

New oral antidiabetics – pharmaceutical chemical characterization of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors

Hajnal Kelemen, Petra-Edina Mărcuțiu, Adrienn Rausz

George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology of Targu Mures, Pharmaceutical Chemistry

Abstract • Selective sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors represent a novel, innovative class of oral antidiabetic agents for the treatment of type 2 diabetes. The first sodium-glucose transporter (SGLT) inhibitor to be discovered was a naturally occurring O-glycoside, phlorizin, which is found in a number of plants, including the bark of the apple tree root. Although it can lower blood glucose levels, it is not used for this purpose because it is not a selective inhibitor. The structure of the lead molecule, phlorizin, has been further developed into the SGLT-2 inhibitors that are currently on the market. Their mechanism of action is unique: they selectively and reversibly inhibit the sodium-glucose cotransporter-2 at the level of the renal proximal tubule, causing glucosuria and thus reducing blood glucose levels. Gliflozins can be used as monotherapy or in combination with other antidiabetic agents, but can be also combined with injectable agents (insulin). In this review, we present the history, representatives, production, physicochemical properties, test methods, structure-activity relationships, pharmacological properties and mechanism of action of gliflozins.

Keywords • sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, analytics, mechanism of action, pharmacokinetics

DOI: 10.2478/orvtudert-2023-0009

Bulletin of Medical Sciences 2023, 96(2): 107–123

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is the most prevalent chronic endocrine disorder, characterized by impaired carbohydrate metabolism. The term “diabetes mellitus” derives from Latin and Greek origins, diabetes translating as profuse urination (diabinein = overflow) and mellitus as sweet a reference to the condition’s hallmark symptom of sugar excretion in the urine. Thus the main characteristic of the condition is chronically elevated blood glucose levels (hyperglycemia).

According to the American Diabetes Association (ADA), fasting blood glucose levels exceeding 7.0 mmol/L indicate a diagnosis of diabetes, provided the result is confirmed by a subsequent blood glucose measurement. Hyperglycemia arises due to insufficient insulin secretion, insulin resistance, or a combination of both.

Diabetes is associated with severe complications, including retinopathy, blindness, renal failure, cardiovascular disease, neuropathy, stroke, and limb amputations. Effective management can delay or prevent these outcomes [1].

The global prevalence of diabetes has increased dramatically, from an estimated 151 million adults in 2000 to 285 million in 2009, representing an 88% rise [2]. Estimates from the International Diabetes Federation suggest that by 2030, 578 million people will have diabetes, increasing to over 700 million by 2045 [3]. The disease affects individuals across all age groups and geographies, with type 1 and type 2 DM being the most common forms.

Corresponding author

Kelemen Hajnal

George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy,
Science, and Technology of Targu Mures, Pharmaceutical
Chemistry
Gheorghe Marinescu 38.
540142 Targu Mures, Romania
Email: hajnal.kelemen@umfst.ro

Type 1 DM results from autoimmune destruction of insulin-producing β -cells in the pancreatic islets of Langerhans, leading to absolute insulin deficiency. In contrast, type 2 DM is strongly associated with genetic predisposition, obesity, and unhealthy lifestyle factors, which contribute to insulin resistance and β -cell dysfunction, resulting in relative insulin deficiency.

The chronic hyperglycemia of T2DM necessitates effective therapeutic interventions. Recent advances in pharmacotherapy have introduced novel drug classes, including SGLT2 inhibitors. These agents achieve glycemic control through a unique mechanism: reversible inhibition of renal SGLT2, which enhances urinary glucose excretion.

SGLT2 inhibitors represent the latest addition to oral antidiabetic therapy, offering a novel approach to managing T2DM [4, 5]. This review focuses on the chemistry, pharmacokinetics, mechanism of action, and side-effect profile of SGLT2 inhibitors, providing critical insights for pharmacists to deliver informed patient care and counseling.

History and Overview

The first sodium-glucose *cotransporter* (SGLT) inhibitor identified was phlorizin, a naturally occurring *phlorizin*, a type of *O-glycoside* found in various plants, including the bark of apple tree roots. Despite its glucose-lowering properties, phlorizin is not utilized therapeutically for

this purpose due to two main limitations. First, it is not a selective inhibitor, binding to SGLT-1 receptors and causing gastrointestinal side effects. Second, its *O-glycoside* structure is rapidly degraded by the intestinal enzyme β -glucosidase, rendering it ineffective when administered orally.

Subsequent structural modifications of *phlorizin* have led to the development of SGLT-2 inhibitors currently available on the market. These compounds are characterized as C-glycosides, formed through hydrolysis of the glycosidic hydroxyl group of the carbohydrate moiety and the hydrogen atom of the aglycone moiety, resulting in attachment to a carbon atom. Structurally, SGLT-2 inhibitors are categorized as O-aryl glucosides, C-aryl glucosides, O-spirochetal C-aryl glucosides, and N-glucosides.

The international nonproprietary name (INN) for SGLT-2 inhibitors is “gliflozins,” which are also referred to as the gliflozin class.

A significant milestone in antidiabetic therapy was the approval of dapagliflozin in 2012, followed by canagliflozin in 2013, and empagliflozin in 2014. Additional SGLT-2 inhibitors include ertugliflozin, ipragliflozin, tofogliflozin, luseogliflozin, remogliflozin etabonate, and sotagliflozin. These compounds not only reduce blood glucose levels but also provide cardiovascular benefits and improve renal function. A historical timeline of the discovery and market introduction of SGLT-2 inhibitors is presented in [Table 1](#).

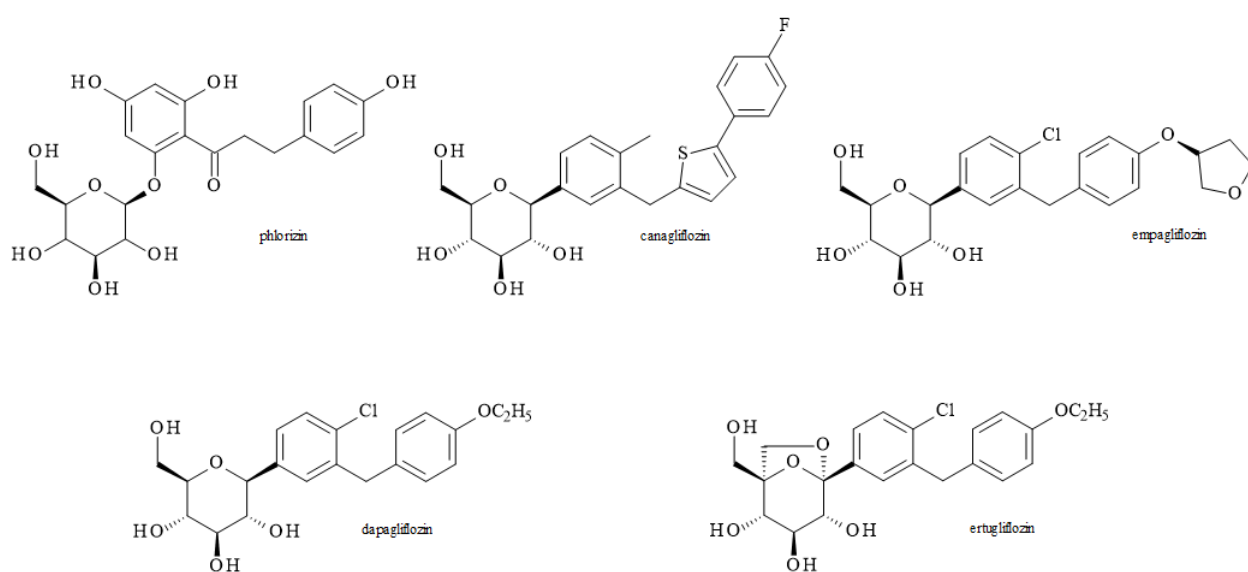


Figure 1. Chemical Structures of Phlorizin and SGLT-2 Inhibitors

Table 1. Historical Overview of SGLT-2 Inhibitors

Active Substance	Development Company	Trade Name	Year of Registration	Available in Romania
Dapagliflozin	Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca, USA	Forxiga®	2012	Yes
Canagliflozin	Mitsubishi Tanabe Pharma/Johnson & Johnson, Japan	Invokana®	2013	Yes
Empagliflozin	Boehringer Ingelheim/Eli Lilly, Germany	Jardiance®	2014	Yes
Ipragliflozin	Astellas Pharma, Japan	Suglat®	2014	No
Luseogliflozin	Taisho Pharmaceutical, Japan	Lusefi®	2014	No
Tofogliflozin	Chugai Pharmaceutical, Japan	Aplewai®	2014	No
Ertugliflozin	Merck/Pfizer, Germany	Steglatro®	2017	Yes
Sotagliflozin	Lexicon Pharmaceuticals/Sanofi, USA	Cynquista®	2019	No
Bexagliflozin	Theracos, Inc., USA	Brenzavvy®	2023	No
Remogliflozin Etabonate	Kissei Pharmaceutical, Japan	Zucator®	2019	No
Mizagliflozin	Kissei Pharmaceutical, Japan	-	Phase III Trials	No
Sergliflozin	GlaxoSmithKline, UK	-	Phase III Trials	No

The chemical structures of phlorizin and SGLT-2 inhibitors registered in Romania are depicted in **Figure 1**.

Physicochemical Properties

Commercially available SGLT-2 inhibitors are crystalline compounds that exhibit poor water solubility and are non-ionizable within the physiological pH range. Their lipophilicity, represented by logP values determined through HPLC, varies significantly among the first three approved molecules, showing a descending trend: canagliflozin (logP = 3.5) > dapagliflozin (logP = 2.3) > empagliflozin (logP = 1.7). This trend correlates with tissue distribution, suggesting that empagliflozin exhibits limited distribution beyond the kidneys, potentially contributing to its superior efficacy in reducing cardiovascular risk.

These optically active compounds are marketed as racemic mixtures. Key physicochemical properties, including water solubility, acid-base characteristics, and lipophilicity, are summarized in **Table 2**.

Analytics

SGLT-2 inhibitors are UV-active compounds due to the extensive conjugation in their structure. Their UV

spectra typically exhibit a strong absorption maximum around 225 nm in methanol (dapagliflozin: $\lambda_{\max}$ = 224 nm, empagliflozin: $\lambda_{\max}$ = 225 nm, ertugliflozin: $\lambda_{\max}$ = 221 nm) [23–26].

In contrast, the absorption spectrum of canagliflozin in methanol shows a $\lambda_{\max}$ at 280 nm [27]. These compounds also feature a characteristic, band-rich infrared (IR) spectrum [28–30].

The identification of glycosylins can be conducted using liquid chromatography (LC) methods based on retention times. Additionally, mass spectrometry (MS), thin-layer chromatography (TLC), and UV-Vis spectrophotometry are effective techniques for their analysis [31–34]. Simultaneous detection of glycosylins is achievable in human plasma, serum, and urine using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). This quantification method has been applied to active substances such as dapagliflozin, canagliflozin, and empagliflozin [35, 36].

Capillary electrophoresis coupled with a diode array detector (CE-DAD) is another method employed for their analysis in various cases [37, 38].

Mechanism of Action

SGLT-2 inhibitors target the kidneys, which play a crucial role in glucose homeostasis through gluconeogenesis,

Table 2. Physicochemical Properties of SGLT-2 Inhibitors

Active Substance	Water Solubility (mg/mL)	logP	pKa (HA)	pKa (BH ⁺)
Canagliflozin	0.004	3.44	12.57	-3
Dapagliflozin	0.173	2.7	12.57	-3
Empagliflozin	0.280	1.79	12.57	-3
Ertugliflozin	0.119	2.21	11.98	-3.1
Ipragliflozin	0.029	2.49	12.57	-3
Tofogliflozin	0.327	1.5	12.00	-3
Luseogliflozin	0.051	2.57	12.85	-2.8
Sotagliflozin	0.042	3.19	12.47	-3.7
Bexagliflozin	0.056	2.33	12.57	-3
Remogliflozin Etabonate	0.189	3.33	12.2	1.49

filtration, and glucose reabsorption. Their unique mechanism of action involves the selective and reversible inhibition of the sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2) located in the renal proximal tubules. This inhibition reduces glucose reabsorption from urine into the bloodstream, independent of insulin action, thereby increasing urinary glucose excretion and lowering blood glucose

levels [39–44, 36].

The inhibition of glucose reabsorption also leads to reduced sodium reabsorption, resulting in increased sodium excretion and diuresis. This diuretic effect contributes to a mild antihypertensive action [45–49].

The cardiovascular benefits of SGLT-2 inhibitors, beyond their metabolic effects, are attributed to their

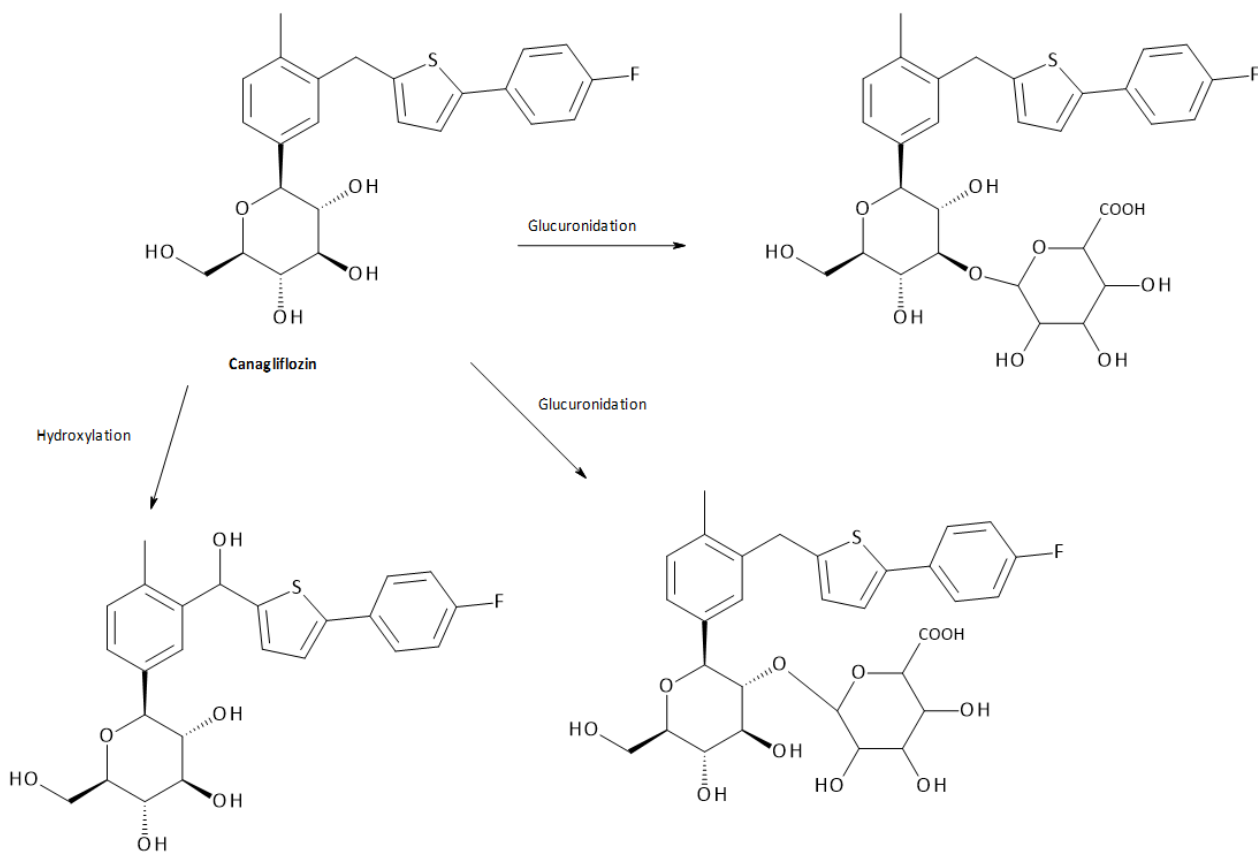


Figure 2. Metabolism of Canagliflozin

Table 3. Pharmacokinetics of SGLT-2 Inhibitors

Active Substance	Bioavailability (%)	Protein Binding (%)	Tmax (h)	T1/2 (h)
Dapagliflozin	78	98	2	12.9
Canagliflozin	68	99	1–2	10–13
Empagliflozin	78	86	1.5	12.4
Ipragliflozin	90.2	94–98	1	10–15
Luseogliflozin	78	96.0–96.3	0.6–2.2	9–13.8

antihypertensive, anti-obesity, anti-uric acid, antioxidative stress, and anti-inflammatory properties [50–52].

The renoprotective effects of SGLT-2 inhibitors are mediated by several mechanisms, including hemodynamic changes via tubulo-glomerular feedback and reduced glucose uptake in proximal tubule cells. Inhibition of glucose transport may also mitigate hypoxia-induced inflammatory processes, further contributing to renal protection [53–56]. Moreover, SGLT-2 inhibitors promote weight loss without inducing hypoglycemia, as their antidiabetic action is independent of insulin [57].

Pharmacokinetic Properties

SGLT-2 inhibitors exhibit good oral bioavailability and high plasma protein binding. Their primary metabolic pathway is glucuronidation, although some compounds undergo oxidation of the methylene group or aromatic rings [58–65].

The metabolic pathways of canagliflozin are depicted in **Figure 2** [62].

The pharmacokinetic profiles of commonly used SGLT-2 inhibitors are summarized in **Table 3** [66].

Structure-Effect Relationships

The development of SGLT-2 inhibitors was guided by structural optimization of the lead compound phlorizin. Extensive structure-activity relationship (SAR) studies have been performed to enhance the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of phlorizin by modifying its core structure.

The general structural formula of SGLT-2 inhibitors is illustrated in **Figure 3** [9].

In all cases, the carbohydrate component is a glucose molecule, as it is essential for receptor binding. Altering

this structure often results in reduced efficacy, although minor modifications are possible. For instance:

- **Sulfur substitution:** Replacing the oxygen atom in the glucose tetrahydropyran ring with a sulfur atom enhances inhibitory activity, as observed with luseogliflozin (not commercially available).
- **Hydroxymethylene modification:** Substituting the hydroxymethylene group at the five-position with a methylthio group (e.g., sotagliflozin) increases selectivity toward the SGLT-1 receptor. However, introducing a bulky functional group at this position leads to a loss of activity.
- **Cyclization:** Internal cyclization between the carbon atoms at positions 2 and 6 in the glucose moiety (e.g., ertugliflozin) improves both the inhibitory effect and selectivity for the SGLT-2 receptor.

The **R1 substituent** at position four of the central ring in the aglycone moiety has a significant impact on both efficacy and selectivity.

- **Lipophilic substituents:** Established substituents such as halogens (especially chlorine) and methyl

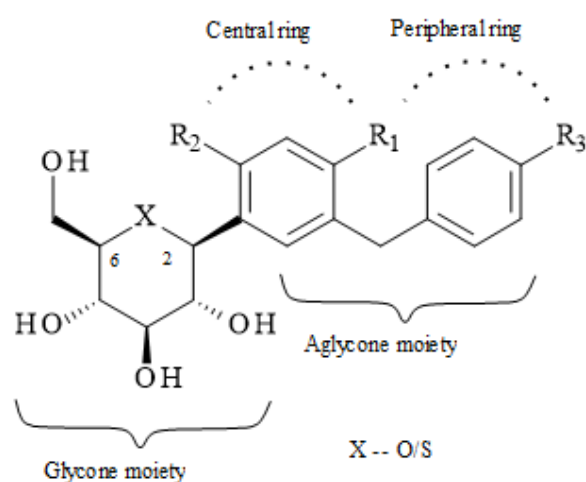
**Figure 3.** General Structural Formula of SGLT-2 Inhibitors

Table 4. Combination formulations of gliflozins registered in Romania

Active Ingredients	Trade Name	Active Substance Content	Manufacturer
metformin / dapagliflozin	Xigduo®	1000 mg / 5 mg	AstraZeneca AB, Sweden
saxagliptin / dapagliflozin	Qtern®	5 mg / 10 mg	AstraZeneca AB, Sweden
metformin / saxagliptin / dapagliflozin	Qtrilmet®	1000 mg / 2.5 mg / 5 mg	AstraZeneca AB, Sweden
metformin / canagliflozin	Vokanamet®	850 mg / 50 mg; 850 mg / 150 mg; 1000 mg / 50 mg; 1000 mg / 150 mg	Janssen-Cilag NV, Belgium
metformin / empagliflozin	Synjardy®	850 mg / 5 mg; 850 mg / 12.5 mg; 1000 mg / 5 mg; 1000 mg / 12.5 mg	Boehringer Ingelheim GmbH, Germany
metformin / ertugliflozin	Segluromet®	1000 mg / 2.5 mg; 1000 mg / 7.5 mg	Merck Sharp & Dohme BV, Netherlands
sitagliptin / ertugliflozin	Steglujan®	100 mg / 5 mg; 100 mg / 15 mg	Merck Sharp & Dohme BV, Netherlands

groups enhance activity due to their lipophilic properties.

- **Hydrophilic substituents:** Substituents with higher charge, such as hydroxyl groups, result in reduced effectiveness.
- **Electron-donating substituents:** Although not present in currently marketed agents, weak electron-donating groups (e.g., methoxy or hydroxyl) at position 6 (R2 group) improve activity.

The **linkage of aromatic rings** within the aglycone moiety is also critical. The two aromatic rings are typically connected through a single carbon atom. Direct linkage or longer linking chains significantly diminish the inhibitory effect. While the peripheral ring is most commonly a phenyl group, other aromatic systems can be used:

- **Thiophene substitution:** Replacing the phenyl group with thiophene (e.g., canagliflozin) increases both potency and selectivity for the SGLT-2 receptor.
- **Benzothiophene substitution:** Introducing a larger benzothiophene ring reduces inhibitory potency but enhances receptor selectivity.

Substitution of the **R3 group** on the peripheral ring has a marked effect on potency:

- **Lipophilic and electron-withdrawing groups:** The highest activity is observed with lipophilic, strongly electron-withdrawing substituents (e.g., halogens) or weak electron-donating groups (e.g., ethoxy).
- **Chain length:** Increasing the chain length of the R2 group enhances inhibitory potency but compromises SGLT-2 selectivity [9, 67, 68].

Applications of SGLT-2 Inhibitors

SGLT-2 inhibitors were originally developed as anti-diabetic agents. Cardiovascular outcome studies have demonstrated improved cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) [69].

Cardiovascular and Renal Effects

SGLT-2 inhibitors reduce the risk of heart and kidney failure in patients with type 2 DM, primarily due to their diuretic effect. They exhibit antihypertensive, cardioprotective, and nephroprotective properties without adversely affecting sodium or potassium levels, even when these ions exceed normal concentrations [70–73].

Combination Therapies

SGLT-2 inhibitors have an insulin-independent mechanism of action, allowing their favorable combination with other oral antidiabetic agents, such as:

- **Metformin:** A widely used first-line antidiabetic agent.
- **Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors:** Agents like sitagliptin and saxagliptin. When combined, these therapies provide enhanced blood glucose control with fewer renal, cardiovascular, and pancreatic side effects [74].
- **Insulin:** Dapagliflozin, for example, can be used in combination with insulin therapy [75].

Additional Applications

Dapagliflozin is also utilized in the management of chronic kidney disease (CKD), where it demonstrates reduced renal and cardiovascular side effects [76].

Table 4 summarizes the products registered in Romania that contain gliflozin as the active ingredient in combination with other oral antidiabetic agents [77, 78].

Among their side effects, the most common are urinary tract infections and fungal infections of the genital area, which result from increased glucose excretion. Rarely, mild ketoacidosis and Fournier's gangrene (genital gangrene) may occur [6, 79-81].

Drug Interactions

Gliflozins are highly valuable compounds with a negligible risk of clinically significant drug interactions.

In vitro studies indicate that dapagliflozin, a member of the SGLT2 inhibitor family, does not alter the pharmacokinetics of drugs such as metformin, pioglitazone, sitagliptin, hydrochlorothiazide, valsartan, simvastatin, digoxin, and warfarin. The interaction with glimepiride is clinically insignificant and does not require dosage adjustment.

Similarly, empagliflozin does not significantly affect the pharmacokinetics of metformin, glimepiride, sitagliptin, linagliptin, ethinylestradiol, simvastatin, warfarin, ramipril, or hydrochlorothiazide. Interactions with pioglitazone and digoxin are also clinically insignificant, requiring no dosage adjustment.

In vitro studies show that ertugliflozin reduces the bioavailability of simvastatin, a substrate of CYP3A4/5 and OATP1B1, without altering the pharmacokinetics of metformin, glimepiride, or sitagliptin. The reduction in simvastatin bioavailability is minimal and does not necessitate dosage adjustment.

Clinical drug interaction studies reveal that ipragliflozin reduces exposure to miglitol and mitiglinide, whereas empagliflozin does not significantly affect the pharmacokinetics of metformin, glimepiride, pioglitazone, or sitagliptin. The interaction of ipragliflozin with pioglitazone and digoxin is also clinically insignificant and does not require dosage adjustment [82].

Summary

Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors, also known as *gliflozins*, represent a novel class of oral antidiabetic agents that play a pivotal role in the management of type 2 diabetes mellitus (T2DM). These inhibitors reduce blood glucose levels by blocking the renal reabsorption of glucose, thereby stimulating glucosuria through increased urinary glucose excretion.

Gliflozins can be used as monotherapy or in combination with other oral antidiabetic agents for the treatment of T2DM. Compared to older oral antidiabetic medications, they offer a superior side-effect profile with a lower risk of hypoglycemia. The metabolism of gliflozins results in the formation of more water-soluble and polar inactive metabolites, with structural specificity influencing the pharmacokinetics of individual agents. Importantly, potential drug interactions with gliflozins are clinically negligible.

Acknowledgments

This study was supported by the Transylvanian Museum Association of Medicine and Pharmacy and the Faculty of Pharmacy, Semmelweis University (nr.106.2/2020).

List of Abbreviations

- **DM:** Diabetes Mellitus
- **SGLT-2:** Sodium-Glucose Cotransporter-2
- **HPLC:** High-Performance Liquid Chromatography
- **λ_{max} :** Maximum Absorption
- **LC-MS/MS-ESI:** Liquid Chromatography Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometric
- **UV-Vis:** Ultraviolet-Visible
- **CE-DAD:** Capillary Electrophoretic Method Coupled to a Diode Array Detector
- **t_{max} (h):** Time to Reach Maximum Plasma Concentration
- **$t_{1/2}$ (h):** Elimination Half-Life

References

1. Wittmann I – Diabetológia jegyzet orvostanhallgatóknak, Pécsi Tudományegyetem, Pécs, 2020, 16-17.
2. IDF Diabetes Atlas 2021– <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition>
3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JC, Mbanya JC, Pavkov ME. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045.

- Diabetes research and clinical practice. 2022 Jan 1;183:109119.
4. Opie LH. Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: new among antidiabetic drugs. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2014 Aug;28:331-4.
 5. Zhang Y, Liu ZP. Recent developments of C-aryl glucoside SGLT2 inhibitors. *Current Medicinal Chemistry*. 2016 Mar 1;23(8):832-49.
 6. Faillie JL. Pharmacological aspects of the safety of gliflozins. *Pharmacological Research*. 2017 Apr 1;118:71-81.
 7. Ramani J, Shah H, Vyas VK, Sharma M. A review on the medicinal chemistry of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2-I): Update from 2010 to present. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. 2022 Aug 2:100074.
 8. Mazákné Krasznai M. A nem-inzulin antidiabetikumok gyógyszerészeti kémiája-II. rész.
 9. Manoj A, Das S, Kunnath Ramachandran A, Alex AT, Joseph A. SGLT2 inhibitors, an accomplished development in field of medicinal chemistry: an extensive review. *Future Medicinal Chemistry*. 2020 Nov;12(21):1961-90.
 10. Nakagaito M, Joho S, Ushijima R, Nakamura M, Kinugawa K. Comparison of canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin added to heart failure treatment in decompensated heart failure patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation reports*. 2019 Oct 10;1(10):405-13.
 11. Aguillon AR, Mascarello A, Segretti ND, de Azevedo HF, Guimaraes CR, Miranda LS, de Souza RO. Synthetic strategies toward SGLT2 inhibitors. *Organic Process Research & Development*. 2018 Mar 30;22(4):467-88.
 12. Nickerson B, Salisbury JJ, Harwood JW. Enantioselective analysis for L-pidolic acid in ertugliflozin drug substance and drug product by chiral gas chromatography with derivatization. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2018 Sep 10; 159:212-6.
 13. <https://go.drugbank.com/drugs/DB08907>
 14. <https://go.drugbank.com/drugs/DB06292>
 15. <https://go.drugbank.com/drugs/DB09038>
 16. <https://go.drugbank.com/drugs/DB11827>
 17. <https://go.drugbank.com/drugs/DB11698>
 18. <https://go.drugbank.com/drugs/DB11824>
 19. <https://go.drugbank.com/drugs/DB12214>
 20. <https://go.drugbank.com/unearth/q?searcher=drugs&query=sotegliflozin&button=>
 21. <https://go.drugbank.com/drugs/DB12236>
 22. <https://go.drugbank.com/unearth/q?searcher=drugs&query=remogliflozin&button=>
 23. Fawzy MG, Hassan WE, Mostafa AA, Sayed RA. Different approaches for the assessment of greenness of spectrophotometric methodologies utilized for resolving the spectral overlap of newly approved binary hypoglycemic pharmaceutical mixture. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2022 May 5;272:120998.
 24. Moussa BA, Mahrouse MA, Fawzy MG. Different resolution techniques for management of overlapped spectra: Application for the determination of novel co-formulated hypoglycemic drugs in their combined pharmaceutical dosage form. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2018 Dec 5;205:235-42.
 25. Anjali M, Shreshta M, Prasanna R, Shrisha T, Kumar MS. Method development and validation of ertugliflozin and sitagliptin by using simultaneous equation method. *Journal of Innovation in Pharmaceutical Sciences*. 2019;3(1):22-8.
 26. Elnadi S, Abdalsabour S, Farouk M, Trabik YA. Fourier transform infrared spectroscopic, spectrofluorimetric assays of canagliflozin, and stability-indicating UV-spectrophotometric method for the simultaneous determination of canagliflozin and metformin. *Journal of AOAC International*. 2022 Jul 1;105(4):964-71.
 27. Azhakesan A, Kuppusamy S. Canagliflozin: A review with specific focus on analytical methods in biological matrices and pharmaceuticals. *Reviews in Analytical Chemistry*. 2022 Dec 2;41(1):287-300.
 28. Oh DW, Chon J, Kang JH, Han CS, Shin DH, Kim JY, Rhee YS, Chun MH, Kim DW, Park CW. Physicochemical characterization of dapagliflozin and its solid-state behavior in stress stability test. *Drug development and industrial pharmacy*. 2021 May 4;47(5):685-93.
 29. Liu M, Liu J, Wang Q, Song P, Li H, Wu S, Gong J. Quantitative analysis of low content polymorphic impurities in canagliflozin tablets by PXRD, NIR, ATR-FITR and Raman solid-state analysis techniques combined with stoichiometry. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2023 May 15;293:122458.
 30. Oh DW, Chon J, Kang JH, Han CS, Shin DH, Kim JY, Rhee YS, Chun MH, Kim DW, Park CW. Physicochemical characterization of dapagliflozin and its solid-state behavior in stress stability test. *Drug development and industrial pharmacy*. 2021 May 4;47(5):685-93.
 31. Abbas NS, Mohamed YA, Derayea SM, Omar MA, Saleh GA. Simple TLC-spectrodensitometric method for studying lipophilicity and quantitative analysis of hypoglycemic drugs in their binary mixture. *Biomedical Chromatography*. 2021 Nov;35(11):e5154.
 32. Itigimatha N, Chadchan KS, Yallur BC, Hadagali MD. Simple and sensitive RP-HPLC and UV spectroscopic methods for the determination of remogliflozin etabonate in pure and pharmaceutical formulations. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022 Apr;19(2):213.
 33. Elnadi S, Abdalsabour S, Abdalghany MF, Trabik YA. Stability indicating RP-HPLC and spectrophotometric methods for determination of gliflozins in their mixture with metformin. *Journal of the Iranian Chemical Society*. 2022 May;19(5):1723-35.
 34. Thakor NS, Amrutkar SV. A systematic review of Analytical profiles of SGLT2 inhibitors and their combinations for treatment of type 2 Diabetes Mellitus. *Current Pharmaceutical Analysis*. 2019 Dec 1;15(7):681-93.
 35. van der Aart-van der Beek AB, Wessels AMA, Heerspink HJL, Touw DJ – Simple, fast and robust LC-MS/MS method for the simultaneous quantification of canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin in human plasma and urine, *Journal of Chromatography B*, 2020, 1152:1.
 36. Ganorkar SB, Sharma SS, Patil MR, Bobade PS, Dhote AM, Shirkhedkar AA. Pharmaceutical analytical profile for novel SGL-2 inhibitor: dapagliflozin. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. 2021 Nov 17;51(8):835-47.
 37. Maher HM, Abdelrahman AE, Alzoman NZ, Aljohar HI. Stability-indicating capillary electrophoresis method for the simultaneous determination of metformin hydrochloride, saxagliptin hydrochloride, and dapagliflozin in pharmaceutical tablets. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. 2019 Apr 3;42(5-6):161-71.
 38. Gumieniczek A, Berecka A. Analytical tools for determination of new oral antidiabetic drugs, glitazones, gliptins, gliflozins and glinides, in bulk materials, pharmaceuticals and biolog-

- ical samples. *Open Chemistry*. 2016 Jan 1;14(1):215-42.019 Apr 3;42(5-6):161-71.
39. Frampton JE. Empagliflozin: a review in type 2 diabetes. *Drugs*. 2018 Jul;78:1037-48.
 40. Gonzalez DE, Foresto RD, Ribeiro AB. SGLT-2 inhibitors in diabetes: a focus on renoprotection. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020 Jan 13;66:s17-24.
 41. Zhou Y, Fan J, Zheng C, Yin P, Wu H, Li X, Luo N, Yu X, Chen C. SGLT-2 inhibitors reduce glucose absorption from peritoneal dialysis solution by suppressing the activity of SGLT-2. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019 Jan 1;109:1327-38.
 42. Ramani J, Shah H, Vyas VK, Sharma M. A review on the medicinal chemistry of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2-I): Update from 2010 to present. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. 2022 Aug 2;100074.
 43. Winkler G. Vércukorcsökkentő kezelés felnőttkori diabetesben. *Gyógyszerészet*, 2014, 58:399-409.
 44. Winkler G, Jermendy Gy. Dapagliflozin, a nátrium-glukóz kotranszporter-2 gátló vércukorcsökkentők első törzskönyvezett képviselője. *Diabetologia Hungarica*, 2013, 21(1):21-29.
 45. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CS, Martinez F, Shah SJ. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *The Lancet*. 2022 Sep 3;400(10354):757-67.
 46. Tang H, Xu C, Zhang P, Luo T, Huang Y, Yang X. A Profile of SGLT-2 inhibitors in Hyponatremia: The Evidence to Date. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023 Mar 2;106415.
 47. van der Aart-van AB, Wessels AM, Heerspink HJ, Touw DJ. Simple, fast and robust LC-MS/MS method for the simultaneous quantification of canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin in human plasma and urine. *Journal of Chromatography B*. 2020 Sep 1;1152:122257.
 48. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2014 May 1;8(5):330-9.
 49. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action. *Diabetes Care*. 2020 Mar 1;43(3):508-11.
 50. Koch B, Fuhrmann DC, Schubert R, Geiger H, Speer T, Baer PC. Gliflozins Have an Anti-Inflammatory Effect on Renal Proximal Tubular Epithelial Cells in a Diabetic and Inflammatory Microenvironment In Vitro. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Jan 17;24(3):1811.
 51. Bendotti G, Montefusco L, Pastore I, Lazzaroni E, Lunati ME, Fiorina P. The anti-inflammatory and immunological properties of SGLT-2 inhibitors. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2023 Dec;46(12):2445-52.
 52. Salvatore T, Caturano A, Galiero R, Di Martino A, Albanese G, Vetrano E, Sardù C, Marfella R, Rinaldi L, Sasso FC. Cardiovascular benefits from gliflozins: effects on endothelial function. *Biomedicine*. 2021 Sep 29;9(10):1356.
 53. Vallon V. Renoprotective Effects of SGLT2 Inhibitors. *Heart Failure Clinics*. 2022 Oct 1;18(4):539-49.
 54. Sukiatno L, Kusuma IY, Samodra G. Cardioprotective and Renoprotective Effects of the Use of SGLT2 Inhibitors in Diabetes Mellitus Patients. In *International Conference on Health and Medical Sciences (AHMS 2020)* 2021 Jan 27 (pp. 121-127). Atlantis Press.
 55. Ravindran S, Munusamy S. Renoprotective mechanisms of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors against the progression of diabetic kidney disease. *Journal of cellular physiology*. 2022 Feb;237(2):1182-205.
 56. Belančić A, Klobučar S. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors as a Powerful Cardioprotective and Renoprotective Tool: Overview of Clinical Trials and Mechanisms. *Diabetology*. 2023 Jul 4;4(3):251-8.
 57. Kawasoe S, Maruguchi Y, Kajiya S, Uenomachi H, Miyata M, Kawasoe M, Kubozono T, Ohishi M. Mechanism of the blood pressure-lowering effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in obese patients with type 2 diabetes. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2017 Dec;18:1-0.
 58. Billing AM, Kim YC, Gullaksen S, Schrage B, Raabe J, Hutzfeldt A, Demir F, Kovalenko E, Lassé M, Dugourd A, Fallegger R. Metabolic communication by SGLT2 inhibition. *Circulation*. 2023 Dec 28.
 59. Gumieniczek A, Berecka-Rycerz A. Metabolism and chemical degradation of new antidiabetic drugs: a review of analytical approaches for analysis of glitides and gliflozins. *Biomedicine*. 2023 Jul 27;11(8):2127.
 60. Garcia-Ropero A, Badimon JJ, Santos-Gallego CG. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2018 Dec 2;14(12):1287-302.
 61. Tirucherai GS, Lacrete F, Ismat FA, Tang W, Boulton DW. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016 Jul;18(7):678-84.
 62. Devineni D, Polidori D. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic, and drug-drug interaction profile of canagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clinical pharmacokinetics*. 2015 Oct;54:1027-41.
 63. Kasichayanula S, Liu X, LaCreta F, Griffen SC, Boulton DW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2. *Clinical pharmacokinetics*. 2014 Jan;53:17-27.
 64. Gumieniczek A, Berecka-Rycerz A. Metabolism and chemical degradation of new antidiabetic drugs: a review of analytical approaches for analysis of glitides and gliflozins. *Biomedicine*. 2023 Jul 27;11(8):2127.
 65. Madaan T, Akhtar M, Najmi AK. Sodium glucose CoTransporter 2 (SGLT2) inhibitors: Current status and future perspective. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016 Oct 10;93:244-52.
 66. Kaur P, Behera BS, Singh S, Munshi A. The pharmacological profile of SGLT2 inhibitors: Focus on mechanistic aspects and pharmacogenomics. *European Journal of Pharmacology*. 2021 Aug 5;904:174169.
 67. Donnier-Maréchal M, Vidal S. Glycogen phosphorylase inhibitors: a patent review (2013-2015). *Expert opinion on therapeutic patents*. 2016 Feb 1;26(2):199-212.
 68. Isaji M. SGLT2 inhibitors: molecular design and potential differences in effect. *Kidney International*. 2011 Mar 1;79: S14-9.
 69. Dharia A, Khan A, Sridhar VS, Cherney DZ. SGLT2 inhibitors: the sweet success for kidneys. *Annual Review of Medicine*. 2023 Jan 27;74:369-84.
 70. Eickhoff MK, Dekkers CC, Kramers BJ, Laverman GD, Frimodt-Møller M, Jørgensen NR, Faber J, Danser AJ, Gansevoort RT, Rossing P, Persson F. Effects of dapagliflozin

- on volume status when added to renin–angiotensin system inhibitors. *Journal of clinical medicine*. 2019 May 31;8(6):779.
71. Caruso I, Giorgino F. SGLT-2 inhibitors as cardio-renal protective agents. *Metabolism*. 2022 Feb 1;127:154937.
 72. Palmer BF, Clegg DJ. Kidney-protective effects of SGLT2 inhibitors. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2023 Feb 1;18(2):279-89.
 73. Frigy A, Germán-Salló M, Máthé L, Szabó M. Vércukorcsökkentő gyógyszerek biztonságossága szívelégtelenségben| The safety of anti-diabetic drugs in heart failure. *Orvosi Hetilap*. 2017;158(5):163-71.
 74. Meca AD, Tarțau LM, Popa EG, Gafițanu C, Crețeanu A, Bogdan M. Noi perspective asupra tratamentului cu antidiabetice orale, *Farmacist Ro*, 2019, 187(2):25-28
 75. <https://www.nps.org.au/radar/articles/sglt2-inhibitor-listings-indications-and-combinations>
 76. Jafar TH. FDA approval of dapagliflozin for chronic kidney disease: a remarkable achievement?. *The Lancet*. 2021 Jul 24;398(10297):283-4.
 77. *Agenda Medicală 2024*, Editura Medicală, București, 2024.
 78. *MemoMed Ediția 30 – Memorator de farmacologie*, Editura Universitară, București, 2024.
 79. Confederat LG, Condurache MI, Alexa RE, Dragostin OM. Particularities of urinary tract infections in diabetic patients: a concise review. *Medicina*. 2023 Sep 29;59(10):1747.
 80. Update MD. SGLT2 inhibitors: reports of Fournier's gangrene (necrotising fasciitis of the genitalia or perineum), 18 February 2019. Accessed online. 2021 May;6.
 81. Górriz JL, Navarro-González JF, Ortiz A, Vergara A, Nunez J, Jacobs-Cachá C, Martínez-Castelao A, Soler MJ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: towards an indication to treat diabetic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020 Jan 1;35(Supplement_1):i13-23.
 82. Gu N, Park SI, Chung H, Jin X, Lee S, Kim TE. Possibility of pharmacokinetic drug interaction between a DPP-4 inhibitor and a SGLT2 inhibitor. *Translational and Clinical Pharmacology*. 2020 Mar;28(1):17.

Új orális antidiabetikumok – a nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátlók gyógyszerészi kémiai jellemzése

Kelemen Hajnal, Mărcuțiu Petra-Edina, Rausz Adrienn

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

Összefoglaló • A szelektív, nátrium-glükóz kotranszporter-2 (sodium-glucose cotransporter-2, – SGLT-2) gátlók a 2-es típusú diabétesz kezelésére szolgáló orális antidiabetikumok korszerű, innovatív hatástani csoportját képezik. Az elsőként felfedezett nátrium-glükóz transzporter (SGLT) gátló egy természetben előforduló O-glikozid, a florizin volt, amely számos növényben, többek között az almafa gyökerének kérgében is megtalálható. Bár képes a vércukorszint csökkentésére, mégsem alkalmazzák erre a célra, mert nem szelektív gátlószer. A florizin, mint vezérmolekula szerkezetének továbbfejlesztésével jöttek létre a manapság forgalomban lévő SGLT-2 gátlók. Hatásmechanizmusuk egyedinek tekinthető: a vese proximális tubulusának szintjén található nátrium-glükóz kotranszporter-2-t szelektíven és reverzibilisen gátolják, glükózuriát okoznak, így csökkentik a vércukorszintet. A gliflozinok alkalmazhatók monoterápiában, illetve más antidiabetikumokkal társítva, de injekciós szerekkel (inzulin) is kombinálhatók. Az összefoglaló közleményben bemutatjuk a gliflozinok történetét, képviselőit, előállítását, fizikai-kémiai tulajdonságait, a vizsgálati módszereket, szerkezet-hatás összefüggéseit, majd kitérünk ezek farmakológiai tulajdonságaira és hatásmechanizmusára is.

Kulcsszavak • nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátlók, analitika, hatásmechanizmus, farmakokinetika

DOI: 10.2478/orvtudert-2023-0009

Orvostudományi Értesítő 2023, 96(2): 107-123

Bevezetés

A cukorbetegség (diabetes mellitus – DM) a leggyakrabban előforduló krónikus endokrin megbetegedés, a szervezet szénhidrát anyagcseréjének zavara. A betegség hivatalos, latin megnevezésének (*diabetes mellitus*) szó szerinti fordítása az édes (mellitus), bő vizezés (diabinein = túlcserélés) – *mézédes átfolyás* – vagyis cukorvizezés. A kórkép legfontosabb jellemzője a krónikusan megemelkedett vércukorszint – hiperglikémia.

Az Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association – ADA) szerint ha az éhgyomri vércukorszint 7,0 mmol/l-nél magasabb, felmerül a cukorbetegség diagnózisa, ezt azonban egy másik alkalommal történő éhgyomri vércukorméréssel meg kell erősíteni.

A vérben emelkedett glükóz koncentrációjának oka lehet az elégtelen inzulinszekréció és/vagy az inzulinrezisztencia.

A betegség legfontosabb/gyakoribb szövődményei: retinopátia, vakság, veseelégtelenség, szív- és érrendszeri betegségek, neuropátia, stroke, valamint az ujj, lábfej vagy

láb amputációja. Amennyiben sikerül a cukorbetegséget megfelelően kezelni, akkor ezek a súlyos szövődmények késleltethetők, vagy teljes mértékben megelőzhetőek [1].

2000-ben a becslések szerint a cukorbetegségben szenvedő felnőttek száma közel 151 millió volt, ez a szám 2009-re 88%-kal 285 millióra nőtt [2]. Az *International Diabetes Federation* becslése szerint 2030-ra 578 millió és 2045-re 700 millió fölött lesz cukorbetegnek száma [3]. A betegség világszerte érinti a fiatalabb és az idősebb korosztályt is. A leggyakoribb két formája az 1-es és a 2-es típusú DM. 1-es típusú DM-ben egy autoimmun válasz miatt elpusztulnak a hasnyálmirigy *Langerhans*-szigeteinek inzulin termelő sejtjei, emiatt abszolút inzulin hiány alakul ki. A 2-es típusú DM-ben az öröklődés, az elhízás és az egészségtelen életmód játszik nagy szerepet. Ezek miatt jön létre az inzulin rezisztencia, illetve az inzulin termelő sejtek működés-zavara is megjelenhet, amelyek miatt relatív inzulin hiány alakul ki.

A 2-es típusú DM-re is jellemző a krónikusan megemelkedett vércukorszint. A 2-es típusú DM vércukorcsökkentő kezelésének eszköztára mind újabb készítményekkel bővül.

1. táblázat A SGLT-2 gátlók felfedezésének és bevezetésének történeti áttekintése

Hatóanyag	Fejlesztő cég	Kereskedelmi (originátor) név	Törzskönyvezés éve	Romániában forgalomban van
Dapagliflozin	Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca, NY, USA	Forxiga®	2012	+
Canagliflozin	Mitsubishi Tanabe Pharma/Johnson & Johnson, Tokyo, Japan	Invokana®	2013	+
Empagliflozin	Boehringer Ingelheim/Eli Lilly and Company, Ingelheim, Germany	Jardiance®	2014	+
Ipragliflozin	Astellas Pharma/Kotobuki Pharmaceutical, Tokyo, Japan	Suglat®	2014	-
Luseogliflozin	Taisho Pharmaceutical, Tokyo, Japan	Lusefi®	2014	-
Tofogliflozin	Chugai Pharmaceutical, Tokyo, Japan	Aplewai®	2014	-
Ertugliflozin	Merck/Pfizer, Darmstadt, Germany	Steglatro®	2017	+
Sotagliflozin	Lexicon Pharmaceuticals/Sanofi, TX, USA	Cynquista®	2019	-
Bexagliflozin	Theracos, Inc., MA, USA	Brenzavvy®	2023	-
Remogliflozin Etabonate	Kissei Pharmaceutical, Japan	Zucator®	2019	-
Mizagliflozin	Kissei Pharmaceutical, Japan	-	Klinikai vizsgálatok III. fázisa	-
Sergliflozin	GlaxoSmithKline, UK	-	Klinikai vizsgálatok III. fázisa	-

mény-csoportokkal bővül. A legújabb hatástani csoport új támadásponton, a vese nátrium-glukóz kotranszporter (SGLT)-2 molekulájának reverzibilis gátlásán és a renális glukózürítés következményes fokozásán keresztül vezet az emelkedett vércukorszint csökkenéséhez.

A szelektív, nátriumdependens glukóz kotranszporter-2 (sodium-glucose cotransporter-2, SGLT-2) -gátlók képezik a legújabb orális antidiabetikus gyógyszer családot [4, 5].

Közleményünkben a közelmúltban a terápiába került, új támadáspontú nátrium-glukóz kotranszporter-2 gátlók kémiai, hatástani ismereteit foglaljuk össze, amelyek a gyógyszerész számára nélkülözhetetlenek a farmakokinetika, a hatásmechanizmus, a mellékhatások megértéséhez és ezáltal a szakszerű betegájékoztatáshoz.

Történet, áttekintés

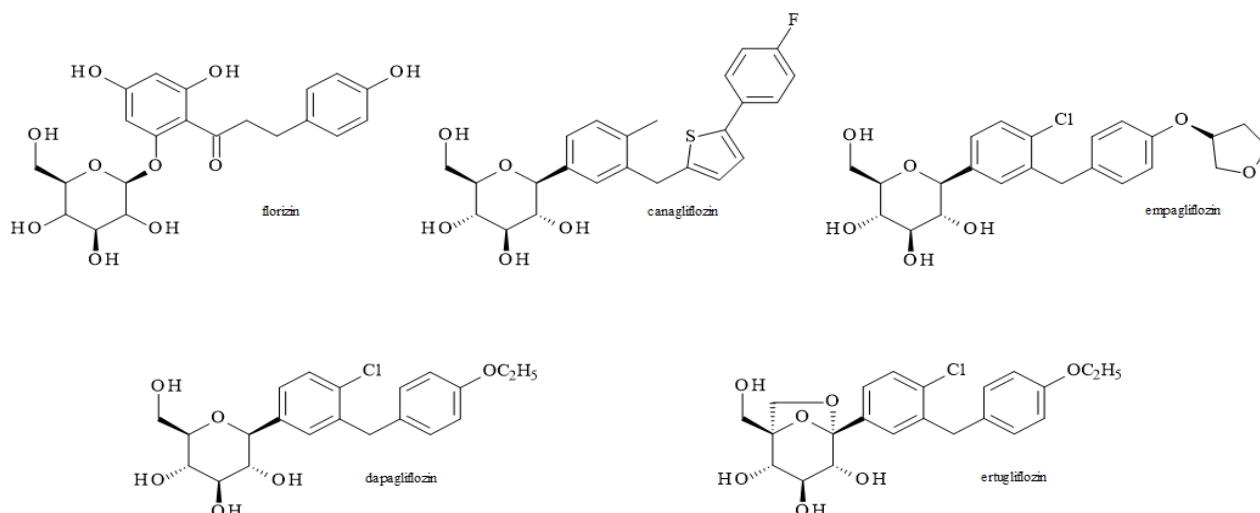
Az elsőként felfedezett nátrium-glukóz kotranszporter (*Sodium Glucose Cotransporter* – SGLT) gátló egy természetben előforduló *O-glikozid*, a *florizin* volt, amely számos növényben, többek között az almafa gyökerének kérgében is megtalálható. Bár képes a vércukorszint csök-

kentésére, mégsem alkalmazzák erre a célra, mert egyrészt nem szelektív gátlószer, így az SGLT-1 receptorokhoz is kötődik, ami kellemetlen gasztrointesztinális mellékhatásokat okoz; másrészt, mivel a molekulában a glikozidos kötés oxigénen keresztül jön létre (*O-glikozid*), orális alkalmazáskor a belekben található β -glükózidáz enzim gyorsan elbontja [6].

A *florizin*, mint vezérmolekula szerkezetének továbbfejlesztésével jöttek létre a manapság forgalomban lévő *SGLT-2 gátlók*. Szerkezetileg mind úgynevezett *C-glikozidok*, tehát formálisan a glikozid szénhidrát részének glikozidos hidroxilcsoportjából és az aglikon rész egy szénatomhoz kapcsolódó hidrogénjéből vízkilépéssel keletkező vegyületek. Az *SGLT-2 gátlók* családjába tartozó vegyületek szerkezeti szempontból: *O-aril-glükózidok*, *C-aril-glükózidok*, *O-spirokétál C-aril-glükózidok* és *N-glükózidok* [7, 8].

Az SGLT-2 gátlók nemzetközi neve a „*gliflozin*” végződést kapta, így e csoportot röviden „*gliflozinok*”-nak is nevezik [6].

Jelentős előrelépés volt az antidiabetikus terápiában, amikor 2012-ben törzskönyvezték a *dapagliflozint*, 2013-ban a *canagliflozint*, majd ezt követte 2014-ben az *empagliflozin* törzskönyvezése. További SGLT-2 gátlók:



1. ábra. A florizin és a Romániában törzskönyvezett SGLT-2 gátlók kémiai szerkezete

ertugliflozin, ipragliflozin, tofogliflozin, luseogliflozin, remogliflozin etabonát, sotagliflozin, stb. Ezek a vegyületek a vércukorszint csökkentése mellett mérsékelik a szívelégtelenséget és javítják a vesefunkciót [6, 9].

A SGLT-2 gátlók felfedezésének és bevezetésének történeti áttekintését az **1. táblázat** mutatja be [9].

A florizin és a Romániában törzskönyvezett SGLT-2 gátlók kémiai szerkezetét az **1. ábra** mutatja be [9]

Fizikai-kémiai tulajdonságok

A forgalomban lévő SGLT-2 gátlók kristályos vegyületek, kevésbé vagy rosszul oldódnak vízben, és egyikük sem ionizálható a fiziológiás pH tartományban. A HPLC-vel meghatározott $\log P$ értékeik jelentősen eltérnek a 3, elsőként törzskönyvezett molekula esetében. A lipofilitás csökkenő tendenciát mutat a canagliflozin ($\log P=3,5$) > dapagliflozin ($\log P=2,3$) > empagliflozin ($\log P=1,7$) irányába, ami összefüggést mutat a gyógyszerek vesén kívüli egyéb szövetekben mért eloszlásával. Eszerint az empagliflozin messze kevésbé oszlik el más szervekben, mint a célszervben (vese), ami részleges magyarázata lehet nagyobb hatékonyságának a kardiovaszkuláris betegségek rizikójának csökkentésében [8, 10].

Optikailag aktív vegyületek, racém formában kerülnek forgalomba [11, 12].

A SGLT-2 gátlók vízben való oldhatósága, sav-bázis tulajdonsága és lipofilitása a **2. táblázatban** van bemutatva [13-22].

Analitika

A szerkezetükben levő kiterjedt konjugáció következtében UV aktív vegyületek, spektrumukra általánosan jellemző a 225 nm körüli intenzív maximum metanolban (dapagliflozin $\lambda_{\max}=224$ nm, empagliflozin $\lambda_{\max}=225$ nm, ertugliflozin $\lambda_{\max}=221$ nm) [23–26].

A canagliflozin metanolban felvett spektrumában a $\lambda_{\max}$ értéke 280 nm-nél van [27].

Jellegzetes és sávgazdag az IR spektrumuk [28, 29, 30].

A gliflozinok azonosítása elvégezhető folyadékkromatográfiás módszerekkel, a retenciós idő alapján. Emellett alkalmazhatók tömegspektrometriás, vékonyréteg kromatográfiás, valamint UV-Vis (Ultra Violet and Visible) spektrofotometriai módszerek [31–34].

A gliflozinok párhuzamos kimutatása lehetséges nagy teljesítményű folyadékkromatográfia tömegspektrometriával kapcsolt (LC – MS/MS – Liquid - Chromatography Tandem Mass Spectrometry) módszerrel emberi plazmában, szérumban és vizeletben is. Ezt a mennyiségi meghatározást dapagliflozin, canagliflozin és empagliflozin hatóanyagokra alkalmazták [35, 36].

A kapilláris elektroforézis (CE-DAD–Capillary electrophoretic method coupled to a diode array detector) is több esetben alkalmazott módszer [37, 38].

2. táblázat. A SGLT-2 gátlók vízben való oldhatósága, sav-bázis tulajdonsága és lipofilisége

Hatóanyag neve	Vízben való oldhatóság (mg/mL)	logP	pKa (HA)	pKa (BH ⁺)
Canagliflozin	0,004	3,44	12,57	-3
Dapagliflozin	0,173	2,7	12,57	-3
Empagliflozin	0,280	1,79	12,57	-3
Ertugliflozin	0,119	2,21	11,98	-3,1
Ipragliflozin	0,029	2,49	12,57	-3
Tofogliflozin	0,327	1,5	12,00	-3
Luseogliflozin	0,051	2,57	12,85	-2,8
Sotagliflozin	0,042	3,19	12,47	-3,7
Bexagliflozin	0,056	2,33	12,57	-3
Remogliflozin Etabonate	0,189	3,33	12,2	1,49

Hatásmechanizmus

A SGLT-2 gátlók célszerve a vese, amely részt vesz a glükózhomeosztázis kialakításában a glükoneogenezis, valamint a glükóz filtrációja és reabszorpciója által. Hatásmechanizmusuk egyedinek tekinthető: szelektíven és reverzibilisen gátolják a vese proximális tubulusaiban található, a glükózt az inzulinól független módon a vizeletből a vérkeringésbe visszajuttató SGLT-2-transzportert, azaz fokozzák a glükóz vizelettel való ürülését, csökkentik a vércukorszintet [39–44, 36]. Mivel az SGLT-2 gátlása miatt bekövetkezett glükóz reabszorpciójának csökkenése maga után vonja a nátrium -visszaszívódásának a csökkenését is, fokozódik a nátrium renális ürülése, valamint megnövekszik a vizelet mennyisége is. A diuretikus hatás és a fokozott nátrium ürítés eredménye, hogy a gliflozinok enyhe vérnyomáscsökkentő hatással is rendelkeznek. [45 – 49].

Az SGLT-2-gátlók kedvező kardiovaszkuláris hatásai az anyacsere-hatáson túl elsősorban ezen gyógyszerek vérnyomás-, testsúly-, húgysav-, oxidatív stressz-, gyulladáscsökkentő hatásaikkal magyarázhatók [50–52].

Az SGLT-2-gátló gyógyszerek renoprotektív hatásában is több tényező játszhat szerepet. A hemodinamikai hatás

a tubulo-glomeruláris feedback-en keresztül valósul meg. A proximális tubulus sejtekbe az SGLT2-gátlás következtében csökken a glükóz felvétele, és glükóztranszport kiváltotta hypoxia és a hypoxia okozta inflammatorikus folyamatok (tubuloepitheliális hatás) [53–56].

Az SGLT-2 gátlása fogyást eredményezhet, emellett hipoglikémiát sem vált ki, mivel az andiabetikus hatás független az inzulin hatásától [57].

Farmakokinetikai tulajdonságok

Az SGLT-2 gátlók családjába tartozó vegyületek orális felszívódása jó, nagy mértékben kötődnek a plazmafehérjékhez.

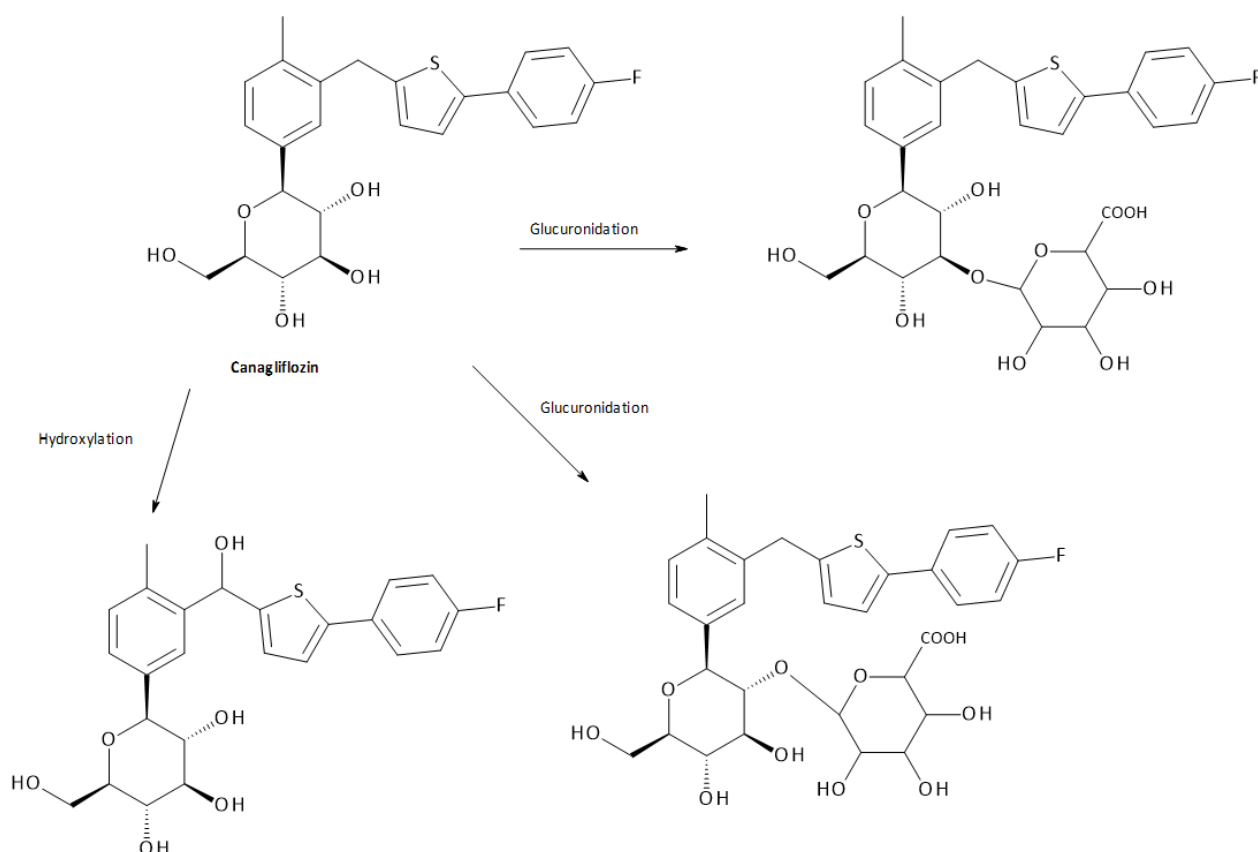
Metabolizmusuk fő útvonala a glükuronizáció, de néhányuknál előfordul az aromás gyűrűket összekötő metilénsoporton vagy aromás gyűrűn történő oxidáció is [58 – 65].

A canagliflozin metabolikus átalakulási folyamatait a **2. ábra** szemlélteti [62].

A terápiában leggyakrabban alkalmazott SGLT-2 gátlók farmakokinetikai jellemzőit **3. táblázat** tartalmazza [66].

3. táblázat. A SGLT-2 gátlók farmakokinetikai jellemzői

Hatóanyag neve	Biohasznosulás	Fehérje-kötődés	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
Dapagliflozin	78%	98%	2	12,9
Canagliflozin	68%	99%	1–2	10–13
Empagliflozin	78%	86%	1,5	12,4
Ipragliflozin	90,2%	94–98%	1	10–15
Luseogliflozin	78%	96,0–96,3%	0,6–2,2	9–13,8



2. ábra. A canagliflozin metabolizációja

Szerkezet-hatás összefüggések

A jelenleg forgalomban levő SGLT-2 gátlók egy vezérmolekula, a *florizin*, szerkezetének a továbbfejlesztésével jöttek létre. A florizin farmakodinamikai és farmakokinetikai tulajdonságainak javítása érdekében, számos szerkezet-aktivitás összefüggést vizsgáltak a vegyület alapvázának módosításaival.

Az SGLT-2 gátlók általános szerkezetét a 3. ábra szemlélteti.

A *szénhidrát* rész minden esetben glükóz molekula, hiszen ez alapvető fontosságú a receptorkötődéshez. Ennek megváltoztatása gyakran a hatás csökkenéséhez vezet, de kismértékű módosítások lehetségesek. A glükóz tethahidro-pirán gyűrűjében lévő oxigén cseréje kéntomra a gátló hatás fokozódását eredményezi (pl. lizeogliflozin – nálunk nincs forgalomban), ugyanakkor az ötös helyzetű hidroximetilcsoport cseréje metiltiocsoportra (szotagliflozin) növeli a szelektivitást az SGLT-1 receptor irányába, viszont nagy térkitöltésű csoporttal való helyettesítése hatásvesztéssel jár. A glükóz részben egy belső

ciklizáció a 2-es és 6-os helyzetű szénatomon keresztül (ertugliflozin) fokozza mind a gátló hatást, mind pedig a szelektivitást az SGLT-2 receptor irányába.

Az *aglikon* rész centrális gyűrűjének 4-es helyzetében lévő R1 szubsztituens jelentősen befolyásolja a hatékonyságot és a szelektivitást. Bevált helyettesítők a lipofil tulajdonságú halogén (főként klór) és a metilcsoport, ennél nagyobb térkitöltésű és hidrofíli csoportok (pl. hidroxil) a hatás csökkenését eredményezik. Bár a nálunk forgalomban lévő szerek esetében erre nincs példa, de a központi gyűrű 6-os helyzetében (R2 csoport) gyenge elektronküldő szubsztituensek fokozzák a hatást. Ebből a szempontból a metoxi- illetve hidroxilcsoport bevezetése bizonyult legeredményesebbnek. Az aglikon rész két aromás gyűrűje mindig egy szénatomon keresztül kapcsolódik egymáshoz, közvetlen kapcsolódás, illetve hosszabb összekötő lánc esetén a hatás drámaian lecsökken. A perifériás gyűrű nem feltétlenül kell, hogy fenil legyen – bár ez fordul elő leggyakrabban a nálunk forgalomban lévő szereknél – helyettesíthető más aromás gyűrűvel. Tiofénre történő cseréje (canagliflozin) mind a poten-

ciált, mind az SGLT-2 receptor-szelektivitást fokozza, ugyanakkor a nagyobb benzotiofén gyűrű behelyezése a gátló hatást csökkenti, de a szelektivitást növeli. A perifériás gyűrű R3 szubsztitúciója jelentősen befolyásolja a hatékonyságot. Legnagyobb aktivitás egy lipofil, erősen elektronszívó szubsztituens (pl. halogén) vagy egy gyenge elektronküldő csoport (etoxi) behelyezésével érhető el. Az R2 csoport lánchosszát növelve bár a gátló hatás fokozódik, az SGLT-2-re kapott szelektivitás romlik [9, 67, 68].

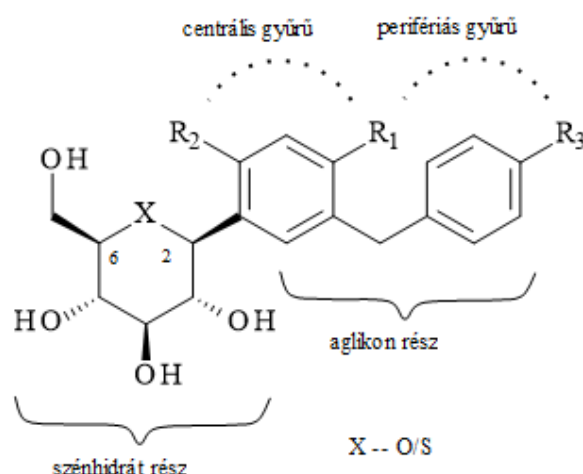
Alkalmazás

A SGLT-2 gátlókat eredetileg antidiabetikus szerekként fejlesztették ki, a kardiovaszkuláris kimenetelű vizsgálatok pedig a 2-es típusú DM-ben szenvedő betegek kardiovaszkuláris kimenetelének javulását mutatták ki [69].

A SGLT-2 gátlók csökkentik a szív- és veseelégtelenség kockázatát a 2-es típusú DM-ben szenvedő betegeknél, valószínűleg a vizelethajtó hatás miatt.

Az SGLT- 2-inhibitorokat vérnyomáscsökkentő, valamint szív- és nefroprotektív hatás jellemzi, és nincs káros hatásuk a normálisnál több nátriumion, vagy káliumion jelenlétére a vérben [70–73].

Mivel a SGLT-2 gátlók inzulintól független hatásmechanizmussal rendelkeznek, kedvezően társíthatók más orális antidiabetikumokkal, mint például metforminnal vagy dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) gátlókkal (pl. szitagliptin, szaxagliptin). A gliflozinok DPP-4 inhibitorokkal való társítása során kedvező vércukorcsökkentő hatás érhető el, emellett leredukálódik a mellékhatások száma renális, kardiovaszkuláris és pankreatikus szinten is [74].



3. ábra. SGLT-2 gátlók általános szerkezeti képlete

A dapagliflozin alkalmazható inzulinnal együtt kombinációban is [75].

A dapagliflozint krónikus vesebetegségben is alkalmazzák, csökkenhetnek a renális és kardiovaszkuláris mellékhatások [76].

A **4. táblázat** összefoglalja azokat a Romániában törzskönyvezett termékeket, amelyekben hatóanyagként egy gliflozin és emellett más orális antidiabetikum is megtalálható [77, 78].

Mellékhatásaik közül a leggyakoribbak a húgyúti fertőzés, valamint a nemi szervek gombás fertőzése, amelyek a fokozott glükózürítésnek a következményei. Nagyon ritkán enyhe ketoacidosis valamint *Fournier* gangréna (nemi szervi üszkösödés) alakulhat ki [6, 79–81].

4. táblázat. Romániában törzskönyvezett qliflozinok kombinációs készítményei

Hatóanyagok	Kereskedelmi név	Hatóanyag tartalom	Gyártó
Metformin / Dapagliflozin	Xigduo®	1000 mg / 5 mg	Astra Zeneca AB, Svédország
Saxagliptin / Dapagliflozin	Qtern®	5 mg / 10 mg	Astra Zeneca AB, Svédország
Metformin / Saxagliptin / Dapagliflozin	Qtrilmet®	1000 mg / 2,5 mg / 5 mg	Astra Zeneca AB, Svédország
Metformin / Canagliflozin	Vokanamet®	850 mg / 50 mg; 850 mg / 150 mg; 1000 mg / 50 mg; 1000 mg / 150 mg	Janssen-Cilag NV, Belgium
Metformin / Empagliflozin	Synjardy®	850 mg / 5 mg; 850 mg / 12,5 mg; 1000 mg / 5 mg; 1000 mg / 12,5 mg	Boehringer Ingelheim GmbH, Németország
Metformin / Ertugliflozin	Segluromet®	1000 mg / 2,5 mg; 1000 mg / 7,5 mg	Merck Sharp & Dohme BV,Hollandia
Sitagliptin / Ertugliflozin	Steglujan®	100 mg / 5 mg; 100 mg / 15 mg	Merck Sharp & Dohme BV Hollandia

Gyógyszer kölcsönhatások

A gliflozinok ebből a szempontból nagyon értékes vegyületek, a klinikailag jelentős kölcsönhatások rizikója elhanyagolható.

In vitro tanulmányok kimutatták, hogy a az SGLT-2 gátlók családjába tartozó *dapagliflozin* nem módosította más hatóanyagok, így a metformin, pioglitazon, szitagliptin, hidroklorotiazid, valzartán, szimvasztatin, digoxin és warfarin farmakokinetikáját. Hatása a glimepirid farmakokinetikájára klinikailag jelentéktelen, nem igényel dózismódosítást. A *dapagliflozin* hoz hasonlóan az *empagliflozin* sem változtatta meg más gyógyszerek farmakokinetikáját, a vizsgálatokat metformin, glimepirid, szitagliptin, linagliptin, etinilösztadiol, szimvasztatin, warfarin, ramipril és hidroklorotiazid esetében folytatták. Az *empagliflozin* a pioglitazon és a digoxin farmakokinetikájára gyakorolt hatása nem tekinthető klinikai jelentőségűnek, ezért nincs szükség dózismódosításra. Szintén *in vitro* tanulmányok segítségével mutatták ki, hogy az *ertugliflozin* csökkentette a szimvasztatin, a *CYP3A4/5* és az *OATP1B1* szubsztrátjának elérhetőségét. Azonban nem változtatta meg a metformin, a glimepirid és a szitagliptin farmakokinetikáját.

Az *ertugliflozin* hatása a szimvasztatin farmakokinetikájára minimális, így nem szükséges a dózis megváltoztatása. A klinikai gyógyszeres interakció vizsgálatok során kimutatták, hogy az *ipragliflozin* csökkentette a miglitol és a mitiglinid expozícióját. Ezzel ellentétben az *empagliflozin* nem változtatta meg más gyógyszerek, mint a metformin, glimepirid, pioglitazon és szitagliptin farmakokinetikáját. Az *ipragliflozin* a pioglitazon és a digoxin farmakokinetikájára gyakorolt hatása nem tekinthető klinikai jelentőségűnek, ezért nem igényel dózismódosítást [82].

Összefoglalás

A nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2) gátlók – gliflozinok – mint új típusú orális antidiabetikus vegyü-

letek, igen fontos szerepet játszanak a 2-es típusú DM kezelésében.

Az SGLT-2 inhibitorok gátolják a glükóz visszaszívódását a vesében a szűrletből, ezáltal növelik a vizelettel ürített cukor mennyiségét, glükózuriát okoznak, így csökkentik a vércukorszintet.

A gliflozinok előnyösen alkalmazhatóak monoterápiában, valamint más orális antidiabetikumokkal kombinálva a DM 2-es típusának a kezelésére. Mellékhatásprofiljuk szempontjából előny a régebbi orális antidiabetikumokkal szemben hogy kevesebb mellékhatással rendelkeznek, így kevésbé áll fenn a hipoglikémia veszélye.

A gliflozinok metabolizációja során vízdékonnyabb, polárosabb inaktív metabolitok keletkeznek; az eltérések az egyes képviselők szerkezeti sajátosságaiból erednek.

A lehetséges gyógyszer-kölcsönhatások klinikai szempontból jelentéktelenek.

Megjegyzés

Jelen tanulmány az Erdélyi Múzeum-Egyesület Orvos- és Gyógyszerésztudományi Szakosztálya és a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kara által biztosított támogatás keretén belül készült (nr.106.2/2020.)

Rövidítések jegyzéke

DM – diabetes mellitus

SGLT-2 –Sodium-Glucose Cotransporter-2

HPLC – High-performance Liquid-chromatography

λ_{max} – abszorpciós maximum

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

UV- Vis – Ultraviolet -visible

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

Irodalom

(lásd az angol nyelvű cikk végén)