions also occur with various CYP3A4 inhibitors such as isoconazole, posaconazole, itraconazole, clarithromycin, mifepristone, ritonavir, atazanavir, and indinavir. Conversely, strong CYP3A4 inducers (e.g. rifampicin) taken simultaneously may reduce tolvaptan exposure and efficacy. When tolvaptan is co-administered with rifampicin, its C_{max} can be reduced by approximately 85%. Therefore, co-administration of tolvaptan with strong CYP3A4 inducers (e.g. rifampicin, rifabutin, rifapentine, phenytoin, carbamazepine, and St. John's wort) should be avoided [9, 11, 65–68].

Summary

The development of vasopressin antagonists, known as „vaptans,” has introduced a novel class of drugs for the treatment of *hyponatremia*. Vaptans encourage the excretion of water (*aquaresis*) without affecting the excretion of other electrolytes, such as sodium ions. The metabolism of vaptans results in more water-soluble, polar active metabolites; the differences arise from the structural specificity of each compound. Their use necessitates increased caution in patients with liver and kidney disease and attention should be paid to potential drug interactions.

This study has been supported by the Transylvanian Museum Association of Medicine and Pharmacy and the Faculty of Pharmacy of Semmelweis University (contract no. 245/2022).

List of abbreviations

ADH - Antidiuretic Hormone
ADHF - Acute Decompensated Heart Failure
ATC - Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
FDA - Food and Drug Administration
EMA - European Medicines Agency
SIADH - Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone secretion
HPLC - High-Performance Liquid Chromatography
 $\lambda_{\max}$ - Maximum Absorption

LC-MS/MS-ESI - Liquid Chromatography Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry

UV- Vis - Ultraviolet -Visible

UHPLC - Ultra-High-Performance Liquid Chromatography

RP-UHPLC - Reversed-Phase Ultra-High-Performance Liquid Chromatography

CE-DAD - Capillary Electrophoresis Method Coupled to a Diode Array Detector

t_{max} (h) - time to reach maximum plasma concentration

t_{1/2} (h) - elimination half-life

ARPKD - Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease

References

1. Jao GT, Chiong JR. Hyponatraemia in acute decompensated heart failure: mechanisms, prognosis, and treatment options. *Clinical cardiology*. 2010 Nov;33(11):666-71.
2. Ede KÉ, István BA, Tenno DA, Gergely DA, István KI. A hyponatraemia diagnosztikájának és kezelésének gyakorlati útmutatója. Elérhető: https://www.doki.net/tarsasag/nephrologia/upload/nephrologia/document/HN_2015_3_iranyelv_kommentar.pdf?web_id=
3. la Nuez Veulens A, Ginarte YM, Fernandez RE, Leclerc F, Cabrera LA. Prediction of molecular interactions and physicochemical properties relevant for vasopressin V2 receptor antagonism. *Journal of Molecular Modeling*. 2022 Feb; 28(2):31.
4. Rondon-Berrios H, Berl T. Vasopressin receptor antagonists in hyponatraemia: uses and misuses. *Frontiers in medicine*. 2017 Aug 21;4:141.
5. Jao GT, Chiong JR. Hyponatraemia in acute decompensated heart failure: mechanisms, prognosis, and treatment options. *Clinical cardiology*. 2010 Nov;33(11):666-71.
6. Vigh J, Ábrahám G, Kálmán J, Zöllei M, Forster T. A hyponatraemia klinikai jelentősége. *Orvosi Hetilap*. 2019 Feb;160(8):314-9.
7. Gyires K, Fürst Zs, Ferdinandy P – Farmakológia és klinikai farmakológia, Medicina, Budapest, 2020, 261- 277.
8. <https://www.pharmindex-online.hu/uj-gyogyszercsoport-elso-tagja-tolvaptan>
9. G. Aperis, P. Alivannis – Tolvaptan: A New Therapeutic Agent, *Recent Clinical Trials*, 2011, 6(2).
10. J.G. Verbalis – AVP Receptor Antagonists as Aquaretics: Review and Assessment of Clinical Data, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2006, 73(3).
11. C. Villabona – Antagonistas del receptor de vasopresina: Los vaptanes, *Endocrinología y Nutrición*, 2010, 57(2): 41–52.
12. T. Titko, L. Perekhoda, I. Drapak, Y. Tsapko – Modern trends in diuretics development, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, 208.
13. <https://www.ema.europa.eu/en>
14. https://www.otsuka.co.jp/en/company/newsreleases/2018/20180425_1.html
15. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/samsca>

16. <https://investors.centessa.com/news-releases/news-release-details/centessa-pharmaceuticals-makes-strategic-decision-discontinue>
17. <https://www.pharmaceutical-technology.com/data-insights/balovaptan-f-hoffmann-la-roche-post-traumatic-stress-disorder-ptsd-likelihood-of-approval/?cf-view>
18. Liu C, Xia L, Fu K, Cao X, Yan W, Cheng J, Roux T, Peletier LA, Yin X, Guo D. Revisit ligand-receptor interaction at the human vasopressin V2 receptor: A kinetic perspective. *European Journal of Pharmacology*. 2020 Aug 5;880:173157.
19. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
20. <https://patents.google.com/patent/CN102060769B/en>
21. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00872>
22. <https://go.drugbank.com/drugs/DB06212>
23. <https://go.drugbank.com/drugs/DB06666>
24. <https://go.drugbank.com/drugs/DB13929>
25. <https://go.drugbank.com/drugs/DB14823>
26. Patil MR, Patil AS, Shirkhedkar AA. Novel and eco-friendly UV-Spectrophotometry methods for estimation of Tolvaptan using hydrotropic agent. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry*. 2020;6:115-9.
27. Jiang J, Tian L, Huang Y, Yan Y, Li Y. A rapid and sensitive LC-MS/MS-ESI method for the determination of tolvaptan and its two main metabolites in human plasma. *Journal of Chromatography B*. 2016 Aug 1;1027:158-64.
28. Sebai MM, Sm EA, Mm B, Aa H. Analytical Methods for Determination of Certain Sartans and Diuretics. *J. Chem. Sci. Chem. Eng*. 2020;1:11-8.
29. Q. Pei et al. – Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of tolvaptan in human plasma and its application to a pharmacokinetic study, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2013, 913–914: 84–89.
30. P. Guo et al. – Simultaneous determination of canrenone, digoxin and tolvaptan by UHPLC-MS/MS: Application in heart failure patients, *Bioanalysis*, 2020, 12(9): 569–582.
31. Furukawa M, Yamasaki Y, Hirao Y, Umehara K. Enantioselective analysis of tolvaptan in rat and dog sera by high-performance liquid chromatography and application to pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography B*. 2014 Aug 15;965:112-8.
32. S. Akutsu, T. Naito, K. Hoshikawa, M. Saotome, Y. Maekawa, J. Kawakami – An enantiomeric quantitative LC-MS/MS method for tolvaptan and its monohydroxylates in human plasma using a reversed-phase separation procedure, *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 180.
33. Mazzarino, M., Buccilli, V., De la Torre, X., Fiacco, I., Palermo, A., Ughi, D. and Botrè, F., 2017. Characterization of the phase I and phase II metabolic profile of tolvaptan by in vitro studies and liquid chromatography-mass spectrometry profiling: Relevance to doping control analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 145, pp.555-568.
34. Gaibelet G, Fouillen A, Stéphanie R, Orsel H, Mendre C, Kanso A, Lanotte R, Nguyen J, Dimon J, Urbach S, Sounier R. Biased activation of the vasopressin V2 receptor probed by NMR, paramagnetic ligands, and molecular dynamics simulations. *bioRxiv*. 2023:2023-06.
35. Kadi AA, Alrabiah H, Attwa MW, Attia S, Mostafa GA. Development and validation of HPLC-MS/MS method for the determination of lixivaptan in mouse plasma and its application in a pharmacokinetic study. *Biomedical Chromatography*. 2017 Nov;31(11):e4007.
36. AlRabiah H, Bakheit A, Abounassif M, Mostafa GA. Spectrofluorimetric methods for the determination of lixivaptan and its hydrolysis product in human plasma and urine, with factors optimization study. *Journal of Molecular Liquids*. 2018 Jan 1;249:764-71.
37. Miyazaki T, Fujiki H, Yamamura Y, Nakamura S, Mori T. Tolvaptan, an Orally Active Vasopressin V2-Receptor Antagonist—Pharmacology and Clinical Trials. *Cardiovascular drug reviews*. 2007 Mar;25(1):1-3. Decaux G. V2-antagonists for the treatment of hyponatraemia. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007 Jul 1;22(7):1853-5.
38. Lava SA, Zollinger C, Chehade H, Schaffner D, Sekarski N, Di Bernardo S. Diuretics in pediatrics. *European Journal of Pediatrics*. 2023 May;182(5):2077-88.
39. Kondo K, Yamamura Y. The Discovery of Samsca® (Tolvaptan): The First Oral Nonpeptide Vasopressin Receptor Antagonist. *Case Studies in Modern Drug Discovery and Development*. 2012 May 11:336-59.
40. J.J. Liu, D.S. Johnson – *Modern Drug Synthesis*, John Wiley and son, New Jersey, 2010, 175- 189.
41. <https://www.chemicalbook.com/> (Utolsó megnyitás dátuma 2023.05.10)
42. Matsuura R, Doi K. Vaptans and the Treatment of Hyponatraemia. In *Critical Care Nephrology* 2019 Jan 1 (pp. 364-368). Elsevier.
43. Rangarajan B, Binoy V, Hingmire SS, Noronha V. Tolvaptan. *South Asian journal of cancer*. 2014 Jul;3(03):182-4.
44. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *The Lancet*. 2008 May 10;371(9624):1624-32.
45. Tzoulis P, Kaltsas G, Baldeweg SE, Bouloux PM, Grossman AB. Tolvaptan for the treatment of the syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2023 May;14:20420188231173327.
46. <https://ichgcp.net/hu/clinical-trials-registry/NCT04782258>
47. Der-Nigoghossian C, Lesch C, Berger K. Effectiveness and tolerability of conivaptan and tolvaptan for the treatment of hyponatraemia in neurocritically ill patients. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2017 May;37(5):528-34.
48. Heidman LM, Peinetti N, Copello VA, Burnstein KL. Exploiting dependence of castration-resistant prostate cancer on the arginine vasopressin signaling axis by repurposing vaptans. *Molecular Cancer Research*. 2022 Aug 5;20(8):1295-304.
49. Marroncini G, Anceschi C, Naldi L, Fibbi B, Baldanzi F, Martinelli S, Polvani S, Maggi M, Peri A. Low sodium and tolvaptan have opposite effects in human small cell lung cancer cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2021 Nov 1;537:111419.
50. Sinha S, Dwivedi N, Tao S, Jamadar A, Kakade VR, Neil MO, Weiss RH, Enders J, Calvet JP, Thomas SM, Rao R. Targeting the vasopressin type-2 receptor for renal cell carcinoma therapy. *Oncogene*. 2020 Feb 6;39(6):1231-45.
51. Silva DL, Damasceno LL, Sales EF. Balovaptan and Autism Spectrum Disorder. *Insights Biomed Res*. 2020;4(1):120-4.
52. Schneider P, Bissantz C, Bruns A, Dolente C, Goetschi E, Jakob-Roetne R, Künnecke B, Mueggler T, Muster W, Parrott N, Pinard E. Discovery of balovaptan, a vasopressin 1a receptor antagonist for the treatment of autism spectrum disorder. *Journal of medicinal chemistry*. 2020 Jan 17;63(4):1511-25.
53. Hollander E, Jacob S, Jou R, McNamara N, Sikich L, Tobe

- R, Smith J, Sanders K, Squassante L, Murtagh L, Gleissl T. Balovaptan vs placebo for social communication in childhood autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*. 2022 Aug 1;79(8):760-9.
54. Jacob S, Veenstra-VanderWeele J, Murphy D, McCracken J, Smith J, Sanders K, Meyenberg C, Wiese T, Deol-Bhullar G, Wandel C, Ashford E. Efficacy and safety of balovaptan for socialisation and communication difficulties in autistic adults in North America and Europe: a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Psychiatry*. 2022 Mar 1;9(3):199-210.
55. Kimi S, Maiti R, Srinivasan A, Mishra BR, Hota D. Efficacy and safety of V1a receptor antagonists in autism spectrum disorder: A meta-analysis. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2024 Feb;84(1):3-13.
56. Baska F, Bozó É, Patócs T. Vasopressin receptor antagonists: a patent summary (2018-2022). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2023 May 4(just-accepted).
57. Brouard R. Relcovaptan for the prevention of dysmenorrhoea?. *Inpharma*. 2000 Jun;1240:3.
58. Izumi Y, Miura K, Iwao H. Therapeutic potential of vasopressin-receptor antagonists in heart failure. *Journal of pharmacological sciences*. 2014 Jan 1;124(1):1-6.
59. Sandgren JA, Lingonegoro DW, Pearson NA, Perschbacher KJ, Santillan DA, Scroggins SM, Gibson-Corley KN, Pierce GL, Santillan MK, Grobe JL. Vasopressin Induces Discrete Symptoms of Preeclampsia through Receptor-and Gestational Age-Specific Mechanisms. *The FASEB Journal*. 2017 Apr;31:1027-6.
60. Ali F, Raufi MA, Washington B, Ghali JK. Conivaptan: a dual receptor vasopressin v1a/v2 antagonist. *Cardiovascular drug reviews*. 2007 Sep;25(3):261-79.
61. Zinkovsky D. Side effects, ADRs & ADEs of diuretics. In *Side Effects of Drugs Annual 2021 Jan 1* (Vol. 43, pp. 259-265). Elsevier.
62. Lechrich RW, Ortiz-Melo DI, Patel MB, Greenberg A. Role of vaptans in the management of hyponatraemia. *American journal of kidney diseases*. 2013 Aug 1;62(2):364-76.
63. Hirai T, Kondo Y, Sakazaki Y, Seki A, Ishitsuka Y, Iwamoto T. Drug-drug interaction signals between loop diuretics and teicoplanin during acute kidney injury evaluated using Japanese spontaneous adverse drug event reports. *Scientific Reports*. 2023 Aug 26;13(1):13989.
64. Bhavé N, Gluckman T, Wiggins B. Drug-drug interactions with Paxlovid and select cardiovascular medications. *Elérhető*.
65. <https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/174744/COVID-Drug-Clinical-Bulletin.pdf?sequence=2>
66. Shoaf SE, Bricmont P, Mallikaarjun S. Effects of CYP3A4 inhibition and induction on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolvaptan, a non-peptide AVP antagonist in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*. 2012 Apr;73(4):579-87.
67. Hellenbart EL, Kaluzna SD, DiDomenico RJ. Principles of Heart Failure Pharmacotherapy. *Heart Failure*. 2022 Jul 11:41-55.
68. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138728/anx_138728_hu.pdf
69. Cresswell FV, Musubire AK, Århem KM. Treatment guidelines for tuberculosis and tuberculous meningitis. In *Tuberculous Meningitis 2020 Jan 1* (pp. 67-101). Academic Press.

A vazopresszin antagonisták kémiai és hatástani jellemzése

Kelemen Hajnal, Barta Ágota - Noémi

Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, Gyógyszerészeti Kar, Gyógyszerészeti Kémia Tanszék

Kivonat • A szív- és érrendszeri betegségek világszerte vezető halálokat jelentenek a fejlett országokban. Akut dekompenzált szívelégtelenségben gyakori a hyponatraemia, mértéke gyakran párhuzamos a szívműködési zavar súlyosságával. Hyponatraemiában testvízfelesleg áll fenn, melynek terápiája a vízfelvétel csökkentésére és a renális (elektrolitmentes) vízkiválasztás növelésére irányul. Utóbbi célból egy új farmakoterápiás csoportot vezettek be, az aquaretikumként szolgáló vazopresszin antagonistákat – „vaptánokat” (tolvaptan, satavaptan stb.) – melyek a vasopresszin-2 („V2”) receptorokat blokkolják a vesetubulusokban. Egyedülálló hatásmechanizmusuk van, elősegítik a víz kiválasztását, és nem befolyásolják más elektrolitok (például nátrium-ionok) kiválasztását. A vaptánok hatásosnak bizonyultak a hyponatraemia megszüntetésében, az inadekvát antidiuretikus hormon (ADH) szindrómában, valamint szív-, és májelégtelenségben. Az összefoglaló közleményben bemutatjuk a vazopresszin antagonisták történetét, előállítását, fizikai-kémiai tulajdonságait, szerkezet-hatás összefüggéseit, és kitérünk e vegyületek farmakológiai tulajdonságaira és hatásmechanizmusára is.

Kulcsszavak • szív- és érrendszeri betegségek, szívelégtelenség, vazopresszin antagonisták

DOI: 10.2478/orvstudert-2022-0015

Bulletin of Medical Sciences 2022, 95(2): 206–223

Bevezetés

A szív- és érrendszeri betegségek világszerte vezető halálokat jelentenek a fejlett országokban. A szívelégtelenségre a nátrium- és folyadékviSSzatartás, a fokozott szimpatikus aktivitás, a paraszimpatikus aktivitás csökkenése, az érösszehúzódnás aktiváció és a citokinszint emelkedése jellemző. A *hyponatraemia* gyakori, és egyre inkább független prognosztikai állapotjelzőként ismerik el, amely kedvezőtlenül befolyásolja a morbiditást és a mortalitást különböző betegségekben, beleértve a szívelégtelenséget is. Akut dekompenzált szívelégtelenségben (ADHF – *Acute Decompensated Heart Failure*) a *hyponatraemia* mértéke gyakran párhuzamos a szívműködési zavar súlyosságával, és tovább súlyosbítja a glomeruláris filtrációs ráta csökkenése és az arginin vazopresszin szabályozási zavara [1].

A *hyponatraemia* a klinikai gyakorlatban a leggyakrabban előforduló folyadék- és elektrolitzavarral járó kórkép. Definíció szerint *hyponatraemiáról* beszélünk, ha a szérumnátrium-koncentráció ≤ 135 mmol/l, ami a sürgősséggel történő kórházi felvételek 15-20%-ának hátterében kimutatható, és a kritikus állapotú betegek 20%-ában igazolható.

Hyponatraemiában testvízfelesleg áll fenn, melynek terápiája a vízfelvétel csökkentésére és a renális (elektrolitmentes) vízkiválasztás növelésére irányul [2 – 7].

A közelmúltban új farmakoterápiás csoport alakult az ATC-ben (Anatómiai, gyógyászati és kémiai osztályozási rendszer – *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*): C03XA alatt, *vazopresszin antagonisták* néven [8].

Közleményünkben az új támadáspontú *vazopresszin antagonisták* kémiai, hatástani ismereteit foglaljuk össze,

amelyek a gyógyszerész számára nélkülözhetetlenek a farmakokinetika, a hatásmechanizmus, a mellékhatások megértéséhez és ezáltal a szakszerű betegtájékoztatáshoz.

Történet, áttekintés

Az *arginin-vazopresszin* receptort antagonizáló, nem peptid szerkezetű vegyületek, gyűjtőnevükön *vaptánok*, az 1990-es évektől kezdve kerültek előtérbe.

A *vazopresszin* egy peptid természetű hormon, amely a hipotalamusz elülső részében a *nucleus supraopticus* és a *nucleus paraventricularis* sejteiben termelődik, különböző ingerek hatására, például a vértérfogat vagy a vérnyomás csökkenése, és a hipofízis hátulsó lebenyében tárolódik [7, 9, 10].

A vazopresszin antagonistákat a *hyponatraemia* kezelésére használják, különösen a veleszületett szívelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Az első tudományos próbálkozások során az antidiuretikus hormon mintájára készítettek lehetséges antagonistá vegyületeket, viszont ezek nem bizonyultak megfelelőnek a terápiába való bevezetésre a peptid szerkezet csökkent biodisponibilitása és a kötelező parenterális adagolás miatt.

Ezután fejlesztették a *nem fehérje természetű* vegyületeket, ezek olyan képviselők, amelyek hosszabb felezési idővel rendelkeztek: a szelektív V2 antagonistá *mozavaptán*, *lixivaptán*, *tolvaptán*, *szatavaptán* és a nem szelektív, V1 és V2 antagonistá *conivaptán* [11].

A *vaptánok* nem hivatalosak egyetlen gyógyszerkönyvben sem, az Egyesült Államok Gyógyszer- és Élelmiszerügyi hivatala (FDA – Food and Drug Administration) 2004-ben hagyta jóvá a *conivaptánt* eurolémiás és hipervolé-

miás hyponatraemia kezelésére, de időközben az orális alkalmazás engedélyét bevonták a fokozott enzimmikroönhatás veszélye miatt.

A *tolvaptán* 2009 óta forgalmazható az Egyesült Államok területén, a *lixivaptán* harmadik fázisú kísérleteit pedig 2022-ben beszüntették [12].

Japánban a *mozavaptánt* is engedélyezték, viszont csekély hatása miatt kiszorult a terápiából, a *tolvaptán* az Egyesült Királyság területén is forgalmazható.

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA – European Medicines Agency) 2009-ben hagyta jóvá a *tolvaptán* originális (eredeti) tablettáinak forgalmazását inadekvát vazopresszin termelés miatt kialakult szekunder hyponatraemia kezelésére (*Syndrome of Inappropriate Anti Diuretic Hormone secretion* – SIADH) [13].

A vaptánok felfedezésének és bevezetésének történeti áttekintését az **1. táblázat** mutatja be [14 – 18].

A vaptánok **kémiai szerkezet** szerinti csoportosítása: *benzazepin* származékok, mint a *mozavaptán*, *tolvaptán*, amelyek szelektív V2 antagonisták, illetve a nem szelektív V1 és V2 antagonistá *conivaptán*. További csoport az *1,4-benzodiazepin* szerkezetű, V2 antagonistá *lixivaptán*, illetve V1 gátló *balovaptán*. A *pirrolidin* vázas vaptánok közül említésre méltó a *nelivaptán* és a *relcovaptán* [19].

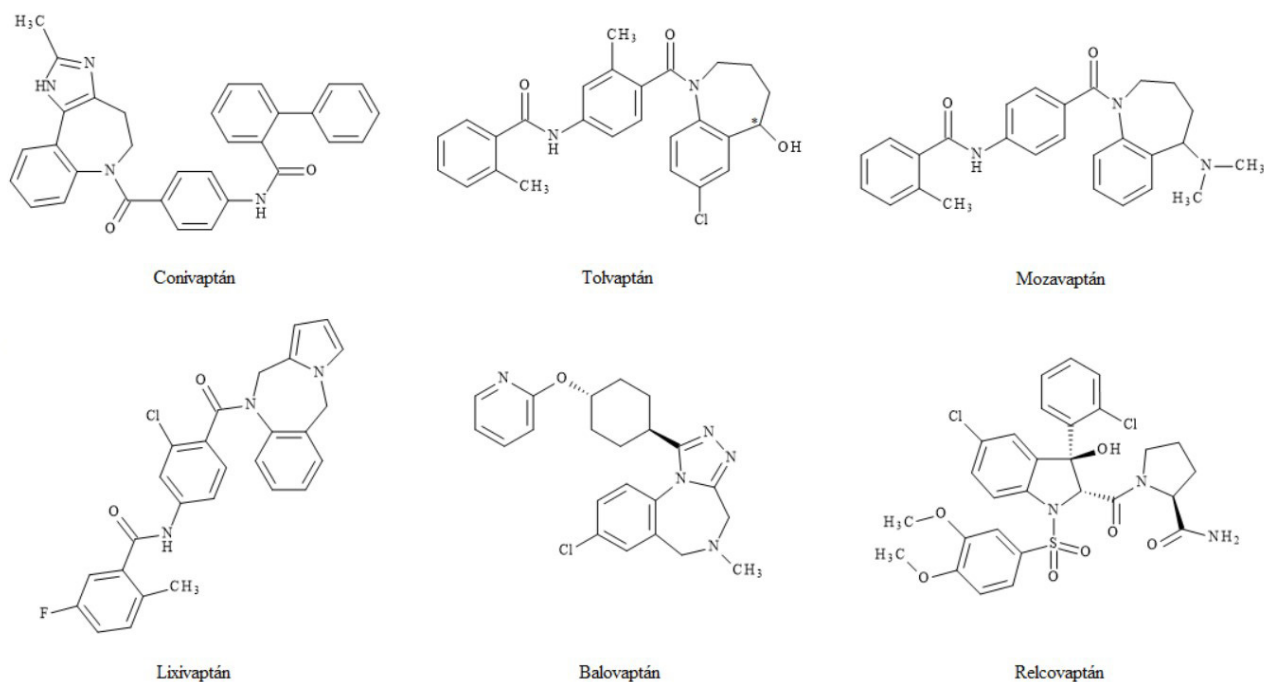
A kémiai szerkezetet az **1. ábra** mutatja be [19].

Előállítás

A vaptánok előállítását a *tolvaptán* példáján szemléltetjük, amely vegyület előállítása 7-klór-1,2,3,4-tetrahidrobenzoazepin-5-on-ból kiindulva 2-metil-4-nitro-benzoil kloriddal történik N-metil-morfolin jelenlétében a **2. ábra** által bemutatott folyamat szerint [20].

1. táblázat. A vaptánok felfedezésének és bevezetésének történeti áttekintése

Hatóanyag	Fejlesztő cég	Kereskedelmi név	Törzskönyvezés éve
Conivaptán	Astellas Pharma/Kotobuki Pharmaceutical, Tokyo, Japan	Vaprisol®	2005
Mozavaptán	Otsuka Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan	Physuline®	2006
Tolvaptán	Otsuka Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan	Samsca®	2009
		Jinarc®	2015
Lixivaptán	Centessa Pharmaceuticals, Chiesi, USA	-	2022 a klinikai vizsgálatok III. fázisát beszüntették
Balovaptán	F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Switzerland	-	Klinikai vizsgálatok III. fázisa
Satavaptán	Sanofi-Aventis, Paris, France	-	2009 a klinikai vizsgálatok III. fázisát beszüntették



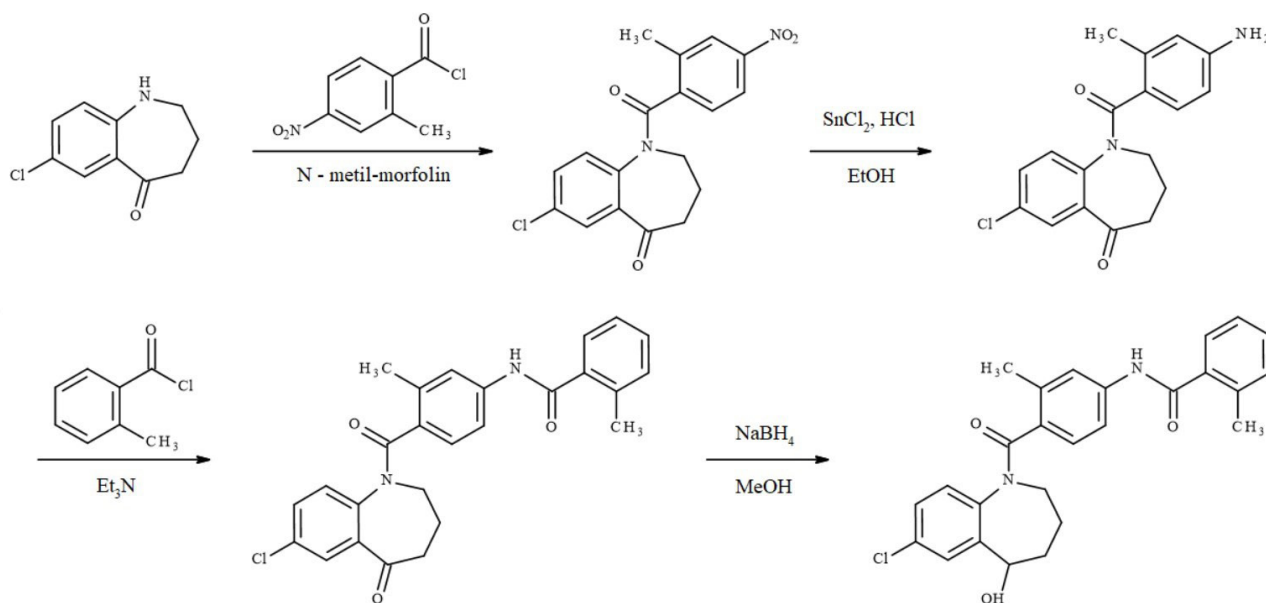
1. ábra. A vaptánok kémiai szerkezete

Fizikai-kémiai tulajdonságok

A forgalomban lévő vaptánok kristályos vegyületek, alig oldódnak vízben. A nagy teljesítményű folyadék-kromatográfiával (HPLC – *High-performance Liquid-chromatography*) meghatározott $\log P$ értékeik csökkenő

tendenciát mutatnak a conivaptan ($\log P=5,23$) > lixivaptan ($\log P=4,99$) tolvaptan ($\log P=4,14$) > relcovaptan ($\log P=3,74$) balovaptan ($\log P=3,681$) irányába, ami összefüggést jelez a gyógyszerek vesén kívüli egyéb szövetekben mért eloszlásával.

Optikailag aktív vegyületek, racém formában kerülnek forgalomba [21-25].



2. ábra. A tolvaptán előállítása

Analitika

A szerkezetükben levő kiterjedt konjugáció következtében UV aktív vegyületek, spektrumukra általánosan jellemző a metanolban felvett 269 nm körüli intenzív maximum [26].

A szakirodalmi módszerek közül a leggyakrabban alkalmazott eljárás a HPLC, különböző detektálási módzerekkel. Az UV-detektálás mellett más hatékony eljárásokkal (pl. tömegspektrometria) való kapcsolást is alkalmaznak. A HPLC módszer mellett szól az eredmények jó reprodukálhatósága egy adott rendszerben, az eljárás sokoldalúsága, a sokféle detektor.

A vazopresszin antagonisták kimutatására elektronspray ionizációs tömegspektrométerrel összekötött nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiát (LC–MS/MS-ESI – *Liquid Chromatography Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometric*) alkalmaznak, úgy a monokomponens, mint a különböző gyógyszeres keverékek vagy a degradációs metabolitok jelenlétében is [27, 28].

A tolvaptán UV – Vis spektrofotometriás meghatározásánál vizes közegben, mivel vízben oldhatatlan, ezért hidrotrop anyagot alkalmazva növelték az oldékonyságot: a legmegfelelőbbnek 5% nátrium- lauril- szulfát oldat bizonyult; a maximális abszorbanciát 269 nm-en mérték [26].

Tolvaptán humán plazmából való kimutatására és farmakokinetikai vizsgálatára HPLC – MS (*High-performance Liquid-chromatography – Mass spectrometry*) módszert alkalmaztak, 2-demetil-tolvaptán belső standard jelenlétében [29].

Plazmából meghatározták szimultán a szívélegtelenységben alkalmazott canrenon, digoxin és tolvaptánt is [30].

A tolvaptán szerkezetében, 5-ös pozícióban, egy aszimmetrikus szénatom van, az izomerek enantiomér-szelektív elválasztására RP – HPLC (*Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography*) módszer alkalmazható. Az oszlop cellulóz töltetű, a mozgófázis acetonitril, víz és ecetsav 55:45:5 arányú keveréke. A méréseket 265 nm hullámhosszon végezték [31].

Kifejlesztettek HPLC – MS módszert szintén a tolvaptán optikai izomérjeinek (5R- és 5S-tolvaptánok) elválasztására, amely alkalmas még a metabolizáció során keletkező három pár diol-szerkezetű 3,4- monohidroxiátok enantiomérjeinek kimutatására is, amelyek két királis centrummal rendelkeznek a benzazepin gyűrű 3,5 és 4,5 helyzetében. A metabolitok V2 receptor antagonisták

hatással rendelkeznek. A fehérjementesített plazma-mintákat poliszacharid alapú királis oszlop segítségével választották el fordított fázisú elúciós módban. A tömegspektrométer pozitív ionos elektropray ionizációs üzemmódban működött. A tolvaptán-monohidroxiát enantiomerek kromatográfiás csúcsait az 5R- és 5S-tolvaptán rekombináns CYP3A4/5 bontásával azonosították [32].

A tolvaptán optikai izomérjeinek (5R- és 5S-tolvaptánok) elválasztását a **3. ábra** szemlélteti.

A szakirodalomban a tolvaptán metabolizációja kapcsán leírják, hogy a tolvaptán fázis I és II metabolizációja során valójában húsz különböző bomlástermék keletkezik. Legjelentősebb mennyiségben a dealkilált, monohidroxiált, karboxilált, és az oxidáció miatt felhasított benzazepin gyűrűvel rendelkező metabolitok fordultak elő. Ezek meghatározására pedig egy tömegspektrométerhez kötött fordított fázisú folyadék kromatográfiás (LC–MS) eljárást alkalmaztak. A kifejlesztett módszer hasznosnak ígérkezik a diuretikumokat kimutató dopping- tesztek esetén, hiszen 2014 óta a *World Anti-Doping Agency* a vaptánokat a “*Diuretics and masking agents*” dopping-szerek csoportjába sorolja [33].

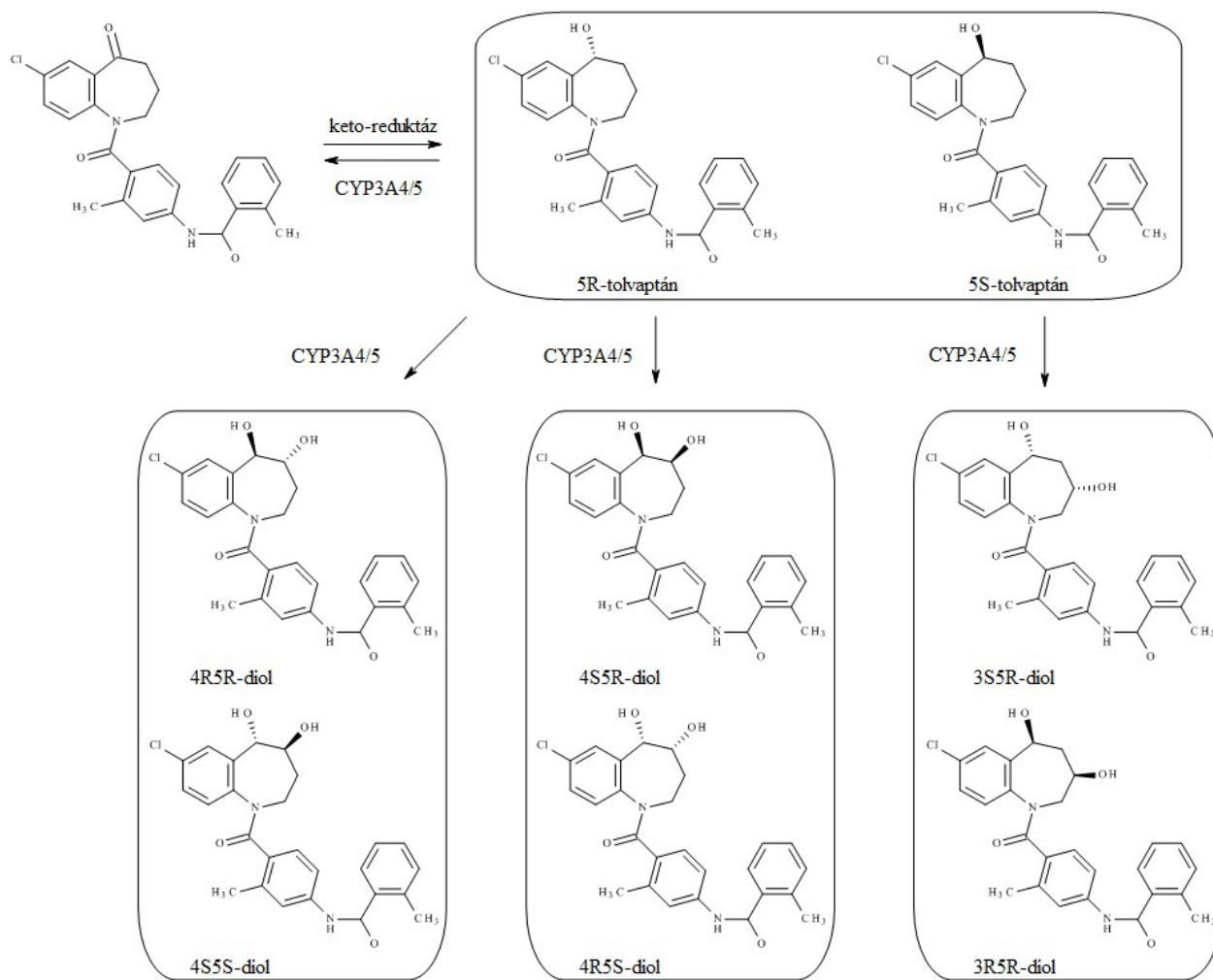
Magmágneses rezonancia spektroszkópia (NMR – *Nuclear Magnetic Resonance*) molekula-spektroszkópiai módszerrel farmakokinetikai vizsgálatokat végeztek: konformáció változást figyeltek meg a V2 receptorok agonista vagy antagonist ligandum bekapcsolódása után [34].

A lixivaptán meghatározható HPLC-MS módszer alapján, állófázisként C18 töltetű oszlopot, mozgófázisként pedig acetonitril és ammónium- formiát 40:60 arányú keverékét alkalmazva [35].

Ismert olyan spektrofotometriás módszer, amely méri úgy a lixivaptánt, mint a hidrolízis során képződő metabolizációs bomlástermékeket humán plazmából és vizeletből is [36].

Hatásmechanizmus

A vazopresszin, más néven *antidiuretikus hormon* (ADH), két féle receptoron fejti ki a hatását: V1 és V2. Az első típus még tovább tagolható V1A és V1B alcsoportokra, Gq fehérjével kapcsolatos, aminek eredményeként a foszfinozitol útvonalon keresztül az intercelluláris kalciumszint emelkedéséhez és bizonyos fehérjék foszforilációjához vezet.



3. ábra. A tolaptán optikai izomérjeinek (5R- és 5S-tolaptánok) elválasztása [32]

A V1A receptor megtalálható a simaizomban, vérlemezékben, májban, mellékvesében, zsírsejtekben, a szívben, a méhben, és ennek következtében érösszehúzódáshoz, glikogenolízishez, vérlemezke aggregációhoz, idővel érsimaizom proliferációhoz vezet.

A V1B altípus a központi idegrendszerben, az adenohipofízisben helyezkedik el, és az ACTH, illetve prolaktin felszabadulást serkenti.

A szervezet folyadék homeosztázisának fenntartásában fontos szerepe van a V2 receptoroknak, amelyek a vese gyűjtőcsatornácskáinak basolaterális membránjában lelhetők fel, és az adenilát-cikláz aktivációja által növelik meg a cAMP szintet, ami az aquaporinok fehérjéinek foszforilációját, és ezek vezikuláinak az exocitózist idézi elő. Ennek az egész folyamatnak köszönhetően megnövekedik a vízcsatornácskák

száma, és fokozódik a vízvisszaszívódás, míg az elektrolit kiválasztás nem érintődik.

További kutatások azt mutatták, hogy a V2 receptorok az endotél sejtekben is megtalálhatóak, ahol a koagulációs faktorok felszabadulásáért lennének felelősek [7, 11].

A vaptánok diuretikus hatásukat a vese gyűjtőcsatornácskák basolaterális membránján lévő V2 receptorok antagonizálása révén fejtik ki. A gátlás eredményeképpen fokozódik a kiválasztott vizelet mennyisége, miközben a szervezet elektrolit-anyagcseréje érintetlen marad.

A farmakodinámiát tekintve a vaptánok és az antidiuretikus hormon részben átfedik egymás kötőhelyét a receptoron, viszont az antidiuretikus hormonhoz képest, amely a felszínen kapcsolódik a receptorhoz, a vaptánok mélyebbre, a transzmembrán részhez kötődnek, ezáltal akadályozva a hormon – receptor kapcsolódását [7, 37-38].

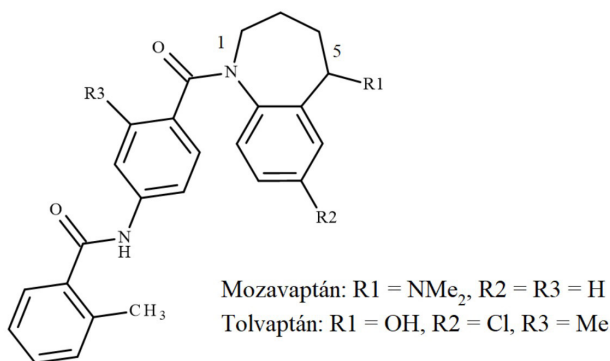
Szerkezet – farmakológiai hatás összefüggések

A vaptánok alapszerkezetét benzollal kondenzált héttagú gyűrű alkotja, amelyhez további két aromás gyűrű is kapcsolódik amid kötéssel. A *benzazepin* vázas vaptánok kémiai szerkezete a **4. ábrán** látható [12].

Az 5. kötődési helyen *hidroxil-* vagy *alkoxi-*csoport, *aminocsoport* megjelenése növeli az orális felhasználhatóság mértékét, illetve, ha az amino csoport szubsztituálva van *piridilmetil*, *karbamoilmetil* vagy *aminoalkil* láncsal, javul a vízdékonyság is.

A benzamid rész terminális végéhez kapcsolt *lipofil* csoport növeli a receptorhoz való kötődést és ezáltal a biológiai aktivitást. A 3-as helyzetben megjelenő *klór* atom vagy *metil* elősegítette a V2 receptorra való szelektivitást.

A *conivaptán* kifejlesztése az 5-des-dimetilamino-mozavaptán optimalizálásából indul ki, mivel ez a vegyület már mindkét típusú vazopresszin receptor iránt mutatott affinitást. Ezen hatás tovább fokozható az 5-ös helyzetű szolubilizáló csoportok orientációjának csökkentésével,



4. ábra. Benzazepin-vázis vaptánok kémiai szerkezete

ha a szén- nitrogén kötés egy alkil-metilidén csoporttal lesz helyettesítve. A keletkezett vegyületek sav vagy bázis hatására izomerizációra hajlamosak.

A *tiazolbenzazepin* váz is sikeresnek bizonyult, cseréje egy imidazol gyűrűre növelte a receptor- kötődési affinitást.

Az *aminoalkil* szubsztituens hosszának változtatása vezetett az imidazobenzazepin szerkezet felfedezéséhez, illetve közvetve a biodisponibilitás növekedéséhez és a fokozott V1 és V2 affinitáshoz.

A tolvaptán molekula is a mozavaptán továbbfejlesztési törekvéseiből született [39-41].

Farmakokinetikai tulajdonságok

A *vazopresszin antagonisták* javarészt orálisan adagolt vegyületek, kivételt képez a *conivaptán* (parenterális); közepes biodisponibilitással, és magas plazmafehérje kötődéssel (99%) rendelkeznek. A metabolizáció a májban, jellemzően a CYP3A4 izoenzim útján történik, széklettel ürülnek a szervezetből.

A vaptánok metabolizációja az általános útvonalat követi – N-dezalkilezés, O-dezalkilezés, hidroxilálódás, dezamináció –, amelynek során vízdékonnyabb, polárosabb metabolitok keletkeznek; az eltérések az egyes képviselők szerkezeti sajátosságaiból erednek.

A *tolvaptán* a CYP3A4 izoenzim által közvetített dehidrogénezéssel és hidroxilációval metabolizálódik, így emberben számos metabolit képződik. A hidroxil-benzazepin gyűrűben végbemenő dehidrogénezés az 5-ös pozícióban lévő hidroxicsoprot egyik oxidjának metabolitját képezi. A tolvaptán ezen metabolikus reakciója reverzibilis [42, 43].

A vaptánok legfőbb farmakokinetikai jellemzőit a **2. táblázat** tartalmazza.

2. táblázat. Vaptánok farmakokinetikai jellemzői [42]

Hatóanyag	Adagolás	Felezési idő (óra)	Metabolizáció	Kiürülés
Conivaptán	Intravénás	14-17	CYP3A4	Széklettel, vizelettel
Tolvaptán	Orális	6-8	CYP3A4 és P-glikoprotein	Széklettel
Lixivaptán		7-10	CYP3A4	
Mozavaptán		1-8		
Satavaptán		14-17		
Balovaptán		47		

Hatás, alkalmazás

A *tolvaptán* egy erős, rendkívül szelektív és orálisan hatékony, nem peptid vazopresszin V2 receptor antagonistája. Elősegíti a víz diurezist (*aquaresis*) az elektrolitok kiválasztása nélkül, növeli a szérum Na⁺-koncentrációját és a vizelet térfogatát, valamint csökkenti a vizelet ozmolalitását. Más szavakkal, a tolvaptán csak elősegíti a víz kiválasztását, és nem befolyásolja más elektrolitok (például nátrium-ionok) kiválasztását.

A tolvaptánt 2009-ben törzskönyvezték, javasolják a túlzott vízviisszatartás kezelésére (SIADH) szívelégtelenségben és májcirrózisban szenvedő betegeknél, rövidtávú használatra javasolt eu- és hipervolémiás hyponatraemia, autoszomális domináns policisztás vesebetegség (ARPKD – *Autosomal recessive polycystic kidney disease*) kezelésére.

A SIADH az antidiuretikus hormon inadekvát, folyamatos termelődését vagy hatását jelenti a normál vagy megnövekedett plazmatérfogat ellenére, amely vízretencióhoz, hyponatraemiához és hipoozmolalitáshoz vezet.

Az autoszomális domináns policisztás vesebetegség a leggyakoribb örökletes vesebetegség, a policisztás vesebetegség esetén a vaptánok a V2 receptorok blokkolása által csökkentik az intracelluláris cAMP szintet és ezáltal a vese cisztás epithélialis sejtjeinek a proliferációját és a szerv térfogatnövekedését.

A tolvaptán májcirrózis akut fázisában használva alkalmasnak bizonyult az *ascites* kialakulásának csökkentésében.

A tolvaptán tabletta, granula és szuszpenzió formájában használatos a terápiában [44, 45].

Jelenleg egy multinacionális, többközpontú, nyílt, nem randomizált vizsgálatban zajlik a tolvaptán biztonságosságának értékelése autoszomális recesszív policisztás vesebetegségben szenvedő gyermekeknél [46].

A *conivaptan* egy nem szelektív V1A és V2 receptor antagonistája, amely ebből az osztályból az első volt, amelyet az FDA jóváhagyott (2004) az euvolémiás és hipervolémiás hyponatraemia kezelésére. Rövid távú biztonságosságát és hatékonyságát a hyponatraemia korrekciójában több kettős-vak, randomizált, kontrollált vizsgálattal igazolták. Az arginin - vazopresszin V2-receptorokra gyakorolt hatásának blokkolása akvárist eredményez – a víz elektrolitkímélő kiválasztását –, amely ideális megoldás a hipervolémiás hyponatraemia

korrekciójára. Parenterálisan alkalmazzák, nálunk nincs forgalomban [47].

Az újabb kutatások szerint a vaptánokat tanulmányozzák tumorelles hatásban is. Az onkológiai páciensek 40%-nál megjelenik a hyponatraemia és az alacsony nátriumszint elősegíti a sejtes proliferációt. A rákos sejtek rendelkeznek V2 receptorral, és ha ezeket blokkolják a tolvaptán molekulával, akkor a cAMP csökkenése apoptózist és gátolt sejtciklust indukál [44, 48-50].

A *balovaptán*, egy újabb képviselő, 2018-ban megkapta az FDA-tól az áttörő terápiás gyógyszer jelölést, mivel egy eddig gyógyíthatatlan betegség, az autizmus kezelésére ígérkezett megfelelőnek. A balovaptán szelektív V1 receptor antagonistája, 1,2,4- triazol- 3,4- benzazepin származék, amely képes átjutni a vér- agy gáton és az agyban lévő receptorokon hatni, ezáltal javítva a kommunikációs és szociális készségeket [51-56].

A *relcovaptan* egy szelektív V1a-receptor antagonistája, amely kezdeti pozitív eredményeket mutatott a *Raynaud-kór*, a dysmenorrhoea és a tokolízis kezelésében, bár klinikai felhasználásra még nem engedélyezett [57-59].

Mellékhatások, ellenjavallatok

A többi gyógyszerhez hasonlóan a vaptánok sem mentesek a mellékhatásoktól, a leggyakrabban a fejfájás, hipotenzio, hányinger, obstipáció, polyuria, polydipsia, dehydratio, hyperkalaemia, hyperglykaemia, hypoglykaemia, hypernatraemia, hyperuricaemia, csökkent étvágy, székrekedés, hasmenés, szájszárazság, pollakisuria, polyuria, rossz közérzet jelentkezhet.

A conivaptán intravénás adagolása után nem ritkák a lokális irritációs jelenségek. A hemosztatikus kompenzatórikus mechanizmusként aktiválódó renin-angiotensin-aldoszteron rendszer következtében diuretikum rezisztencia alakulhat ki [11, 60, 61].

A vaptánok alkalmazásának van néhány ellenjavallata is, mint a hipovolémiás hyponatraemia, anuria, olyan betegek esetén, akik nem érzékelik a szomjúságot, illetve hosszútávú használata autoszomális policisztás vesebetegségben. Ugyanakkor elővigyázatosnak kell lenni májkárosodás esetén és mellőzni kell terhességben, mert állatmodellen teratogenitást mutattak, valamint szoptatáskor is ellenjavalltak [62].

Gyógyszer kölcsönhatások

A tolvaptán és a conivaptán esetében is több olyan tanulmány született, amely a CYP3A4 enzimén történő metabolizáció miatt kialakult gyógyszeres interakciókat vizsgálta. Nyilvánvalóvá vált, hogy a vaptánok és a CYP3A4-inhibitor ketokonazol együttadása nagymértékben megnöveli a vaptánok plazmaszintjét, például a tolvaptán clearancét 80%-kal csökkentette, ennek következtében a plazmakoncentrációja a háromszorosára emelkedett [11]. A conivaptán mivel szubsztrátja, de egyben gátlószere is a CYP3A4 izoenzimnek, ezért nem lineáris kinetikát követ, és növeli a midazolám, illetve szimvasztatin hatását [33, 63, 64].

A hagyományos diuretikumok és a vaptánok együttes alkalmazása jól tolerált, viszont a tolvaptán és a grapefruitlé egyidejű használata esetén javasolt a tolvaptán adagjának csökkentése. Ugyancsak erős a kölcsönhatás a CYP3A4 inhibitorokkal: izokonazol, posakonazol, itra-konazol, klaritromicin, mifepriston, ritonovir, atazanavir és indinavir együttes alkalmazásakor. Az egyidejűleg szedett erős CYP3A-indukáló szerek (pl. rifampicin) csökkentik a tolvaptán expozíciót és a tolvaptán hatásosságát. A tolvaptán és a rifampicin egyidejű alkalmazása esetén a tolvaptán C_{max} - értéke körülbelül 85%-kal csökken. Ennél fogva kerülni kell a tolvaptán és az erős CYP3A-indukáló szerek (pl. rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenitoin, karbamazepin és orbáncfű) együttes adását [9, 11, 65-68].

Összefoglalás

A vazopresszin antagonisták a "vaptánok" kifejlesztésével lehetőség nyílt arra, hogy a *hyponatremia* kezelésébe egy specifikusan ható gyógyszercsoportot vezethessenek be.

A vaptánok alkalmazása elősegíti a víz kiválasztását (*acquiresis*) és nem befolyásolja más elektrolitok (például nátrium-ionok) kiválasztását.

A vaptánok metabolizációja során vízdékonnyabb, polárosabb aktív metabolitok keletkeznek; az eltérések

az egyes képviselők szerkezeti sajátosságaiból erednek. Alkalmazásuk fokozott óvatosságot igényel, máj- és vese-betegek esetén, valamint a lehetséges gyógyszer-kölcsönhatásokra is figyelni kell.

Jelen tanulmány az Erdélyi Múzeum-Egyesület Orvos- és Gyógyszerésztudományi Szakosztálya és a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kara által biztosított támogatás keretén belül készült (szerződés száma. 245/2022)

Rövidítések jegyzéke

ADH – *Antidiuretikus Hormon*

ADHF – *Acute Decompensated Heart Failure*

ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*

FDA – *Food and Drug Administration*

EMA – *European Medicines Agency*

SIADH – *Syndrome of Inappropriate Anti Diuretic Hormone secretion*

HPLC – *High-performance Liquid-chromatography*

λ_{max} – *abszorpciós maximum*

LC-MS/MS-ESI – *Liquid Chromatography Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometric*

UV- Vis – *Ultraviolet -visible*

UHPLC – *Ultra-High-performance Liquid-Chromatography*

RP-UHPLC – *Reversed-phase ultra-high-performance liquid chromatography*

CE-DAD – *Capillary electrophoretic method coupled to a diode array detector*

t_{max} (h) – *maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő*

$t_{1/2}$ (h) – *eliminációs felezési idő*

ARPKD – *Autosomal recessive polycystic kidney disease*

Irodalom

(lásd az angol nyelvű cikk végén)