



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Kurz: Farmaceutická chemie Předmět: Farmaceutická chemie II (F1FB2)
3. rok studia

Inzulíny a jiná antidiabetika

Autor: doc. PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D., 2016

Jedno- a třípísmenné symboly L- α -aminokyselin

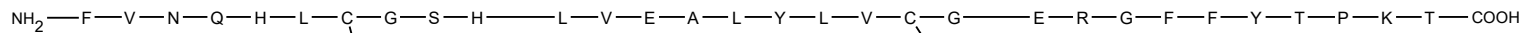
Jednopísmenný	Třípísmenný	
A	Ala	alanin
B	Asx	asparagová kys. nebo asparagin
C	Cys	cystein
D	Asp	asparagová kys.
E	Glu	glutamová kys.
F	Phe	fenylalanin
G	Gly	glycin
H	His	histidin
I	Ile	isoleucine
K	Lys	lysin
L	Leu	leucin
M	Met	methionin
N	Asn	asparagin
P	Pro	prolin
Q	Gln	glutamin
R	Arg	arginin
S	Ser	serin
T	Thr	threonin
U	Sec	selenocystein
V	Val	valin
W	Trp	tryptofan
X	Xaa	neznámá nebo „jiná“ aminokyselina
Y	Tyr	tyrosin
Z	Glx	glutamová kys. nebo glutamin (nebo látky jako 4-karboxyglutamová kys. nebo 5-oxoprolin)

1. Insuliny

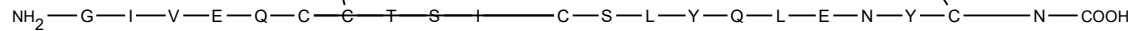
Insulin

- secernován převážně β -buňkami Langerhansových ostrůvků pankreatu
- umožňuje utilizaci glukosy buňkami organismu
- izolovali Banting a Best r. 1921 z pankreatu psa

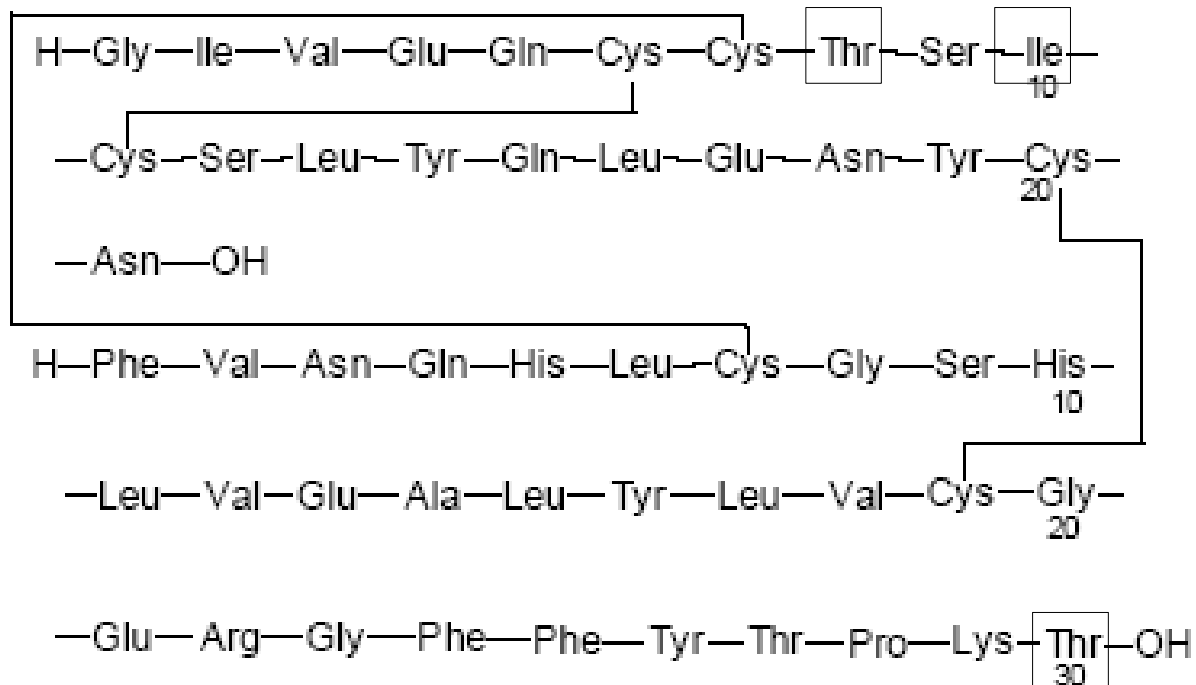
Humánní insulin



řetězec B (30 AK)



řetězec A (21 AK)



C₂₅₇H₃₈₃N₆₅O₇₇S₆

M_r 5807,60

CAS 11061-68-0

• tvoří se z prekurzoru – proinsulinu o 110 AK

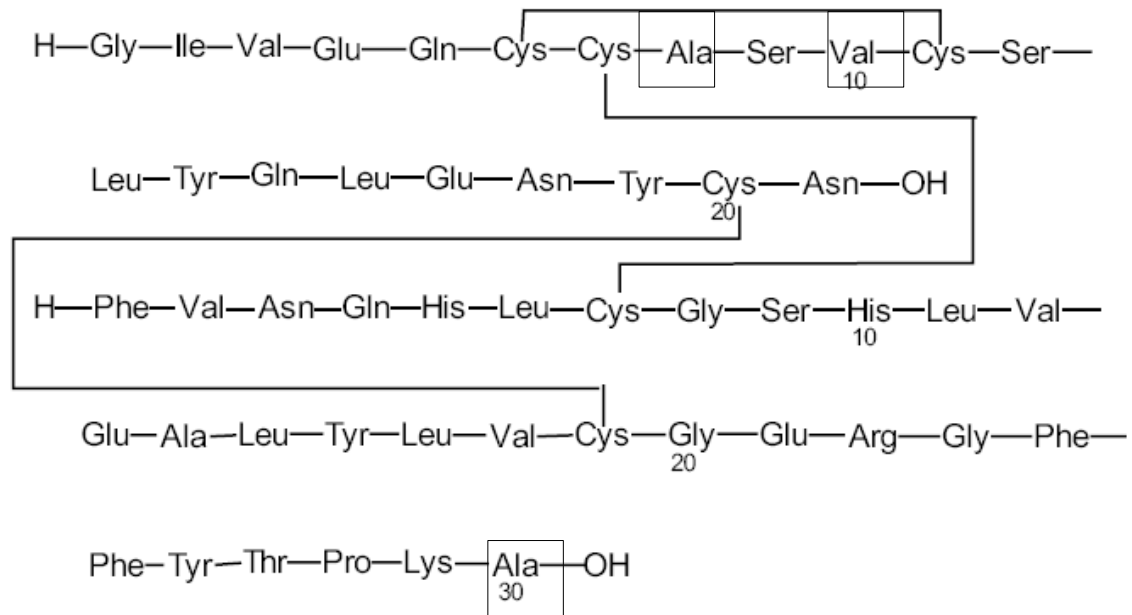
10 20 30 40 50 60
MALWMRLLPL LALLALWGPD PAAAFVNQHL CGSHLVEALY LVCGERGFFY TPKTRREAED
70 80 90 100 110
LQVGQVELGG GPGAGSLQPL ALEGLQKRG IVEQCCTSIC SLYQLENYCN

1-24 signální sekvence; 25-54 řetězec B; 57-87 peptid C; 90-110 řetězec A

• dnes získáván rekombinantní technikou nebo semisynteticky z prasečího
Insulinum humanum ČL2009

• syn. humulin

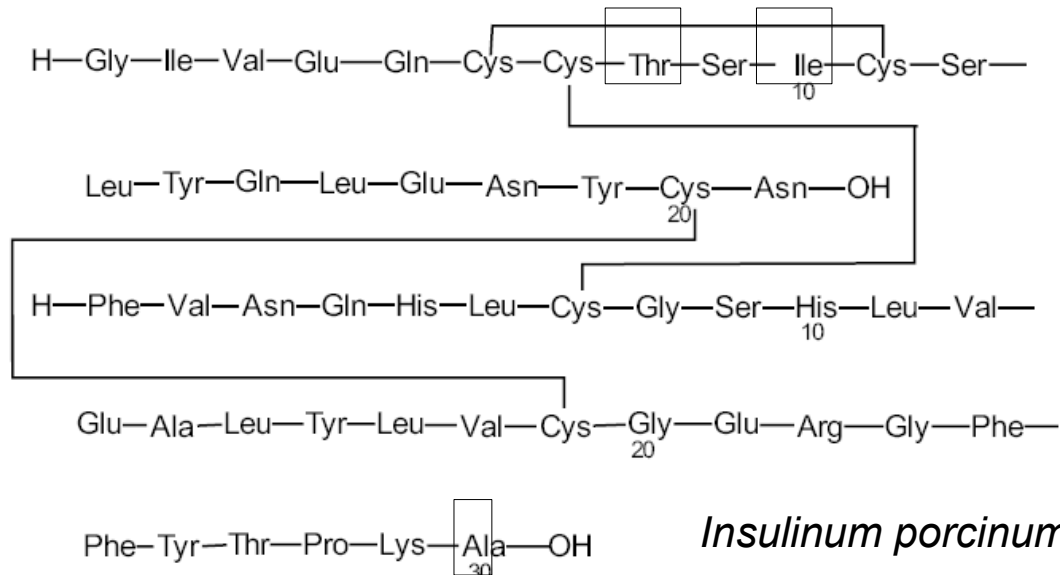
Insulin bovinní (hovězí)



Insulinum bovinum ČL2009

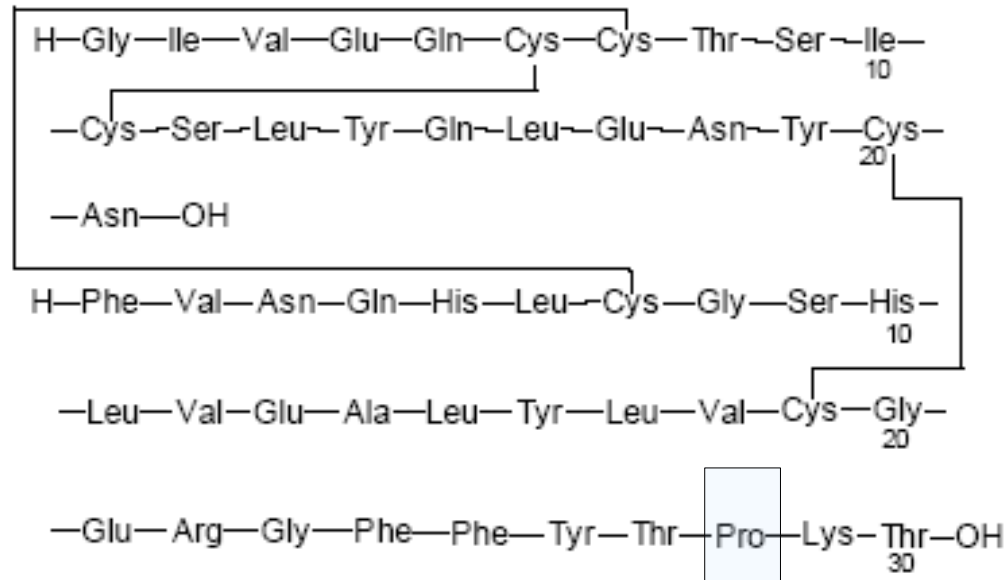
• izolace z hovězích slinivek

Insulin prasečí



Insulinum porcinum ČL2009

Analogy insulínu

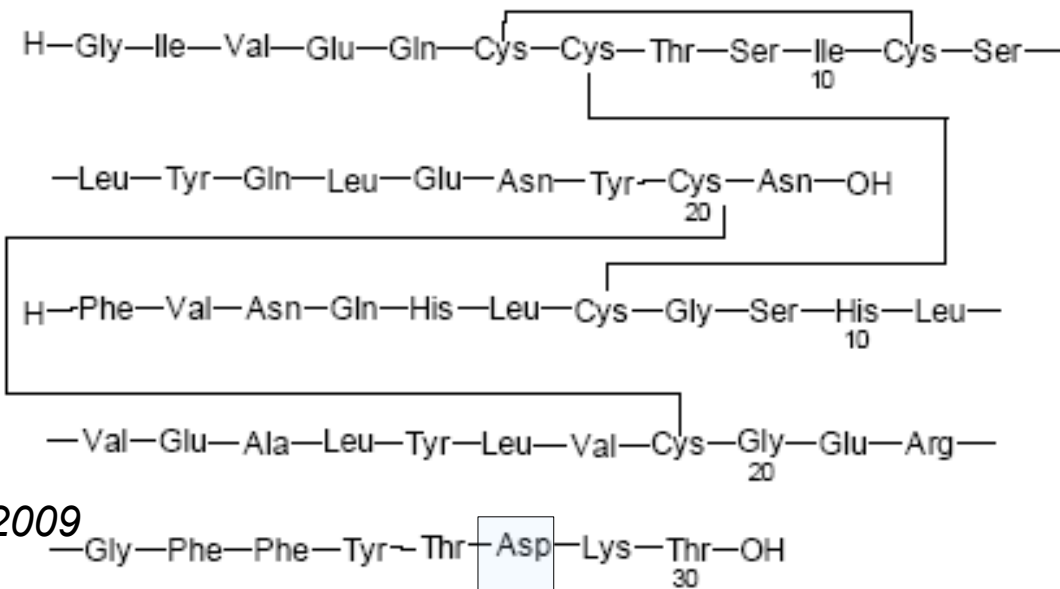


lidský

$C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$

M_r 5807,60

CAS 11061-68-0



aspart

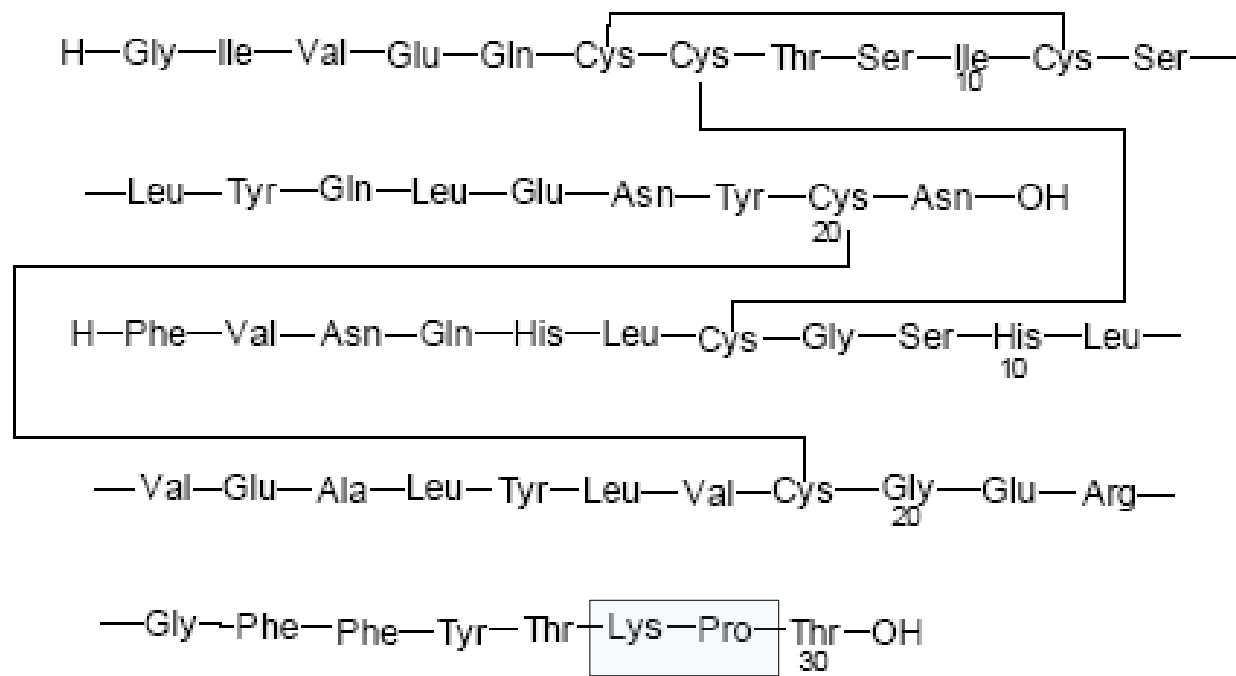
Insulinum aspartum ČL 2009

$C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$

M_r 5825,58

CAS 116094-23-6

- rekombinantní technika
- krátkodobě působící
Novorapid® Flexpen...



$C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$

M_r 5807,61

CAS 133107-64-9

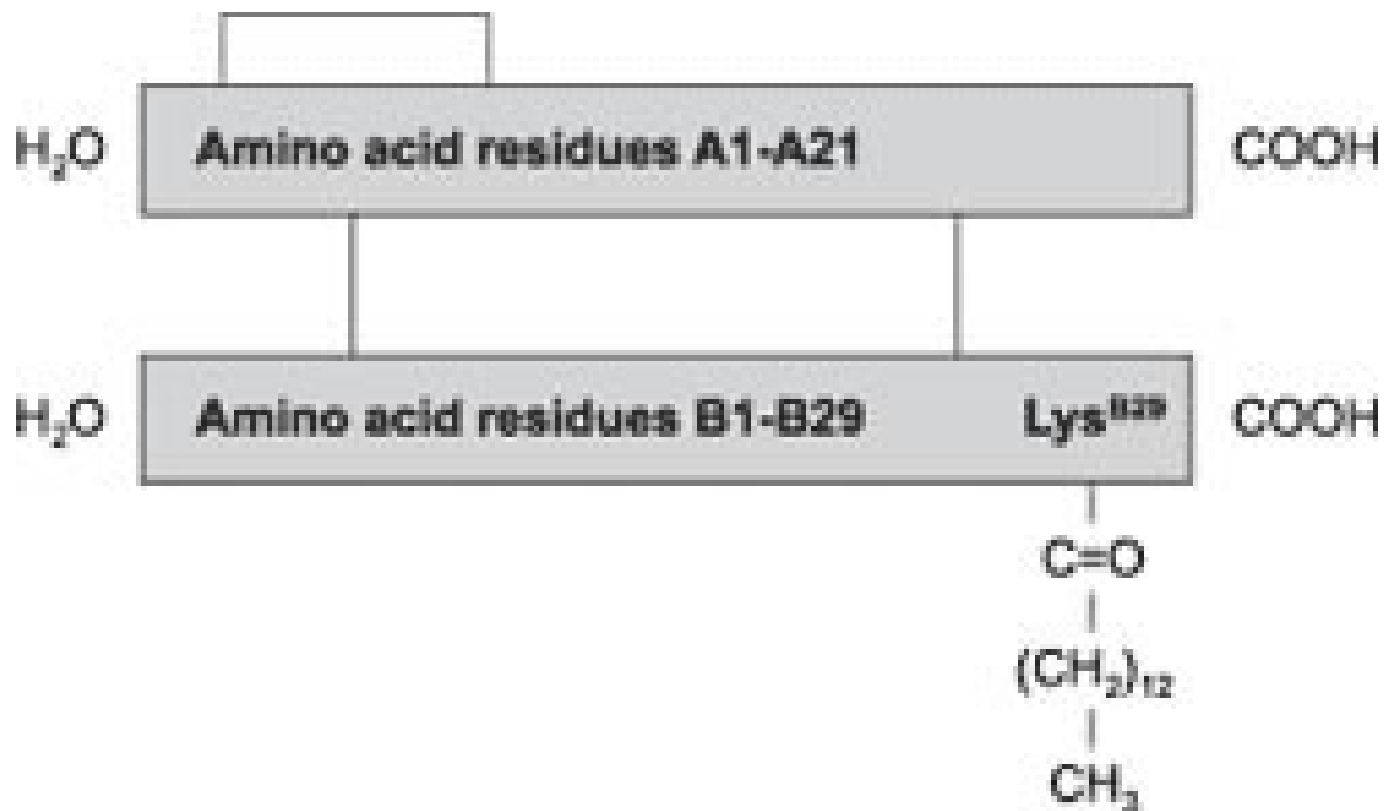
insulin-lispro

Insulinum lisprum ČL 2009

•rekombinantní

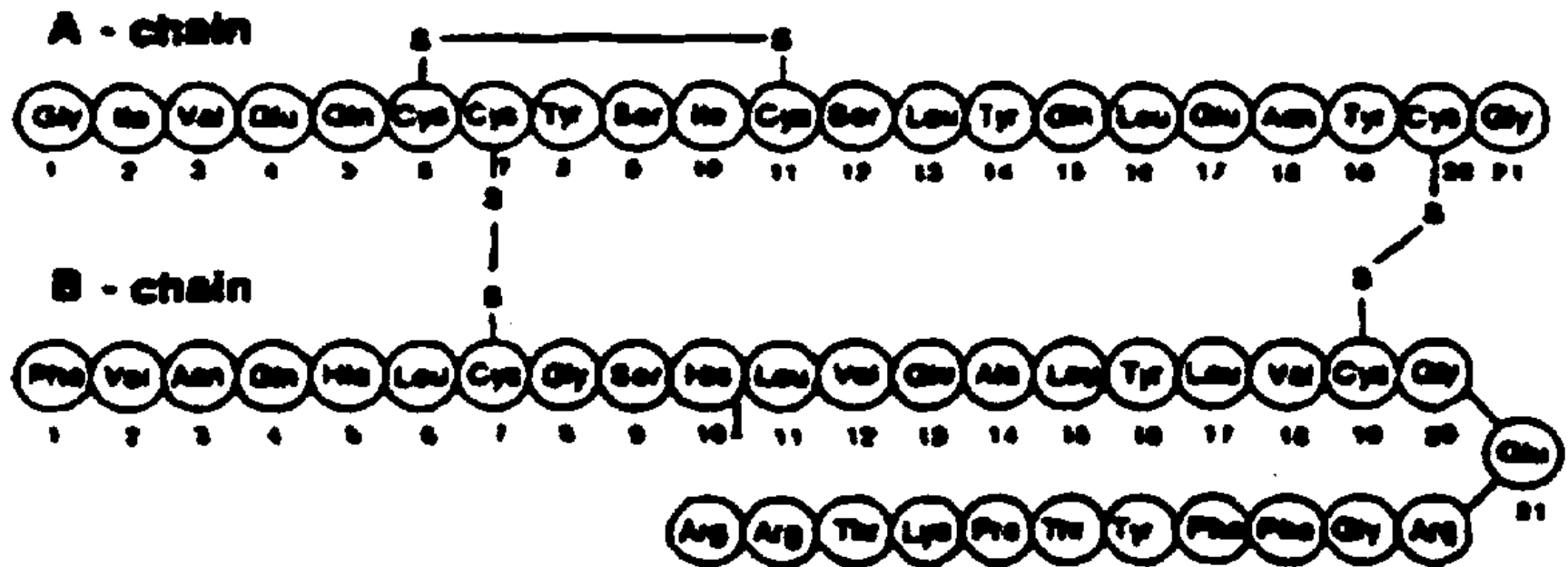
•krátkodobě působící

Humalog® kwikpen...



insulin-detemir

- řetězec B jen 29 AK, na Lys^{B29} tetradekanoyl (myristoyl)
- rekombinantně-polosyntetický
- dlouhodobě působící
- Levemir ® 100 jednotek/ml

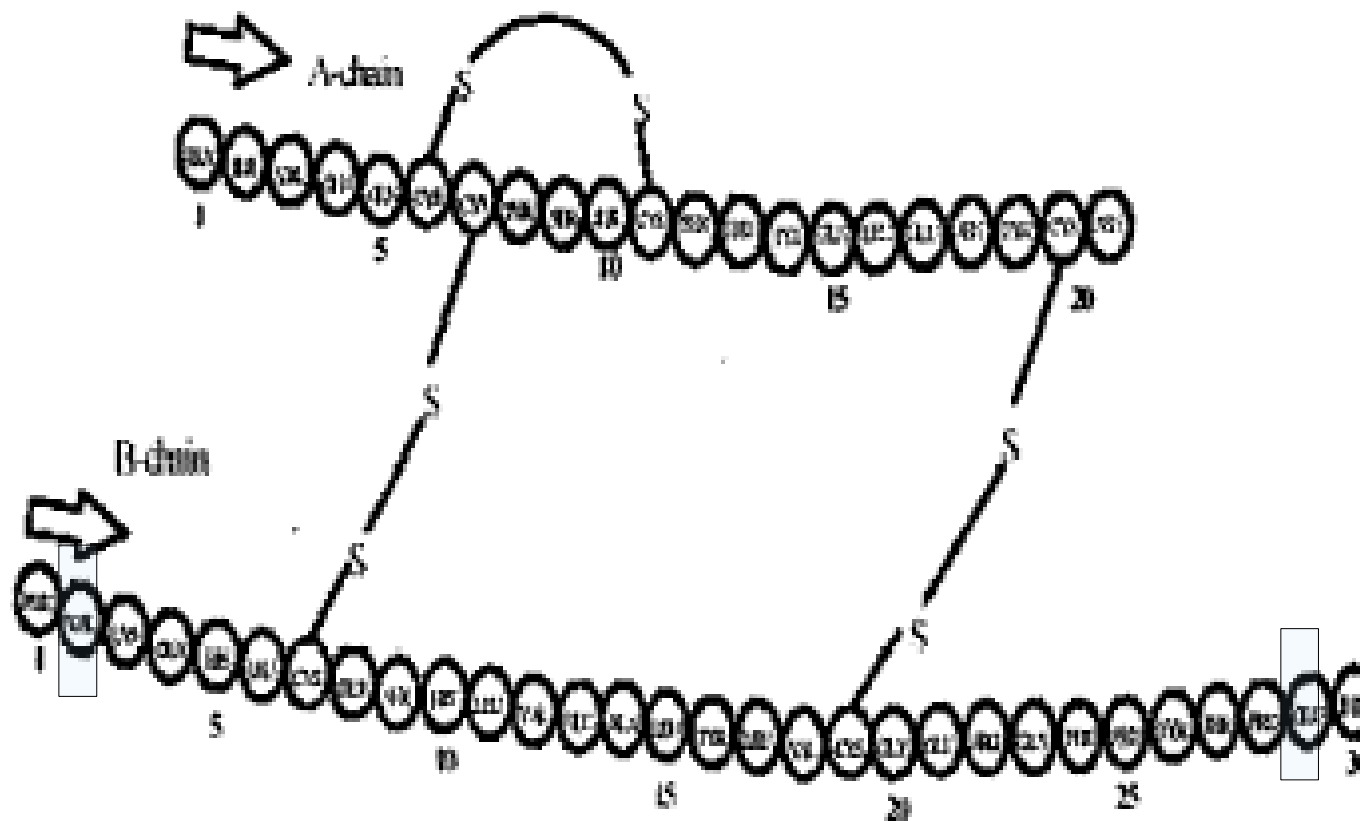


insulin-glargin

Gly^{21A}-L-Arg^{30B}-L-Arg^{31B}-insulin

Abasaglar® 100 jednotek/ml, Lantus® 100 jednotek/ml

- inzulin první volby, nestačí-li u diabetu 2. typu perorální antidiabetika
- dlouhodobě působící; dlouhý $T_{1/2}$, podáván typicky 1x denně s.c. před spaním



Chemical name: 3βLys-29βGlu-human insulin

CAS registry number: 207748-29-6

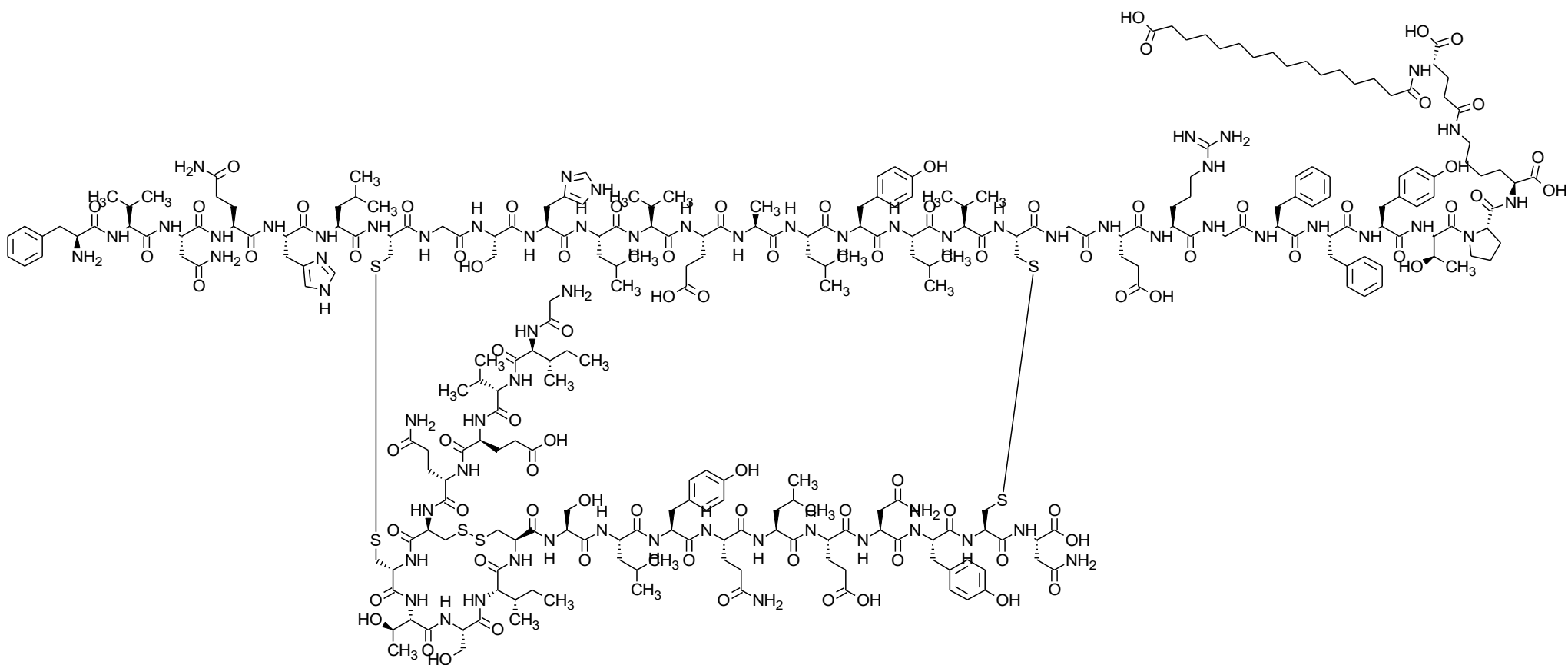
Molecular formula/molecular weight: $C_{258}H_{384}O_{78}N_{64}S_6/5823$

insulin-glulisin

- rychlý nástup účinku

Apidra® inj. sol.

- podání s.c. po jídle nebo kontinuálně inzulinovou pumpou

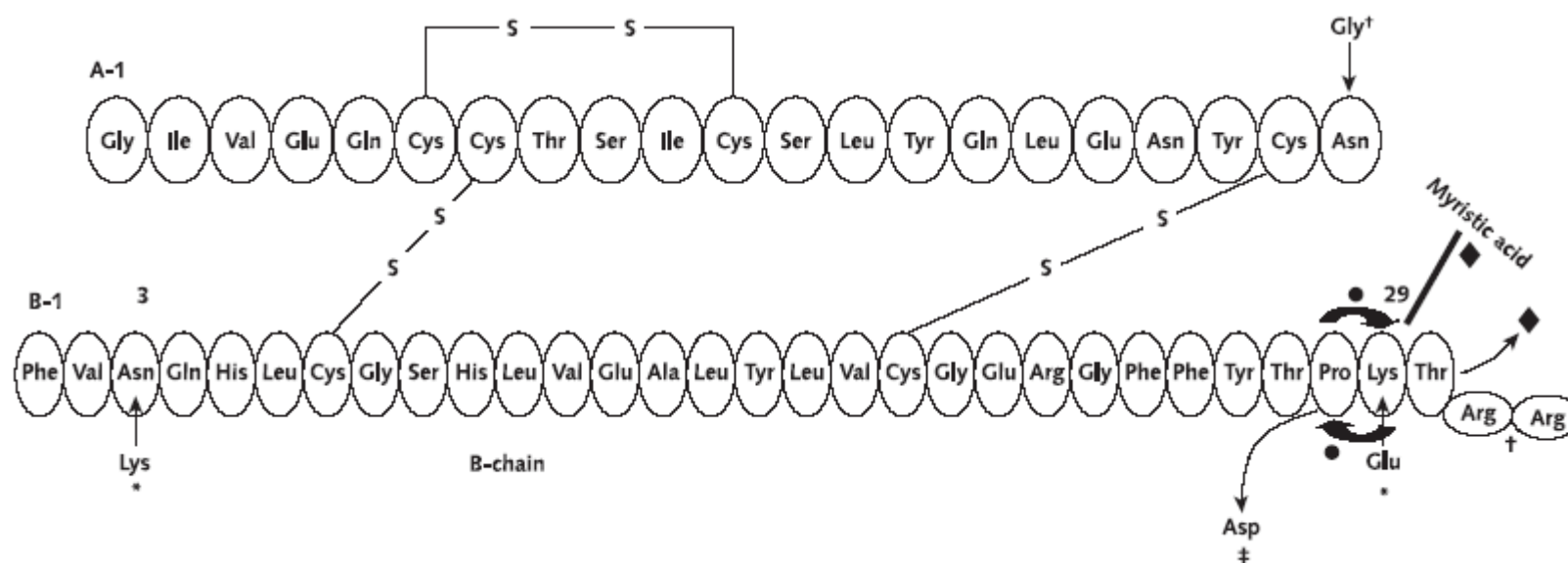


insulin **degludec**

B29N(epsilon)-omega-karboxypentadekanoyl-gama-L-glutamoyl desB30 humánní insulin

- velmi dlouhá doba působení
- Tresiba ®
- s.c. podání

Shrnutí používaných obměn insulínu



● = Insulin lispro differs from human insulin by the substitution of proline with lysine at position 28 and the substitution of lysine with proline at position 29 of the insulin β chain.

‡ = Insulin aspart is designed with the single replacement of the amino acid proline by aspartic acid at position 28 of the human insulin β chain.

* = Insulin glulisine is designed with the substitution of the amino acid lysine with asparagine at position 3 of the human insulin β chain and by substitution of the amino acid lysine at position 29 with glutamine.

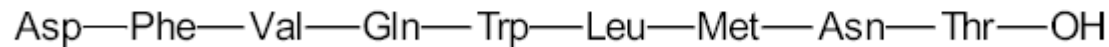
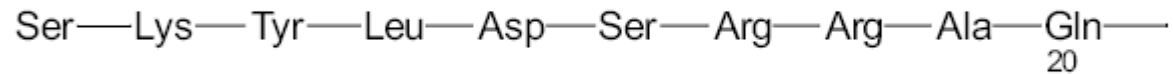
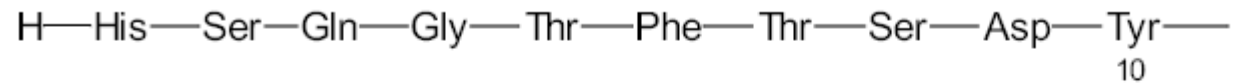
† = Insulin glargine differs from human insulin in that the amino acid asparagine at position A21 is replaced by glycine and 2 arginines are added to the C-terminus of the β chain.

◆ = Insulin detemir is designed to bind albumin in plasma after absorption. Threonine is omitted from position 30 of the insulin β chain and replaced by myristic acid, a C14 fatty acid chain.

Figure reprinted with permission from reference 2: Oiknine R, Bernbaum M, Mooradian AD. A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs*. 2005;65:325-40. [PMID: 15669878]

Glukagon

- peptid o 29 AK z pankreatu podporující štěpení jaterního glykogenu a zvyšující glykémii
- způsobuje relaxaci hladkého svalstva žaludku a střev podobně jako cholinergika



$\text{C}_{153}\text{H}_{225}\text{N}_{43}\text{O}_{49}\text{S}$

M_r 3482,78

CAS 16941-32-5

Glucagonum ČL2009

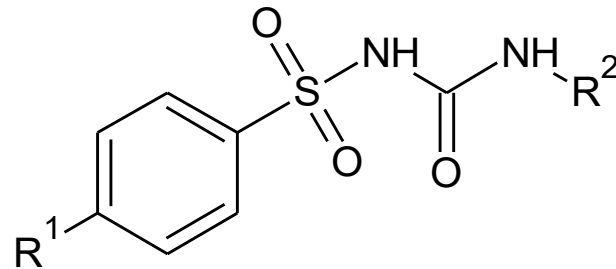
- izolován z vepřových nebo hovězích slinivek

Glucagonum humanum ČL2009

- připravován rekombinantní technikou; sekvence AK totožná
- použití: terapie těžké hypoglykémie, diagnostika GIT radiologicky apod.

Deriváty sulfonylmočoviny

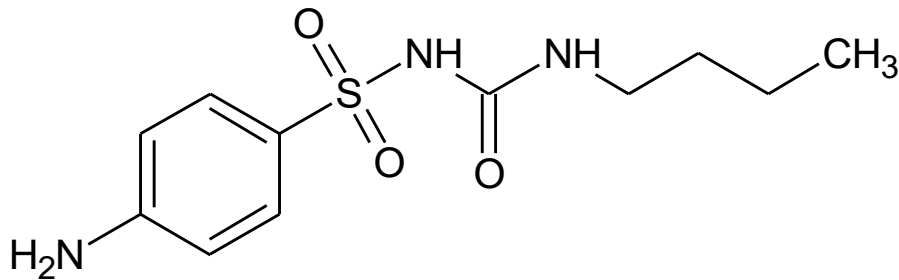
- r. 1942 objeven hypoglykemický vedlejší účinek sulfonamidů
- r. 1955 zaveden karbutamid jako první p.o. antidiabetikum



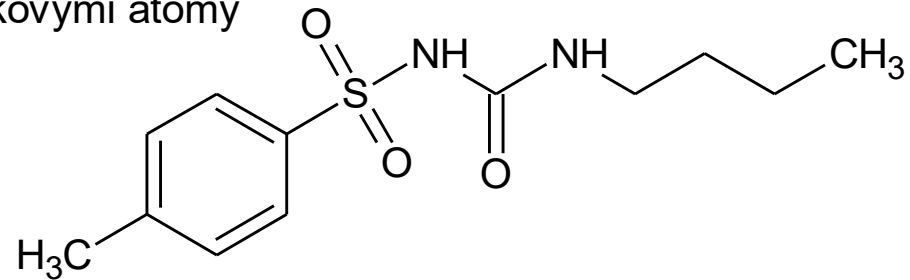
společný strukt. fragment 1-benzensulfonylmočoviny subst. v pol. 4 benzenového kruhu a na N³ močoviny

R¹ = -H nebo cokoliv

R² = alkyl, cykloalkyl, heterocykl s max. 10 nevodíkovými atomy

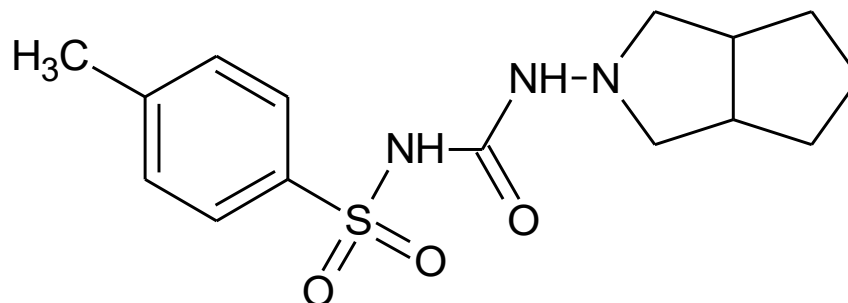


karbutamid



tolbutamid

Deriváty sulfonylmočoviny



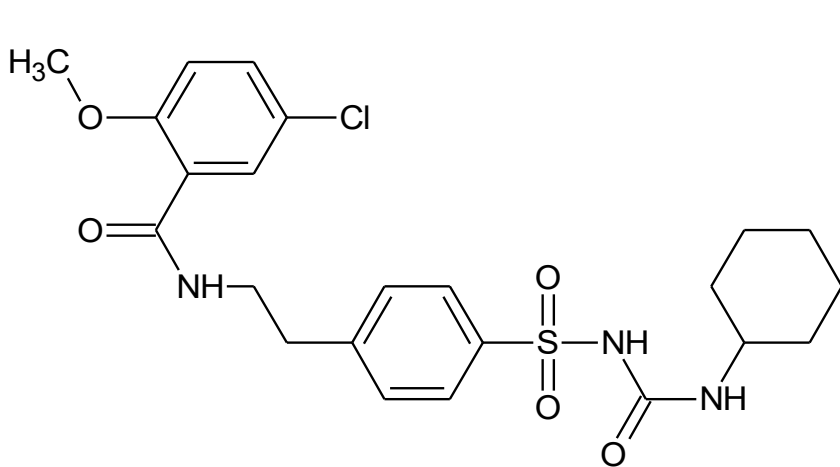
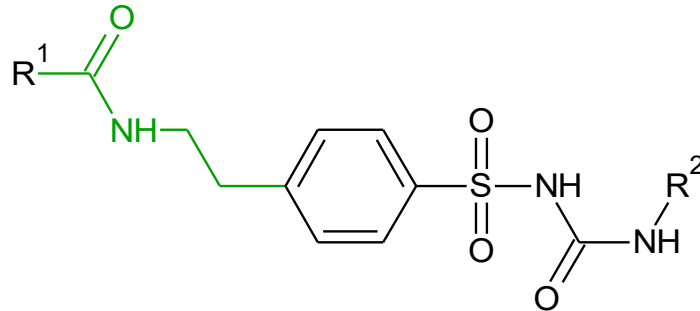
1-(3-Azabicyklo[3.3.0]okt-3-yl)-3-(*p*-tolylsulfonyl)urea

gliklazid

- antiradikálové účinky
- ↓ reaktivitu trombocytů, ↑ syntézu prostacyklinu v endotelu a fibrinolýzu
- zlepšuje plazmatické antioxidační parametry (SOD, celková antioxidační kapacita, thioly)
- důsledek přítomnosti 3-azabicyklo[3.3.0]oktanového uskupení (?)

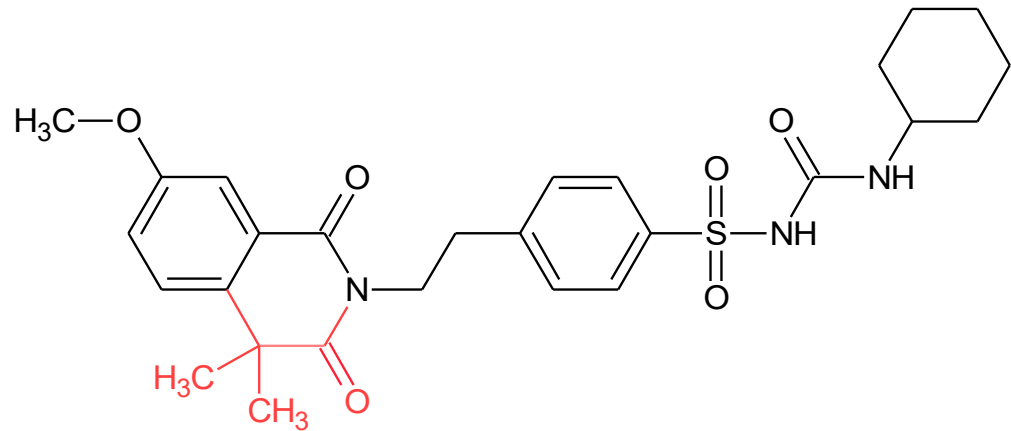
Deriváty sulfonylmočoviny „2. generace“

- připraveny v 70. letech, umožnily ↓ dávkování g → mg
- důsledek zavedení karbonylaminoethylového fragmentu do pol. 4 benzenového kruhu



glibenklamid

Maninil 5^(r)

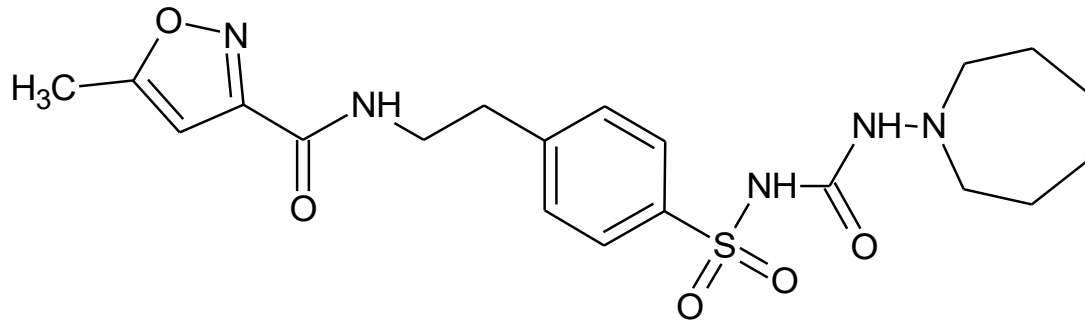


gliquidon

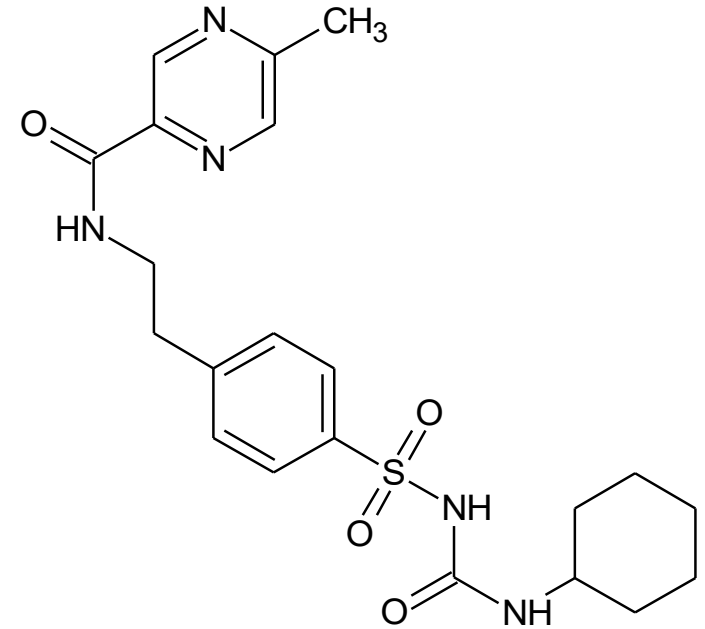
Glurenorm^(r)

- in vitro* prokázána stimulace PPAR γ receptoru; v indukci exprese cílového genu PPAR γ stejně účinný jako pioglitazon

Deriváty sulfonylmočoviny „2. generace“



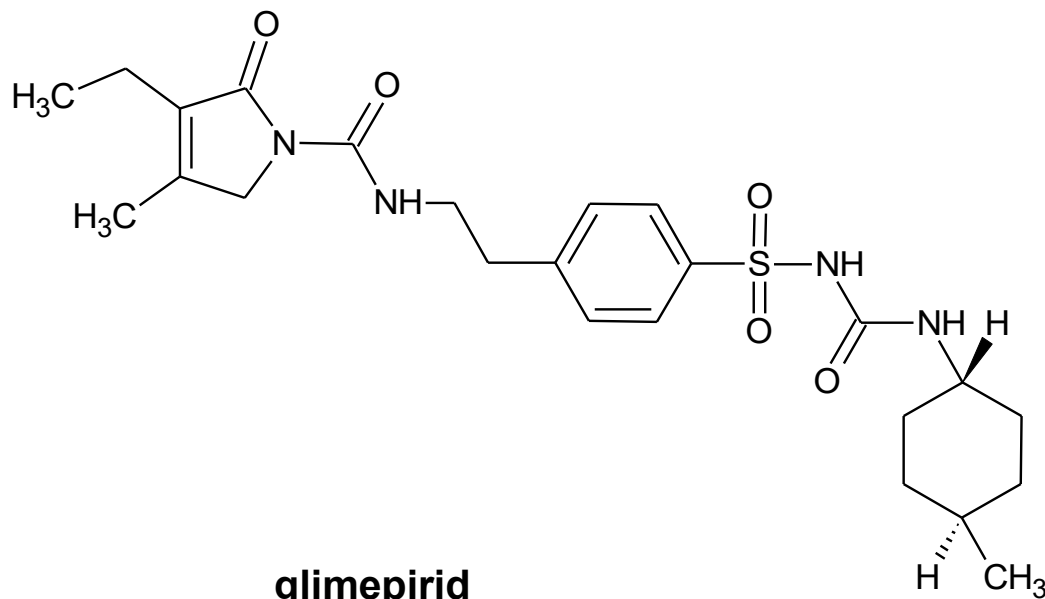
glisoxepid



glipizid

Minidiab ®

Deriváty sulfonylmočoviny „3. generace“



Amaryl ®

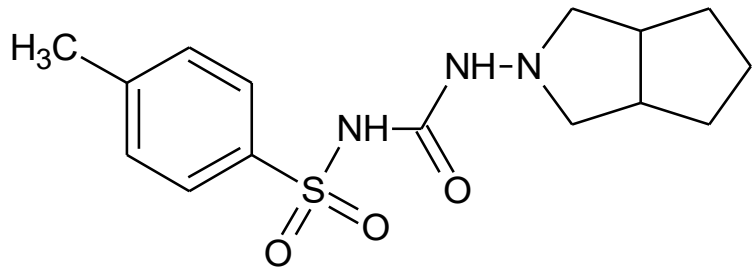
M.Ú. sulfonylmočoviny: vazba na sulfonylmočoviny receptor, součást K⁺-ATP komplexu
⇒ uzavření kanálu ⇒ změny napětí na membránách β-bb. ⇒ influx Ca²⁺ ⇒ exocytosa
inzulinových granul

N.Ú.:

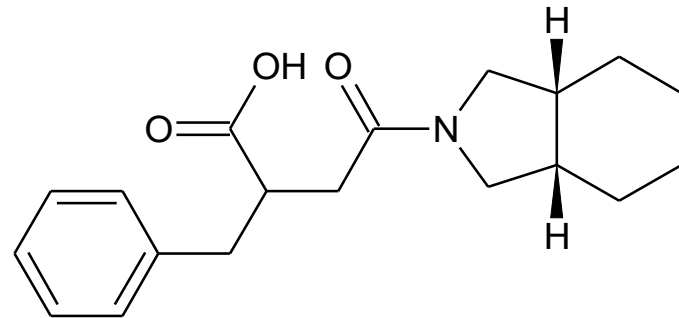
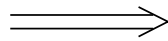
- interfernce s K⁺-ATP kanály myokardu ⇒ zhoršení jeho funkce
- další rozvoj hypoglykémie
- urychlení apoptosy a exhausce (vyčerpání) β-bb.

Glinidy

- strukturně poměrně heterogenní skupina
- MÚ podobný jako sulfonylmočoviny (vazba na stejný receptor): ↓ vodivosti membrán β -bb. zprostředkované K^+ \Rightarrow depolarizace membrán a otevření napětově řízených Ca^{2+} kanálů \Rightarrow \uparrow intracelulární koncentrace Ca^{2+} \Rightarrow \uparrow uvolňování inzulínových granul
- in vitro* prokázána a namodelována též stimulace PPAR γ receptoru



gliklazid

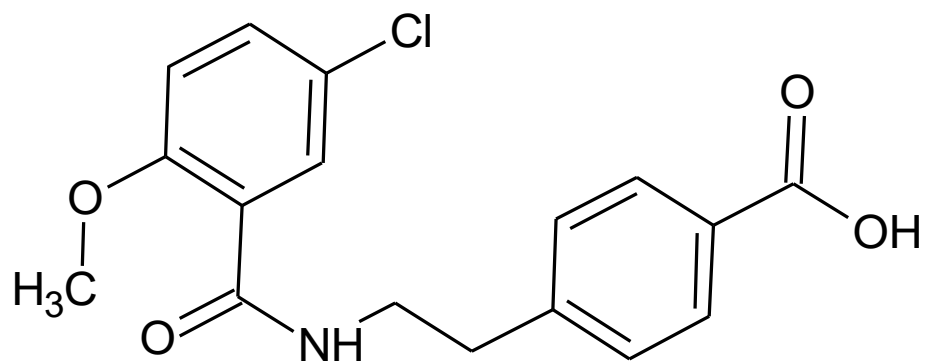


2-benzyl-4-[(3a*R*,7a*S*)-oktahydro-2*H*-isoindol-2-yl]-4-oxobutanová kyselina

mitiglinid

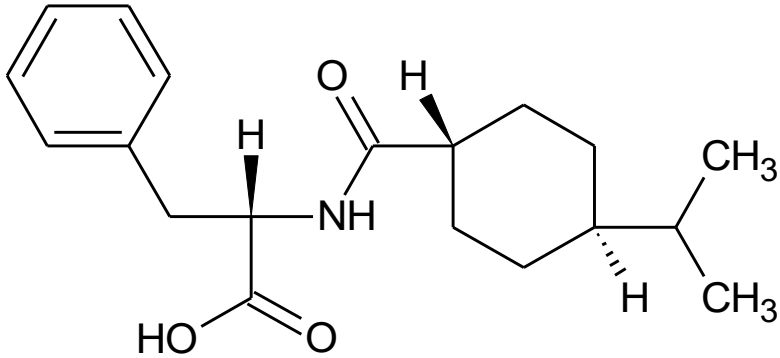
- první z glinidů

Glinidy

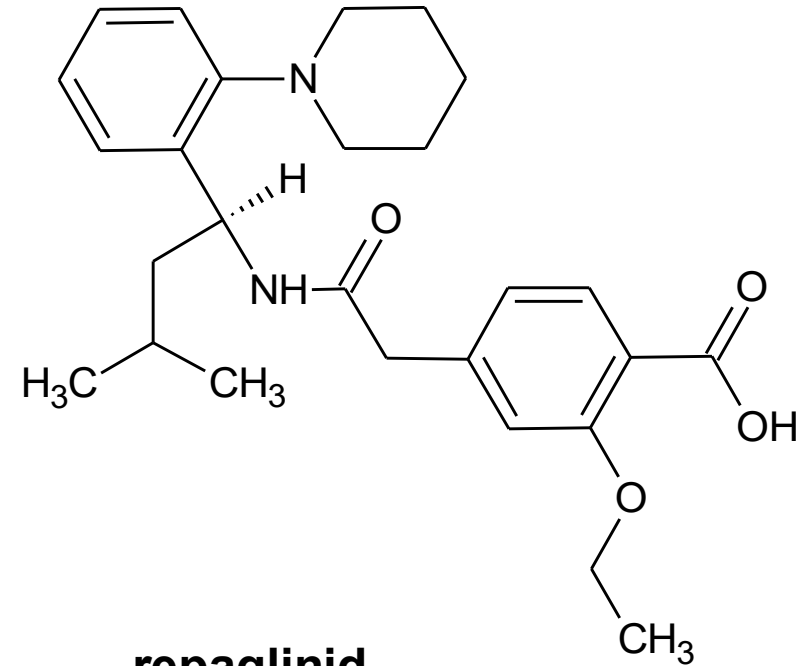


meglitinid

Glinidy



nateglinid

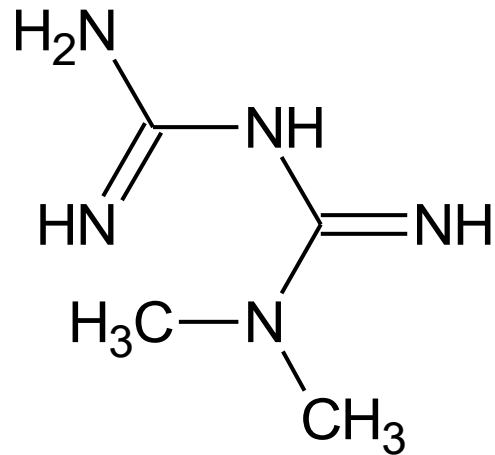


repaglinid

Dibetix ® tbl., Enyglid ® tbl.

- pravděpodobně prodlužují život β -bb.
- redukují postprandiální \uparrow glykémie u pac. se zhoršenou glukosovou tolerancí \Rightarrow zpomalují ztenčování *intima media* u karotid
- pozitivní efekt na hladiny triglyceridů a volných mastných kyselin v plazmě u diabetiků 2. typu 120 min po jídle

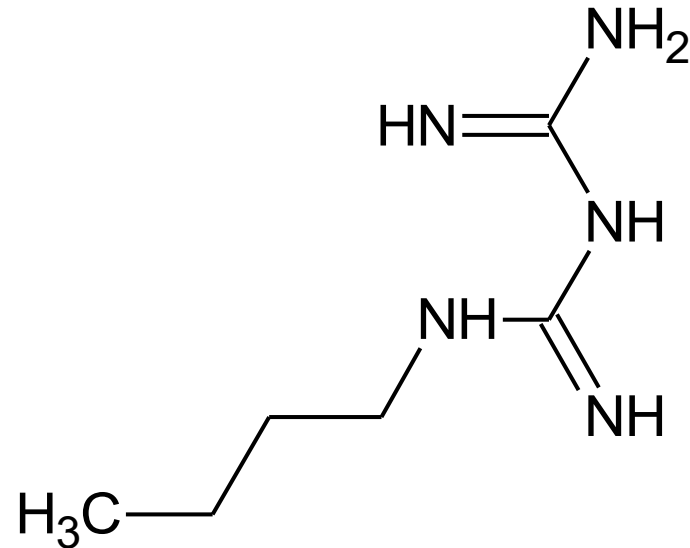
Deriváty biguanidu



1,1-dimethylbiguanid
metformin

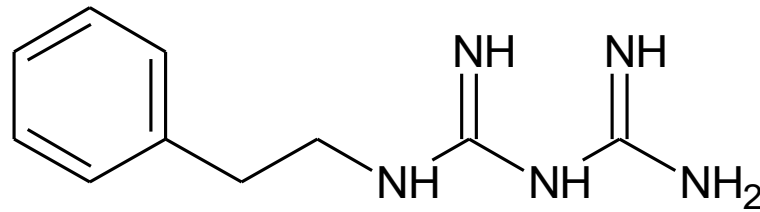
•též kardioprotektivní efekt; zlepšuje stav při srdečním selhávání; pravděpodobně prostřednictvím aktivace AMP-aktivované proteinkinasy (AMPK) a následně endoteliální synthasy oxidu dusnatého (eNOS) a koaktivátoru PPAR γ receptoru (PGC-1 α)

Glucophage ®



1-butylbiguanid
buformin

Deriváty biguanidu



1-(2-fenylethyl)guanidin

fenformin

• u lidí obsolentní; silná laktátová acidosa

Účinky biguanidů:

- ↓ syntézu glukosy v játrech glukoneogenesou
- ↑ utilizaci glukosy na periferii
- ↓ oxidaci mastných kyselin o 10 – 20 %

MÚ: aktivace AMPK (AMP aktivované proteinkinasy; v nepřítomnosti inzulínu biguanidy obnovují vychytávání glukosy v inzulín-rezistentních kardiomyocytech doplňkovou aktivací AMPK a proteinkinasy B; prokázáno též u hepatocytů a bb. kosterního svalstva

• cílové místo inhibice glukoneogenesy: glyceralehyd-3-fosfát reduktasa; inhibují expresi genu pro tento enzym

NÚ: laktátová acidosa: ↓ glukoneogenesy ⇒ akumulace pyruvátu a NADH, ↓ NAD⁺ ⇒ (laktát dehydrogenasa) ⇒ ↑ produkce laktátu

Látky ovlivňující receptory PPAR

PPAR = receptory aktivované proliferátorem peroxizómu– rodina receptorů buněčného jádra přímo napojených na DNA

citlivé na mastné kyseliny; způsobují změny transkripce, které mění utilizaci (katabolismus) mastných kyselin a glukosy

aktivita jednotlivých subtypů PPAR se podílí na regulaci citlivosti na insulin a příznaků obezity i na řízení příjmu potravy

aktivace PPAR_α ↑ lipolýzu a oxidaci mastných kyselin, tyto rp. se podílejí na mech. účinku fibrátů

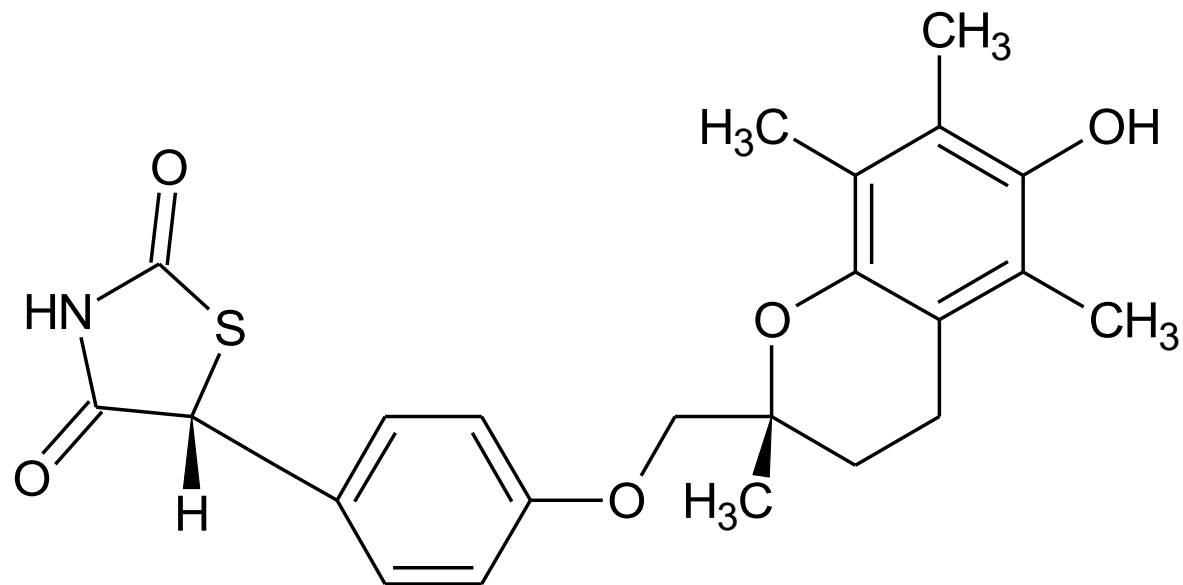
PPAR_γ receptory = klíčové regulátory inzulinové rezistence; účastní se též

aktivace diferenciaci adipocytů, ↑ adipogenesi a tím tělesnou hmotnost

PPAR_δ (=PPAR_β) receptory jsou zapojeny v procesu vzniku obezity způsobené nesprávným stravováním

• **agonisté PPAR** použitelní jako p.o. antidiabetika, nejvhodnější parciální selektivní agonisté PPAR_γ

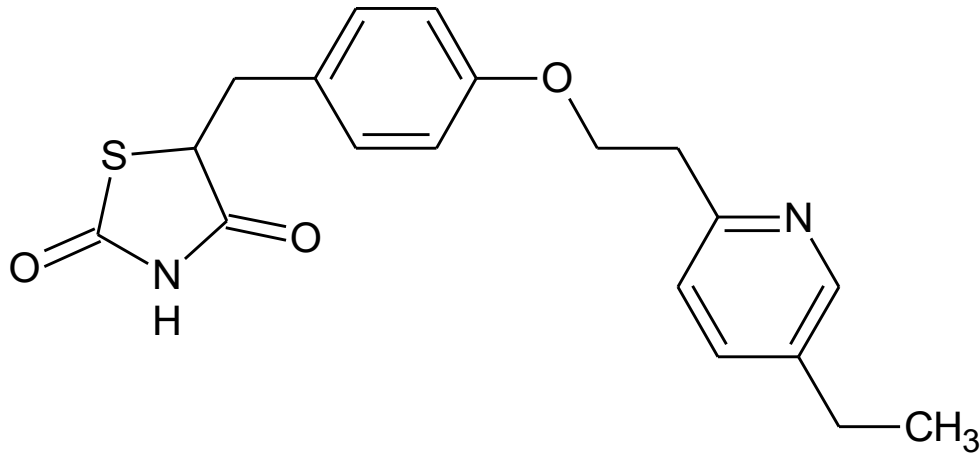
Thiazolidindiony (glitazony)



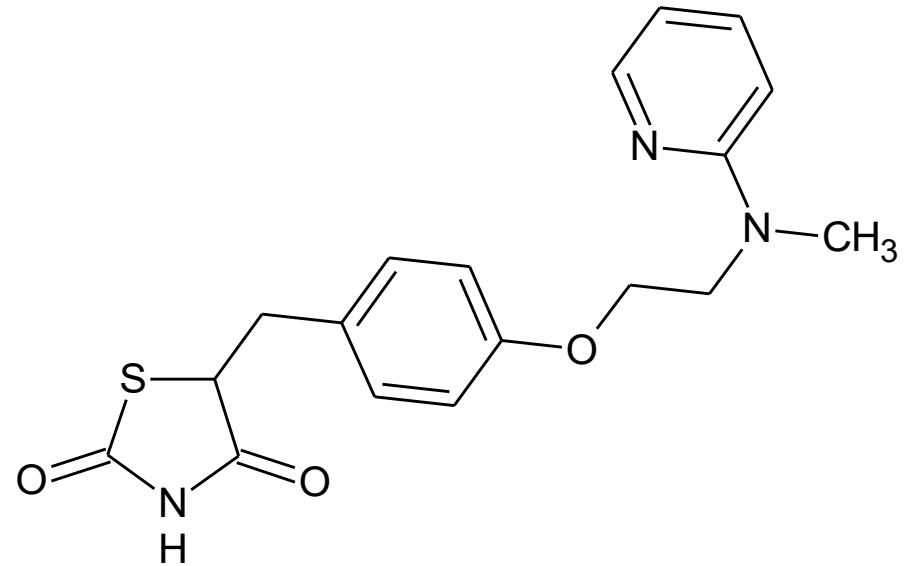
troglitazon

• stažen z použití; ↑ riziko hepatotoxicity; cca 1,9 % pacientů v klin.studiích vykázalo ↑ alaninaminotransfersay (ALT) nad trojnásobek horního limitu

Thiazolidindiony (glitazony)



pioglitazon



rosigitazon

M.Ú.: stimulace $PPAR_{\gamma}$ rp. zvyšuje citlivost na inzulin v periferních tkáních (tuk, svalstvo) a v játrech \Rightarrow \uparrow inzulin-dependentního přísunu glukosy do buněk; \downarrow výdeje glukosy z jater

• pravděpodobně chrání β -bb. \downarrow přímé glukotoxicity a potřeby inzulinu

N.Ú: edém, kardiomegalie, anémie, hemodiluce

•

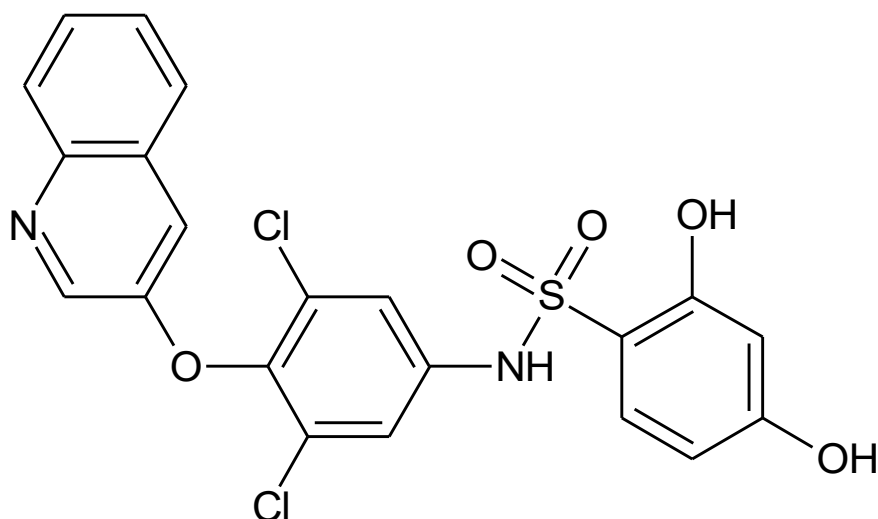
Actos[®]

• pozitivní efekt a krevní lipidy: \downarrow zvýšené triacylglyceroly, \uparrow HDL, \uparrow LDL méně než roziglitazon

Avandia[®]

• \downarrow koncentrace glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c})

Selektivní modulátory PPAR γ

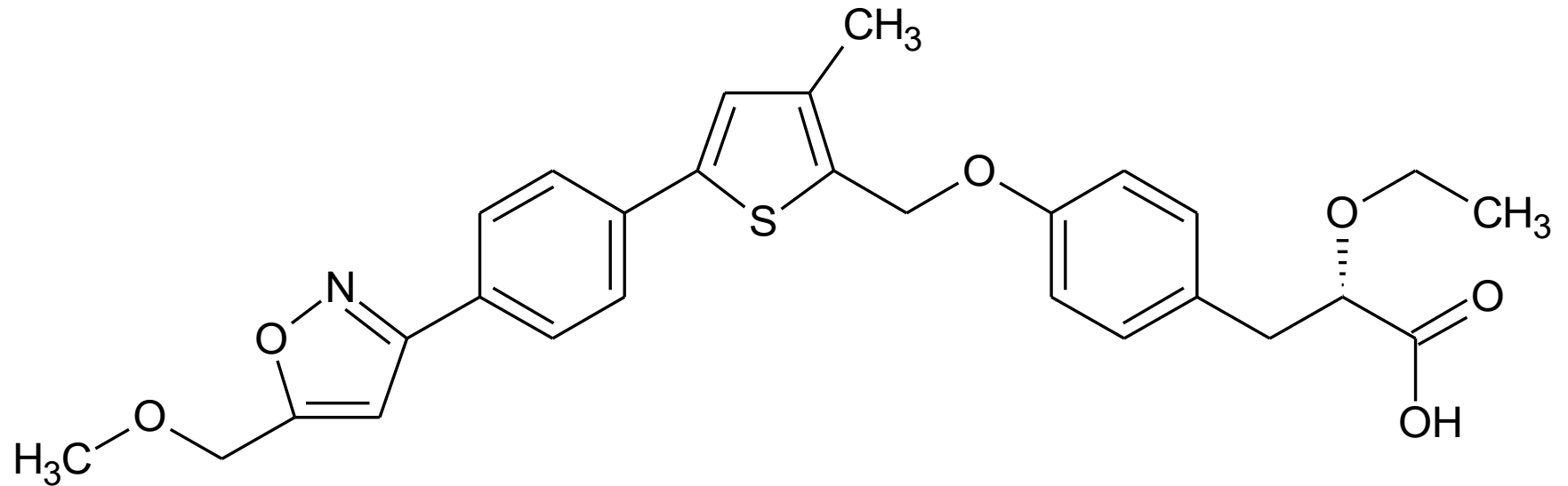


AMG-32

syn. INT-131

- odlišný farmakol. profil než glitazony: minimální stimulace diferenciacce adipocytů, částečná aktivace cílových genů PPAR γ zapojených do adipogeneze, zároveň vykazuje aktivitu na jinou sadu cílových genů, schopnou ovlivnit citlivost na inzulin přímo; zvýšení glukosové tolerance; prekl. hodnocení ukázalo menší vliv na hmotnost plic a srdce a celkový přírůstek tělesné hmotnosti, hemodiluci a objem plasmy
- klinické studie 2. fáze: látka 8krát účinnější než rosiglitazon, zadržování tekutin a váhový přírůstek nebyly prokázány
- rtg. krystalografie: jiný způsob vazby na receptor, primárně vytváří hydrofobní kontakty s „kapsou vážící ligand“ bez přímých vazeb H-můstky na klíčové zbytky AK šroubovice 12, jež jsou typické pro plné agonisty

Selektivní modulátory PPAR γ



PAR-1622

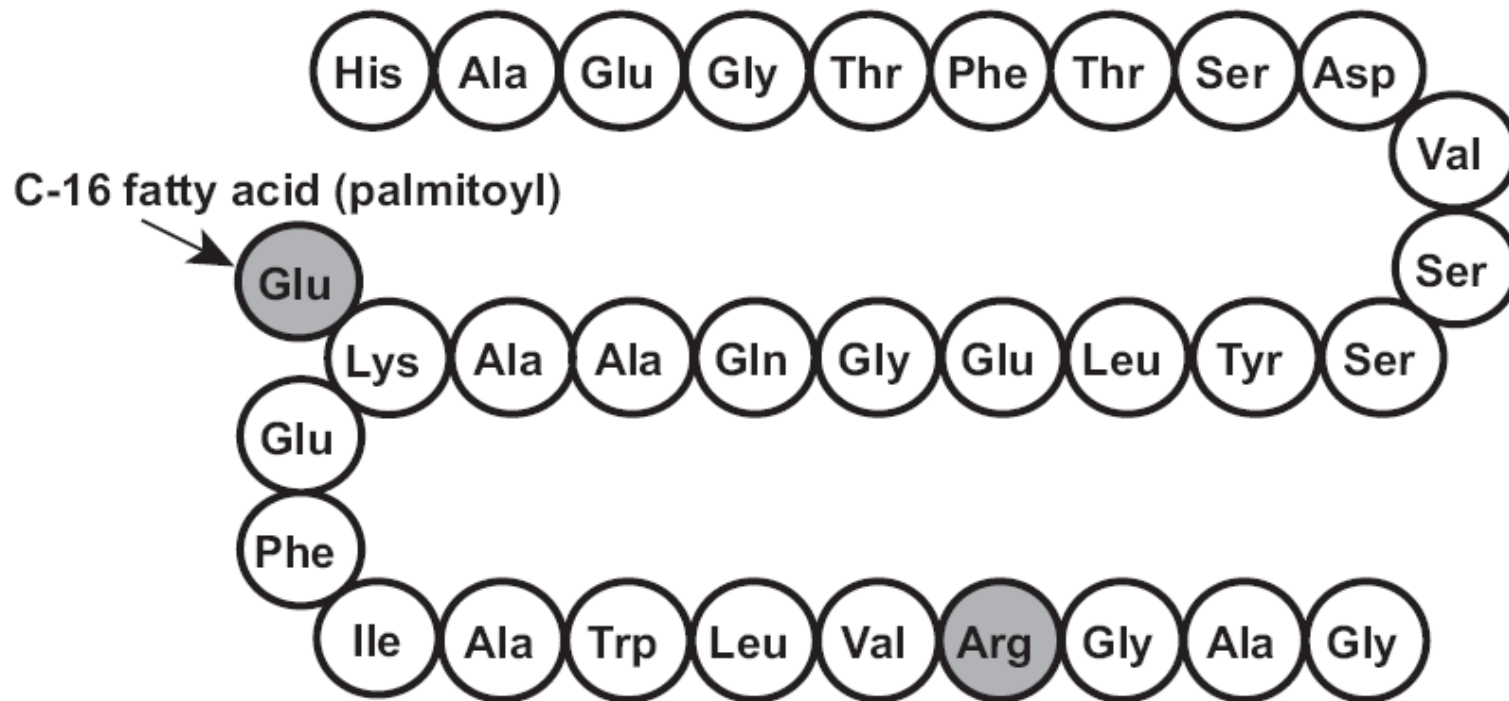
- parciální agonista PPAR γ : 37 % aktivity plného agonisty rosiglitazonu, nepůsobí na PPAR δ , 56x selektivnější vůči PPAR γ než PPAR α
- zlepšuje hyperglykémii
- nezvyšuje objem krevní plazmy

Analoga - agonisté GLP-1

GLP-1: Glucagon-like peptide 1 = glukagonu podobný peptid 1 = střevní hormon, jenž spolu s glukoso-dependentním inzulinotropním polypeptidem (GIP) potencuje sekreci inzulínu indukovanou jídlem

- potecuje všechny kroky biosyntézy inzulínu, má pozitivní vliv na funkci a přežívání β -buněk
- snižuje nadbytečnou produkci glukosy v játrech, zpomaluje vyprazdňování žaludku, vedoucí k postprandiální hyperglykémii, centrální efekt vede ke snížení chuti k jídlu (\Rightarrow pokles tělesné hmotnosti), pravděpodobně i pozitivní účinky na kardiovaskulární systém
- nevýhody GLP-1 jako léčiva: nutnost podávání v kontinuální infuzi, extrémně krátký biol. poločas $T_{1/2} = 2 - 3$ min (rychlý rozklad peptidasami) \Rightarrow potřeba stabilnějších analogů

Analoga GLP-1



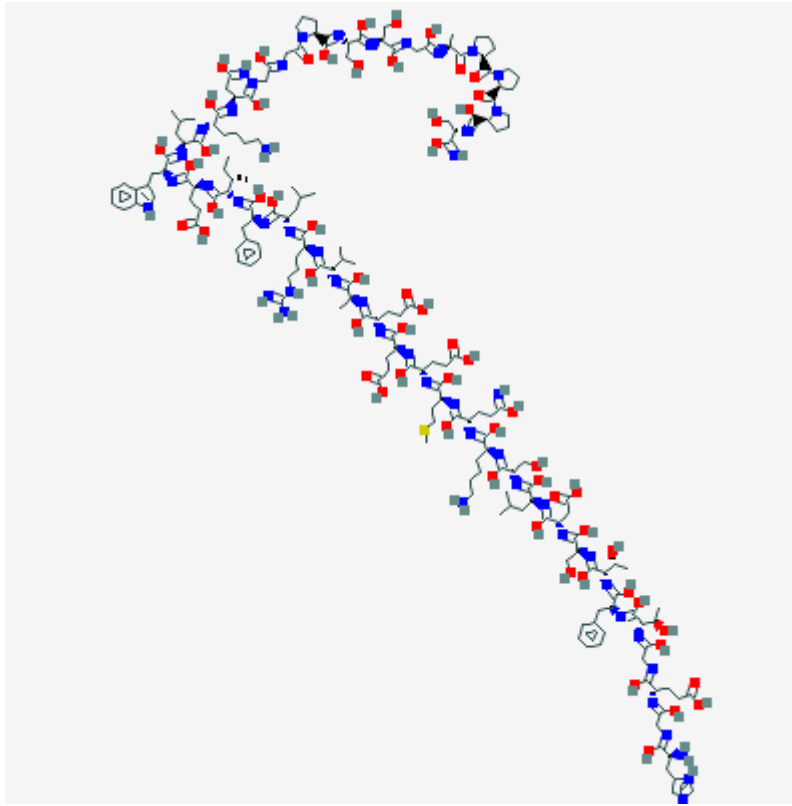
liraglutid

Victoza® inj. sol.

γ -L-glutamoyl(N- α -hexadecanoyl)-Lys²⁶, Arg³⁴-GLP-1(7-37)

- sekvence AK zbytků z 93 % shodná s fragmentem 7-37 nativního GLP-1
- silná vazba na sérový albumin, vzájemná asociace molekul, nepodléhá glomerulární filtraci $\Rightarrow T_{1/2} = 12,5$ hod po s.c. injekci
- zlepšuje funkci α i β buněk

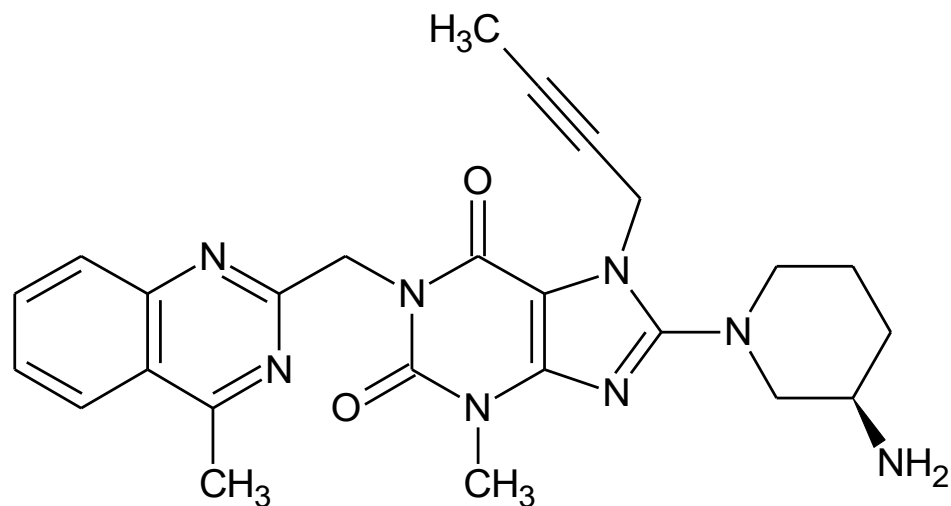
Exenatid



- syn. exendin 4
 - syntetický analog exendinu 3, který byl izolován z ještěrky *Heloderma suspectum*
 - záměna Ser(2)-Asp(3) za Gly(2)-Glu(3)
- Byetta ®, Bydureon ®

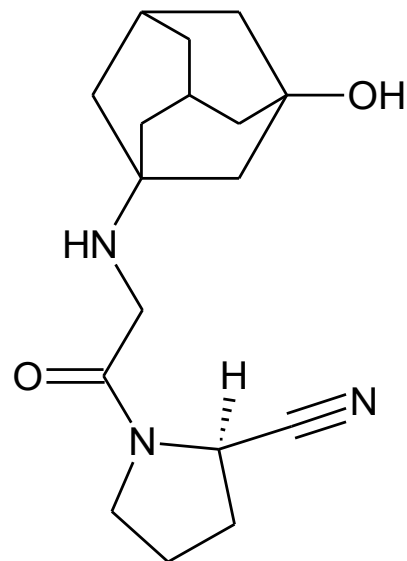
Inhibitory dipetidyl-peptidasy 4 (DPP-4)

- DPP-4 (EC 3.4.14.5) štěpí inkretiny: GLP-1 a glukoso-dependentní inzulinotropní polypeptid (GIP)
- odštěpuje N-terminální dipeptid z polypeptidového řetězce Xaa-Yaa/-Zaa: preferenčně, když Yaa je Pro, za předpokladu, že Zaa není Pro ani OHPro



linagliptin

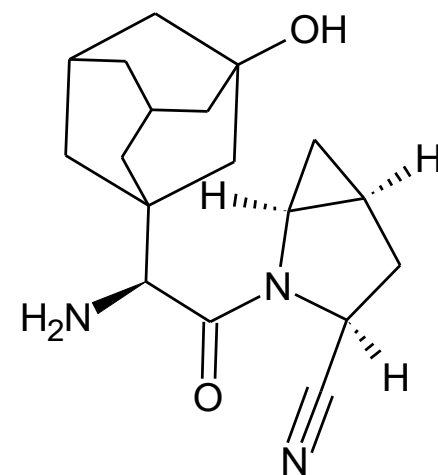
Trajenta® tbl.



(2S)-{[(3-Hydroxyadamantan-1-yl)amino]acetyl}pyrrolidin-2-karbonitril

vildagliptin

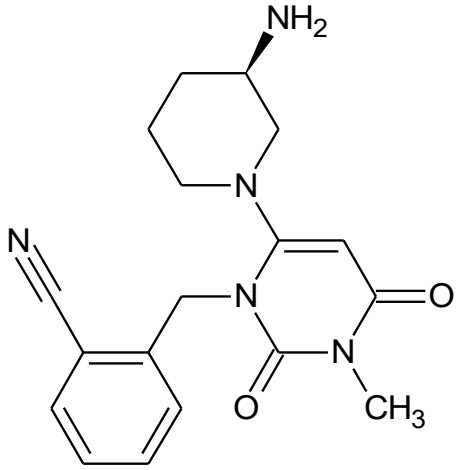
Galvus® tbl.



saxagliptin

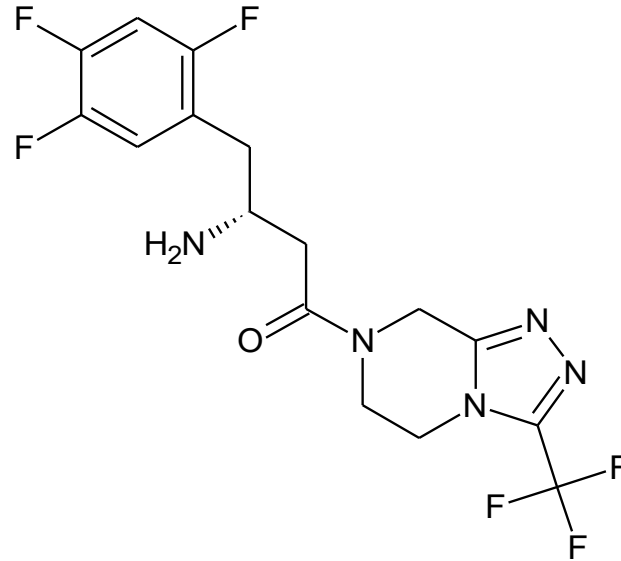
Onglyza® tbl. flm.

Inhibitory dipetidyl-peptidasy 4 (DPP-4)



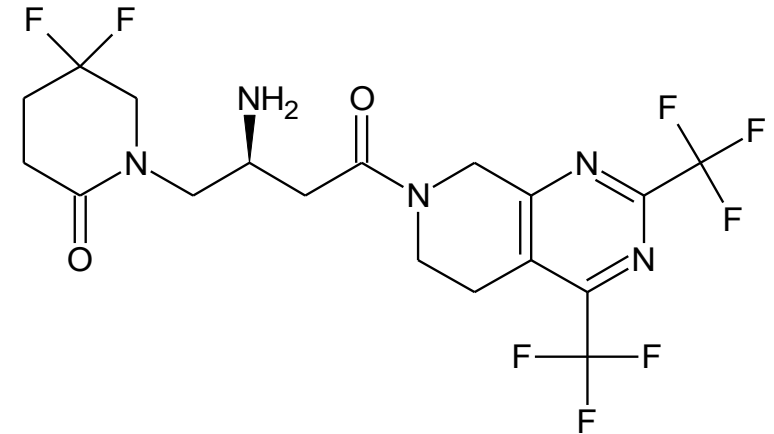
alogliptin

•benzoát
Vipidia ® tbl.



sitagliptin

Januvia ® tbl.



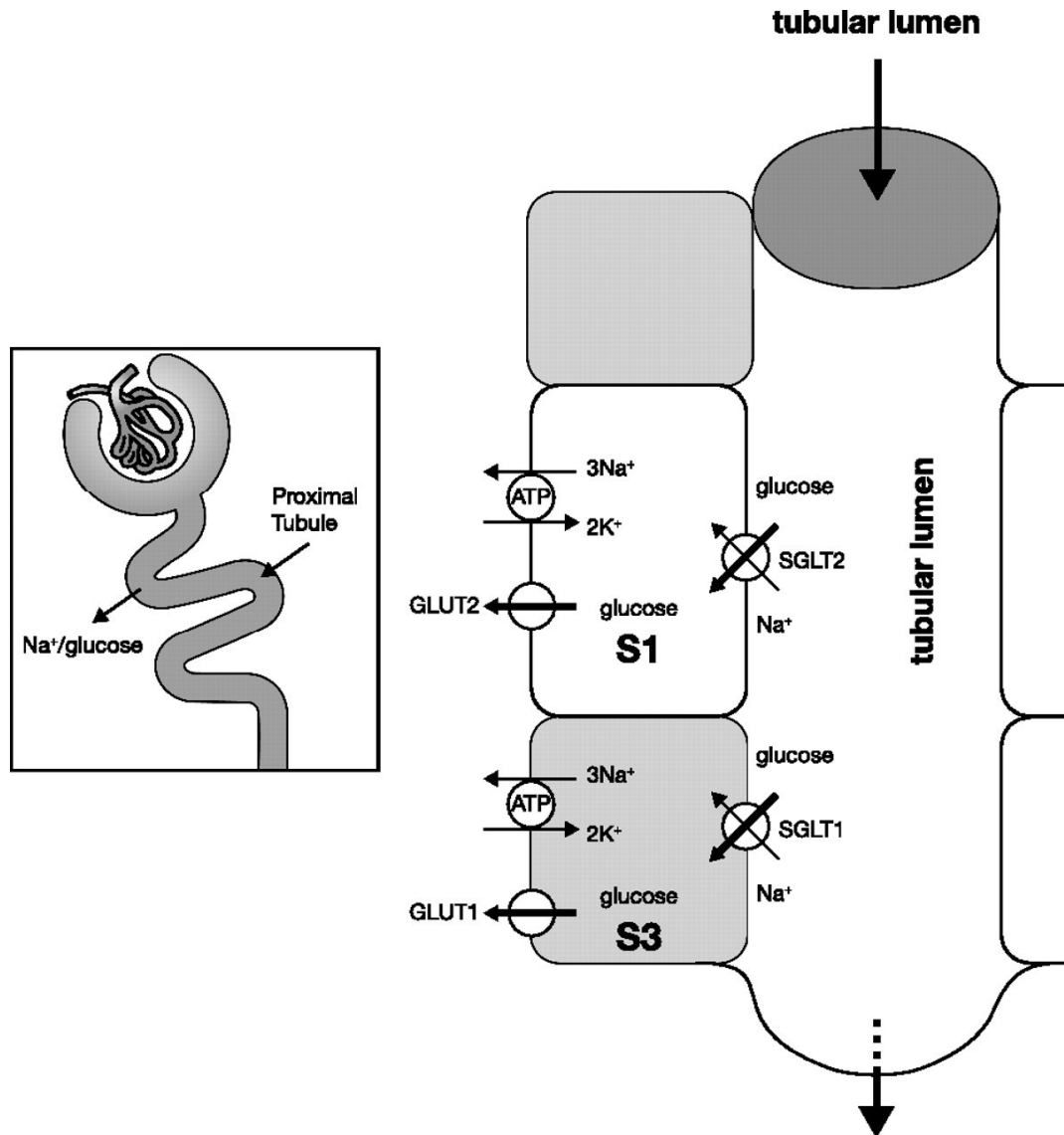
gemigliptin

Zemiglo ®

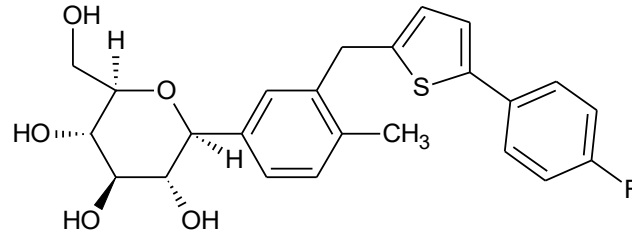
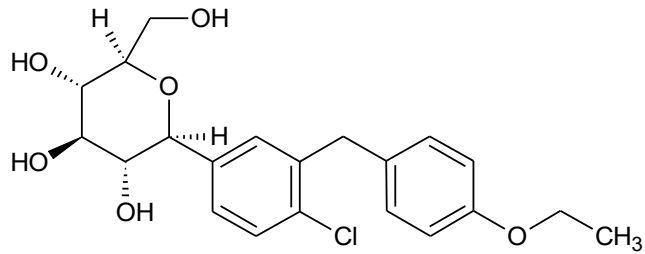
• zatím reg. v Indii,
Columbii, Kostarice,
Panamě, Ekvádoru...

Inhibitory sodíko-glukosového kotransportéru 2 (SGLT2)

- též glukuretika
- inhibitory v principu použitelné k léčbě diabetu 1. i 2. typu i hyperglykemií jakéhokoliv původu
- SGLT 2: protein, který absorbuje glukosu z moči zpět do krevního řečiště při filtraci krve v ledvinách spolu s Na^+ ionty (1:1)



Inhibitory sodíko-glukosového kotransportéru 2 (SGLT2)

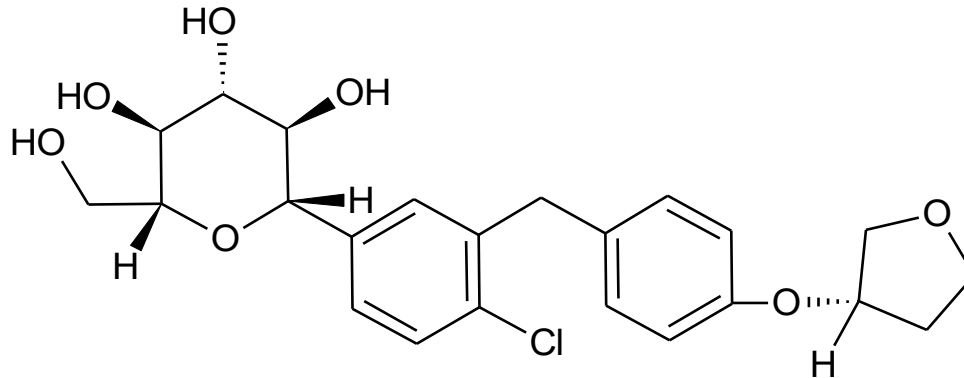


dapagliflozin

•komplex s propan-1,2-diolem monohydrát
Forxiga ®
Xigduo ® (+metformin)

kanagliflozin

•hemihydrát
Invokana ® tbl.

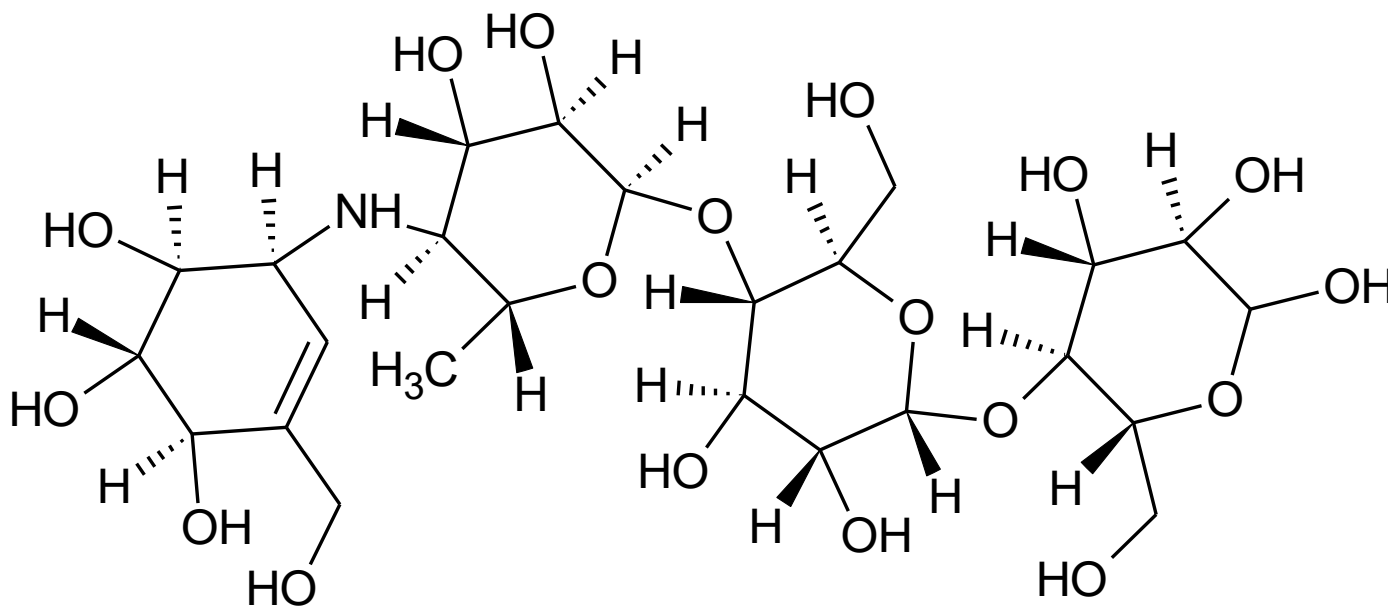


empagliflozin

Jardiance ® tbl.
Synjardy ® tbl. (+
metformin)

N.Ú. inh. SGLT2: diabetická ketoacidosa ⇒ dle EMA glifloziny použitelné jen u diabetu 2. typu

Inhibitory α -glukosidasy



O-4,6-Dideoxy-4-(((1S,4R,5S,6S)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-cyklohexen-1-yl)amino)- α -D-glukopyranosyl-(1-4)-O- α -D-glukopyranosyl-(1-4)-D-glukosa

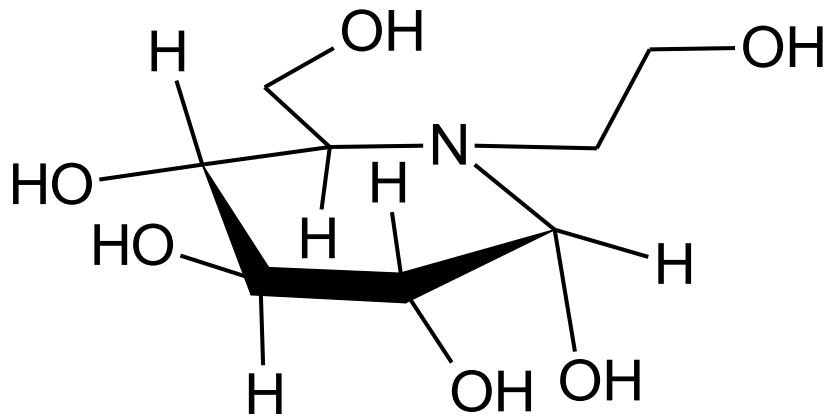
akarbosa

Glucobay[®]

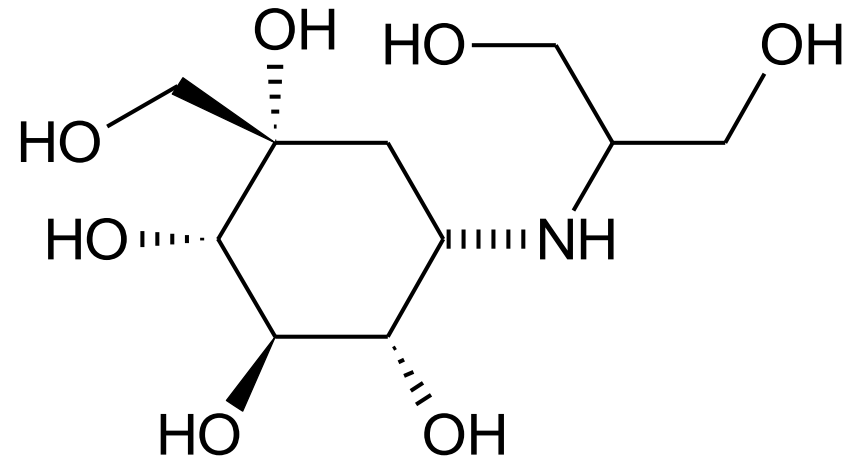
M.Ú.: inhibice štěpení α -glykosidické vazby \Rightarrow inhibováno štěpení poly- a oligosacharidů na monosacharidy \Rightarrow \downarrow vstřebávání sacharidů v tenkém střevě \Rightarrow \downarrow glykémie

- též zpomaluje vyprazdňování žaludku a \uparrow postprandiální hypotenzi a tepovou frekvenci; patrně i stimulací GLP-1
- redukuje postprandiální \uparrow glykémie u pac. se zhoršenou glukosovou tolerancí \Rightarrow zpomaluje ztenčování *intima media* u karotid

Inhibitory α -glukosidasy



miglitol
Glyset®



voglibosa
Basen®