

• 未来药物 •

新型钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 empagliflozin

宋金芝^{1,2}, 王玉丽², 徐为人^{1,2*}

1. 天津医科大学, 天津 300070

2. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

摘要: 钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂是近年来降糖药研究的新热点, 通过抑制肾小管上皮细胞内的主要血糖转运蛋白 SGLT2 降低肾内滤过葡萄糖的重吸收, 导致糖尿, 从而降低血清内葡萄糖。新型 SGLT2 抑制剂 empagliflozin 具有良好的降糖效果, 单次给药就能显著增加尿中排糖, 多次给药后剂量相关性地降低 FPG、HbA1c 和体质量, 作为补充药物治疗还能显著降低血压, 目前正在进行 III 期临床试验。

关键词: empagliflozin; SGLT2 抑制剂; 尿糖排泄; 2 型糖尿病

中图分类号: R97 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2013)05 - 0791 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.05.036

A new sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor empagliflozin

SONG Jin-zhi^{1,2}, WANG Yu-li², XU Wei-ren^{1,2}

1. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Sodium-glucose linked transporter 2 (SGLT2) inhibitor is a hot target for hypoglycemic agents in recent years, by inhibiting the main glucose transporter SGLT2 in renal tubular epithelial cells to reduce renal glucose reabsorption filtration, resulting in urine glucose excretion and reducing serum glucose concentration. New SGLT2 inhibitor empagliflozin has good hypoglycemic effects, single dosing can significantly increase urine glucose excretion, after multiple dosing, FPG, HbA1c, and body weight were decreased in a dose-dependent manner. As a supplementary drug, empagliflozin significantly reduces blood pressure and now is undergoing phase III clinical trials.

Key words: empagliflozin; sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor; urine glucose excretion; type 2 diabetes

1 药物概况

通用名: empagliflozin

别名: EBI-10773

化学名: (1S)-1,5-脱水-1-C-(4-氯-3-((4-(((3S)-四氢-3-咪唑基)氧基)苯基)甲基)苯基)-D-葡萄糖醇

原研公司: 勃林格殷格翰公司和礼来公司

CAS 号: 864070-44-0

相对分子质量: 450.91

分子式: C₂₃H₂₇ClO₇

适应症: 2 型糖尿病

目前阶段: III 期临床

化学结构式见图 1。

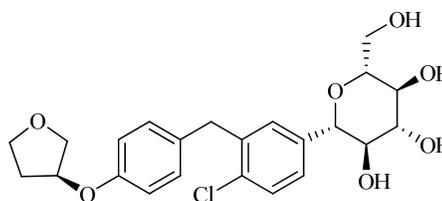


图 1 empagliflozin 的结构

Fig. 1 Structure of empagliflozin

2 相关背景

糖尿病是现今危害严重的公共卫生问题之一。

收稿日期: 2013-09-11

基金项目: 国家重大新药创制专项 (2011ZX09401-009); 天津市科技支撑项目 (10ZCKFSH01300)

作者简介: 宋金芝 (1987—), 女, 硕士, 研究方向为降糖类新药药理。E-mail: song.jin.zhi@163.com

*通信作者 徐为人 Tel: (022)23006862 E-mail: xuwr@tjipr.com

国际糖尿病联盟糖尿病图谱显示，全球 2 型糖尿病患者的数量日益增加，预计到 2030 年总数会上升至 5.52 亿。糖尿病治疗药物现在主要有磺脲类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物、二肽基肽酶-IV (DPP-IV) 抑制剂、双胍类等^[1]，但是由于副作用、价格、药效等原因，仍不能满足市场需求。

近年来，钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制剂已经成为新的研发热点。由于其独特的降糖机制，使其能与其他药物联合应用，很好的发挥协同作用。第一个 SGLT2 抑制剂 dapagliflozin 已被欧洲药品管理局 (EMA) 批准上市，canagliflozin 也已经在美国上市，很多 SGLT2 抑制剂都已进行到临床试验阶段。EMA 已经同意对应用于 2 型糖尿病治疗的在研 SGLT2 抑制剂 empagliflozin 的上市申请进行审核。empagliflozin 应用于 2 型糖尿病成年患者治疗的新药申请最近也被

递交给美国食品和药品管理局 (FDA)。

3 化学合成^[2]

D-(+)-葡萄糖酸- δ -内酯、4-甲基吗啉 (NMM)、4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 的悬浮液和三甲基氯硅烷 (TMSCl) 反应得到化合物 1。草酰氯加入到 2-氯-5-碘苯甲酸 (2)、氟苯和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 的混合物中反应得到化合物 3。化合物 3 和 (*S*)-3-羟基四氢呋喃在叔丁醇钾溶液、四氢呋喃、2-丙醇的条件下反应得到化合物 4。化合物 4 和三氯化铝 (AlCl₃)、甲苯、1,1,3,3-四甲基二硅氧烷 (TMDS)、乙醇反应得到化合物 5，化合物 5 的四氢呋喃溶液加入到 Turbogrignard 溶液 (异丙基氯化镁/氯化锂溶液) 中，再加入化合物 1，在柠檬酸溶液中反应得到化合物 6，化合物 6 在盐酸和甲醇的条件下得到化合物 7，化合物 7 在 AlCl₃、二氯甲烷、乙腈和三乙基硅烷的条件下反应得到 empagliflozin。合成路线见图 2。

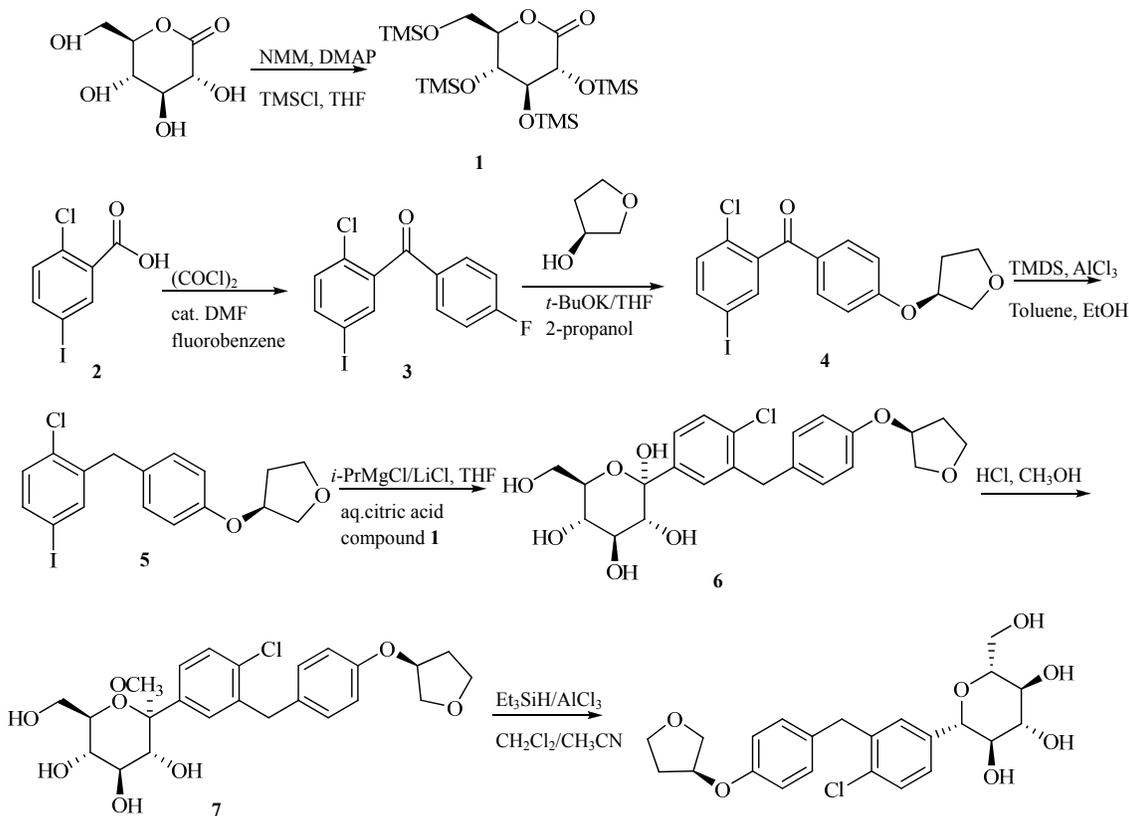


图 2 Empagliflozin 的合成路线

Fig. 2 Synthesis route of empagliflozin

4 基础研究

4.1 SGLT2 作用特点

选择 SGLT2 作为靶点，一方面是因为它对葡萄

糖的绝对重吸收作用，另一方面是因为它仅表达于肾脏。肾脏是身体的主要排泄器官，肾小管的重吸收将有用的物质吸收到血液中，正常人尿中几乎没

有葡萄糖。细胞不能通过弥散的方式吸收葡萄糖，细胞必须借助细胞膜上的己糖转移酶葡萄糖转运蛋白（glucose transporter, GLUTs）和钠-葡萄糖协同转运蛋白（SGLTs）重吸收葡萄糖^[3]。SGLTs 共有 6 种，其中 SGLT1 和 SGLT2 是最主要的转运体^[4]。SGLT1 主要表达在小肠刷状缘和肾近曲小管较远的 S3 节段中，少量表达于心脏和气管，在肾脏中也被发现，是一种高亲和力，低转运能力的运载体，重吸收 10% 的葡萄糖，SGLT2 主要表达于肾近曲小管 S1 节段处，是一种高转运能力、低亲和力的运载体，重吸收 90% 的葡萄糖^[5-6]。

SGLT2 抑制剂通过抑制肾小管上皮细胞内的主要血糖转运蛋白 SGLT2 降低肾内滤过葡萄糖的重吸收，导致糖尿，从而降低血清内葡萄糖。目前的证据表明 SGLT2 抑制剂在血糖控制方面有一系列功效，包括减少体质量、适度降低血压。此外，还保存 β -细胞功能、提高胰岛素敏感性。由于降糖机制不同，SGLT2 抑制剂能和其他类型降糖药物很好的联合应用。

4.2 靶标筛选^[6]

通过体外测量稳定表达 hSGLT1、2、4、5、6 的细胞对非代谢葡萄糖类似物的摄取来分析 empagliflozin 抑制 hSGLT2 的效力。empagliflozin 能剂量相关性抑制(14C)- α -甲基吡喃葡萄糖苷 (AMG) 的摄取，其对 SGLT2 的 IC_{50} 为 3.1 nmol/L，dapagliflozin 为 1.2 nmol/L，canagliflozin 为 2.7 nmol/L，ipragliflozin 为 5.3 nmol/L，tofogliflozin 为 6.4 nmol/L。

empagliflozin 对 SGLT2 的选择性是 SGLT1 的 2 500 倍，是 SGLT4 的 3 500 倍。empagliflozin 的 SGLT2/SGLT-1 选择性最高 (>2 500 倍)，其次是 tofogliflozin (>1 875 倍)，dapagliflozin (>1 200 倍)，ipragliflozin (>550 倍)，canagliflozin (>250 倍)，empagliflozin 是目前为止选择性最好的 SGLT2 抑制剂。

4.3 药理作用

一项比格犬与 ZDF 大鼠的口服和静注吸收试验显示^[7]，empagliflozin 在比格犬体内实现较高浓度曝光，给药 5 mg/kg 时， C_{max} 为 (17.254 \pm 1.557) μ mol/L， $AUC_{0-\infty}$ 为 (93.560 \pm 9.304) μ mol·h/L，生物利用度高 (89.0% \pm 3.9%)，其血浆中的浓度在给药后 24 h 内为其 IC_{50} 值的 100 倍以上。尽管在 ZDF 大鼠体内其血浆清除率 [(43 \pm 2.7) mL/(min·kg)] 和

生物利用度 (33.2% \pm 7.7%) 较低，但也取得了令人满意的体内浓度。在比格犬和 ZDF 大鼠体内，empagliflozin 血浆浓度远高于其对 SGLT2 的 IC_{50} ，可以实现低剂量口服。

用 ZDF 大鼠进行的研究中^[8]，单剂量（第一天）给药 24 h 尿糖量明显增加，3 mg/kg 组单剂量给药后于 7 h 降低血糖至 (-11.4 \pm 1.3) mmol/L，溶剂组为 (-2.5 \pm 1.6) mmol/L，对餐后血糖没有明显影响。多次给药后 (37 d)，3 mg/kg 组相对于溶剂组显著降低餐后血糖，改善糖耐量；相对于溶剂组 (15.2 \pm 1.4) mmol/L，1 mg/kg 组空腹血糖水平下降了 26%，降至 (11.2 \pm 1.0) mmol/L，3 mg/kg 组下降了 39%，降至 (9.3 \pm 0.6) mmol/L，糖化血红蛋白 (HbA1c) 从基线 (7.9%) 变化 -0.3% 和 -1.1% ($P < 0.05$ 、0.01)，而溶剂组为 +1.1%。研究中未出现低血糖症状。

5 临床药动学

在日本的一项临床 I 期试验中^[9]，48 名日本健康男性受试者接受了这项随机、双盲、安慰剂对照试验。口服给予 1、5、10、25、100 mg empagliflozin。实验结果表明 empagliflozin 在人体吸收快， t_{max} 为 1.25~2.5 h，快速分布，慢消除。 $t_{1/2}$ 为 7.76~11.7 h，总清除率 140~172 mL/min。各剂量下 $AUC_{0-\infty}$ (CV) 分别为 0.266 (23.1%)、1.140 (10.2%)、2.670 (10.6%)、6.180 (13.4%)、22.800 (25.5%) μ mol·h/L， C_{max} (CV) 分别为 36.6 (23.9%)、166 (26.6%)、379 (19.4%)、661 (10.4%)、2 980 (31.2%) nmol/L。与同剂量未进行口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 的受试者相比，10 mg 剂量组 $AUC_{0-\infty}$ 增加 12%， C_{max} 增加 16%。证明高糖环境能影响 empagliflozin 的吸收。

6 临床研究

I 期临床研究^[10]结果表明 empagliflozin 的暴露量在 10~100 mg 按剂量比例增加，并呈线性药动学。单剂量给药后尿中排糖显著增加，同时相应的抑制肾小管对葡萄糖的重吸收率。尿量并未有临床相关的增加。给药 4 周后，empagliflozin 组受试者的 FPG 和 HbA1c 剂量相关性地降低。不良反应发生率 empagliflozin 组和安慰剂组相似。最常见的不良事件是尿频 (10.3%)、鼻咽炎 (9.0%)、便秘 (9.0%) 和头痛 (7.7%)，无低血糖反应出现。

一项临床 IIb 试验中^[11]评价 empagliflozin 在 2 型糖尿病患者的疗效、安全性、耐受性和药动学，以开放剂量的二甲双胍和安慰剂作为对照。试验证

实, 未用过其他降糖药物的患者以及基线 HbA1c 高的患者, 治疗效果更好, empagliflozin 25 mg/kg 时治疗效果与开放剂量的二甲双胍基本一致。无低血糖反应出现。不良事件的发病率在各组相似: 安慰剂组 33%, empagliflozin 组为 32%、27%、28%, 开放标签二甲双胍组为 39%。

一项为期 24 周的 III 期临床试验^[12], 测试 empagliflozin 作为吡格列酮+二甲双胍的补充治疗药物的效果。实验表明, 无论背景是吡格列酮还是吡格列酮+二甲双胍, empagliflozin 组 HbA1c 降低程度相似。24 周 empagliflozin 组患者相对于安慰剂组 HbA1c、FPG 以及体质量下降更多。收缩压(SBP)和舒张压(DBP)剂量相关性下降, 脉搏数并无变动。患者报告的不良事件 empagliflozin 组(67.3%~71.4%)和安慰剂组(72.7%)比例类似。已确认的低血糖报道, empagliflozin 组为 1.2%~2.4%, 安慰剂组为 1.8%。尿路感染患者比例, 安慰剂组为 16.4%, empagliflozin 10 mg 组为 17.0%, empagliflozin 25 mg 组为 11.9%。大部分患者只报道了 1 项不良反应。生殖器感染, 安慰剂组报告 4 例(2.4%), empagliflozin 10 mg 组报告 14 例(8.5%), empagliflozin 25 mg 组报告 6 例(3.6%)。尿路感染和生殖器感染未呈剂量相关性。结果与 II 期临床试验结果相符。

7 药物相互作用

采用 3 个独立的试验^[13]调查 empagliflozin、维拉帕米、雷米普利、地高辛在健康志愿者中药物与药物之间的相互作用。empagliflozin 与维拉帕米或雷米普利合用, 维拉帕米或雷米普利的暴露量不变。empagliflozin 与地高辛合用, 地高辛 AUC_{0-∞}(GMR, 106.11%; 90%CI, 96.71~116.41), 轻微的 C_{max} 增加被视为非临床相关(GMR, 113.94%; 90%CI, 99.33~130.7)。试验结果表明, empagliflozin 在与雷米普利、维拉帕米或地高辛合用时不需调整剂量。所有的治疗耐受性良好。未见严重不良反应或不良反应导致停药的任何研究。

在 2 项开放、随机、多剂量、交叉设计的 3 个治疗方案和 2 个治疗顺序试验中, 健康男性受试者中连续 po 50 mg empagliflozin 5 d 后, 联合用药(格列美脲或西他列汀)。试验证实 empagliflozin 和 DPP-IV 抑制剂西他列汀合用以及 empagliflozin 和磺脲类降糖药格列美脲合用, 不会对任何一方的药动学造成临床相关的改变^[14-15]。

8 安全性与耐受性

糖尿病患者多伴有肾病综合征, 因此, 对于药物在肾病患者的体内过程就显得很重要。在一项双中心、开放标签、平行组、40 名肾功能不全患者(男女均有)进行的临床研究中, 药动学研究结果表明, 与肾功能正常者相比, 最大 empagliflozin 血浆浓度相似。与健康受试者相比, 轻、中、重度肾功能不全和肾功能衰竭/终末期肾脏病患者的 empagliflozin 浓度-时间曲线(AUC_{0-∞})分别增加约 18%、20%、66%、48%, empagliflozin 耐受性良好, 没有增加与肾功能损害相关的不良反应。肾功能损害会减少尿糖排泄, 同时降低肾小球滤过率和肾脏清除率, 适度增加系统性风险。药动学研究结果表明, 肾功能不全患者服用 empagliflozin 不需调整剂量^[16]。

应用 empagliflozin 最常见的不良反应为胃肠道疾病, 感染、肾脏和泌尿系统疾病。生殖器感染率很低。勃林格殷格翰公司和礼来公司宣布, empagliflozin 4 项关键性 III 期临床试验获阳性结果。安慰剂、empagliflozin 10 mg 和 empagliflozin 25 mg 治疗组的不良反应发生率是相似的, 两种 empagliflozin 剂量方案治疗组患者的生殖系统感染发生率高于安慰剂治疗组患者。

9 结语

虽然不断有新药问世, 但是现有的药物并没有改变糖尿病的现状。SGLT2 抑制剂的问世, 给治疗糖尿病带来了新的希望。empagliflozin 在控制血糖, 降低 HbA1c 与 FPG 方面表现出很好的疗效, 并且降低血压和体质量方面都有一定的疗效, 是一种很有潜力的降糖药物, 并且安全性好, 低血糖风险小。但是由于尿中含糖, SGLT2 抑制剂均容易存在生殖器感染的风险, 至于达格列净存在的致癌风险是否会在 empagliflozin 出现, 仍需要更长时间的临床观察才能确定。

参考文献

- [1] 王小彦, 王玉丽, 徐为人. 近几年治疗糖尿病热点靶点的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(1): 42-45.
- [2] Weber D, Renner S, Fiedler T, et al. Method for the preparation of a crystalline form [P]. US: 2011/0237526 A1, 2011-09-29.
- [3] Wood I S, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins [J]. *Br J Nutr*, 2003, 89(1): 3-9.

- [4] Sabino-Silva R, Mori R C, David-Silva A, *et al.* The Na(+)/glucose cotransporters: from genes to therapy [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2010, 43(11): 1019-1026.
- [5] Kipnes M. Dapagliflozin: an emerging treatment option in type 2 diabetes [J]. *Exp Opin Invest Drugs*, 2009, 18(3): 327-334.
- [6] Misra M. SGLT2 inhibitors: a promising new therapeutic option for treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, 65(3): 317-327.
- [7] Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, *et al.* Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(1): 83-90.
- [8] Thomas L, Grempler R, Eckhardt M, *et al.* Long-term treatment with empagliflozin, a novel, potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glycaemic control and features of metabolic syndrome in diabetic rats [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(1): 94-96.
- [9] Sarashina A, Koiwai K, Seman L J, *et al.* Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in healthy Japanese subjects [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2013, 28(3): 213-219.
- [10] Heise T, Seewaldt-Becker E, Macha S, *et al.* Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks' treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(7): 613-621.
- [11] Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, *et al.* A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(8): 721-728.
- [12] Kovacs C S, Seshiah V, Swallow R, *et al.* Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013. DOI: 10.1111/dom.12188.
- [13] Macha S, Sennewald R, Rose P, *et al.* Lack of clinically relevant drug-drug interaction between empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, and verapamil, ramipril, or digoxin in healthy volunteers [J]. *Clin Ther*, 2013, 35(3): 226-235.
- [14] Brand T, Macha S, Mattheus M, *et al.* Pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor, coadministered with sitagliptin in healthy volunteers [J]. *Adv Ther*, 2012, 29(10): 889-899.
- [15] Macha S, Mattheus M, Pinnett S, *et al.* Pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, and glimepiride following coadministration in healthy volunteers: a randomised, open-label, crossover study [J]. *J Diabetes Res Clin Metab*, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.7243/2050-0866-1-14>.
- [16] Macha S, Mattheus M, Halabi A, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in subjects with renal impairment [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013. DOI: 10.1111/dom.12182.