

## A dipinek gyógyszerészi kémiája\*

SZÁSZ GYÖRGY

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet, Budapest, Hőgyes E. u. 9. – 1092

### Summary

Szász, Gy.: *Pharmaceutical chemistry of "dipines"*

The paper gives an overview on the pharmaceutical chemistry of dihydropyridine Ca-antagonists through the chapters of history and preparation, structure and properties, metabolism, therapeutical use and analysis. In the author's concept the paper represents a model for postgraduate education. Consequently, after proper volume-cutting, it covers the complete material for undergraduate courses.

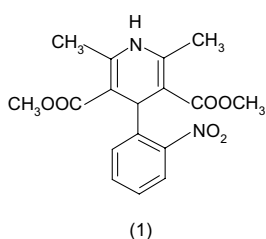
### Összefoglalás

A közlemény a dihidropiridin-származék Ca-antagonisták gyógyszerészi kémiáját történet-előállítás, szerkezet-tulajdonságok, metabolizmus, alkalmazás, analitika fejezetekben foglalja össze.

A szerző szerint az anyag közvetlenül a gyógyszerészi továbbképzés céljára alkalmas, következésképp, megfelelő tömörítés után, magába foglalja a témakör egyetemi tananyagát.

### Történet, előállítás

A dipin végződést a nemzetközi elnevezésben a kalcium-antagonista hatású 1,4-dihidropiridin-származékok kapták és kapják. A felhasználásukkal előállított készítmények a C08CA ATC-kódjelű „Szelektív kalcium-csatorna-blokkolók főként érhatásokkal” jelölésű alcsoportba tartoznak. A dipinek története, gyógyszerek közötti térhódítása az 1960-as évek végén kezdődött, amikor a Bayer (Leverkusen) kutatói előállították és erőteljes kardiovaszkuláris hatásúnak találták a BAY 1040 munkajelzésű vegyületet, a későbbi nifedipint (1). A vegyület előállítása Bossert és mtsai nevéhez fűződik [1,2].

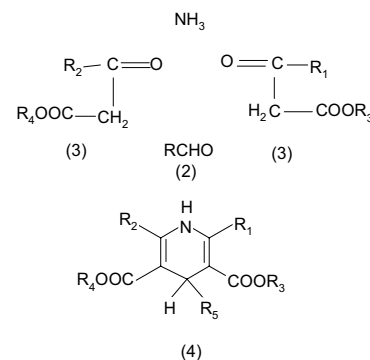


A nifedipin első farmakológiai jellemzése is a Bayer gyárból, a gyár farmakológiai intézetéből származik [3]. Az állatkísérletek egyértelműen mutatták, hogy a nifedipinnek igen jelentős koszorúsér-tágító – átáramlást fokozó, – oxigén igényt mérséklő, az ellenállást a perifériás erekben is

csökkentő, tehát antianginás és hipotenzív hatása van. A hatás összetevői lényegesen különböztek az addig használt olyan vegyületekétől, mint a dipiridamol, lidoflazin, vagy prenilamin és teljesen különböztek a nitroglicerintől. Ezek a korai közlemények [1-3] kétségtelenül új, még ma is íródó fejezetet nyitottak a szív-érrendszer terápia-jában. Már akkor felmerült, hogy a hatásmód jobb megismeréséhez az érizom sejtek  $Ca^{2+}$ -anyagcserejének további tanulmányozása szükséges.

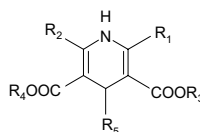
A simaizom sejtek élettanát, ezen belül a  $Ca^{2+}$ -anyagcserét Fleckenstein és mtsai [4] már a 60-as évektől igen behatóan vizsgálták Freiburgban, az Egyetemi Élettani Intézetben. Jelenlegi ismereteink alapjai a nifedipin-hatás molekuláris mechanizmusára vonatkozóan főként tőlük származnak [5].

Az 1,4-dihidropiridin (DHP) származékok előállítása a Hantzsch-féle piridin-szintézisen alapul. Az eredeti eljárás során aldehidet (2) ammónia jelenlétében,  $\beta$ -ketoészterrel (3) kondenzálnak. A reakcióban DHP-3,5-dikarbonsavdiészter (4) keletkezik:



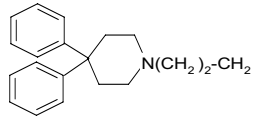
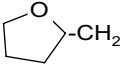



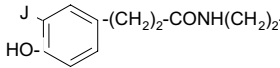

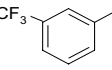
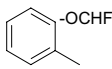
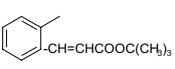
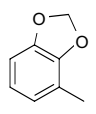
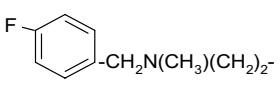
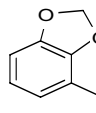

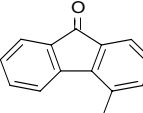
\*A „gyógyszerészi kémia” szerző szerinti értelmezése egy korábbi közleményben található. Gyógyszerészet 45, (5), 241 (2001).

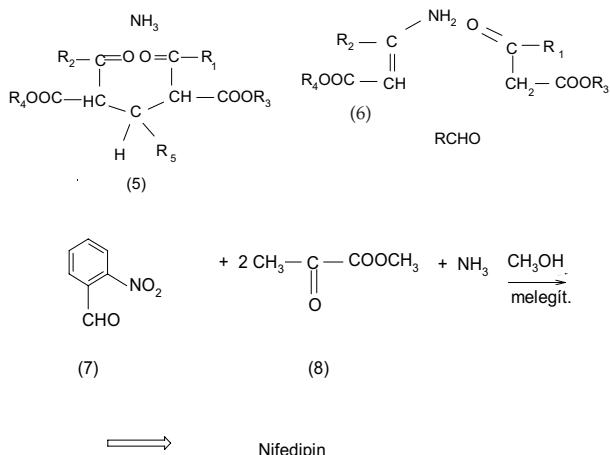
## Ca-antagonista dihidro-piridin-származékok



dipin-név	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
Nifedipin (1968) [1]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2'-nitro-
Niszoldipin (1975) [6]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	
Aranidipin (1983) [7]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>	
Mebudipin (1997) [8]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
Dibudipin (1997) [8]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	
Nimodipin (1972) [9]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3'-nitro-
Nitrendipin (1972) [10]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
Nikardipin (1974) [10]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		
Niludipin (1979) [11]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
Barnidipin (1979) [12]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		
Nilvadipin (1980) [13]	CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	
Manidipin (1983) [14]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		
Benidipin (1984) [15]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		
Lerkanidipin (1985) [16]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		
Cilnidipin (1985) [17]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		
Pranidipin (1985) [18]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		
Efonidipin (1986) [19]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		

folytatás a 158. oldalon

Niguldipin (1987) [20]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		
Tiamdipin (1989) [21]	H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	3'-nitro-
Furnidipin (1994) [22,23]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
Amlodipin (1983) [24]	CH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	
Felodipin (1980) [25]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
Klevidipin (1996) [26]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub>	
Iodipin (1983) [27]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		
Flordipin (1984) [28]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
Riodipin (1983) [29]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
Lacidipin (1986) [30]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
Oxodipin (1987) [31]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	
Elgodipin (1989) [31]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH		
Izradipin (1982) [32]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	
Fluodipin (1992) [33]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	



A felhasznált aldehid, illetve keto-észter minőségétől függően a különböző DHP-származékokhoz lehet eljutni. Az eredeti eljárás befejező lépésében a DHP-származékot a megfelelő piridin-származékká oxidálják. A szintézis során – a reakciófeltételektől függően – előbb diketont (5) vagy/és enamino-észter (6) képződik és ezek reagálnak tovább az ammóniával, illetve a második molekula keto-észterrel és az aldehiddel.

A (6)  $\beta$ -amino-krotonsav-észter; az újabb dipinek szintéziséhez túlnyomórészt ennek a származékait használták. A pionir vegyület, a nifedipin esetében a szintézis igen egyszerű. A Bossert-féle eljárás szerint [1] 2-nitro-benzaldehid (7) acetecetsav-metilészter (8) és ammónia elegyét metanolos oldatban visszafolyó feltét alkalmazásával adott ideig melegítik. A lehűtött oldatból kiválik a sárga kristályos nifedipin.

Az elmúlt közel három évtizedben az eredeti eljárásnak számos változata született. Az első lényeges módosítás az aszimmetrikus (vegyes) diészterek előállítására volt. Ez esetben az enamino-észter és a keto-észter  $\text{R}_3$  és  $\text{R}_4$  helyettesítői eltérőek. Hasonlóképp, az alkalmazott aldehiddől függően változik a  $\text{C}_4$ -szubsztituens minősége is.

A nifedipin megjelenését követően a gyógyszeriparban (magában a Bayer gyárban is) intenzív kutatás indult újabb  $\text{Ca}^{2+}$  antagonistá DHP-származékok előállítására. A kutatási célkitűzések középpontjában főként az érszelektivitás és a hatástartam optimalizálása állt. A több, mint 30 év óta és még ma is folyó kutatómunka eredményeként több tucat dipin került forgalomba. Az I. táblázatban nemzetközi nevet kapott vegyületeket – a teljesség igénye nélkül – a hatás szempontjából meghatározó  $\text{C}_4$ -szubsztituens, valamint a bevezetés időpontja szerint csoportosítottunk.

## Szerkezet, tulajdonságok

A dipin végződés a dihidropiridin szerkezetre, míg a vegyületek nagy részénél meglévő „ni” szócska nyilvánvalóan a  $\text{C}_4$ -fenil szubsztituens nitro-csoportjára utal. A DHP-származékok kémiai nevét a 3,5-piridin-dikarbonsavra vonatkoztatva képezik. Példaként véve a nitrendipint: 3-etil-5-metil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3'-nitrofenil)-3,5-piridindikarboxilát.

Az I. táblázatot áttekintve megállapítható, hogy a  $\text{C}_2$ - és  $\text{C}_6$ -szubsztituens kevés kivétellel metil-csoport. A szterikus árnyékolás, valamint a nem kötő elektronpár aromtizációs hajlama folytán a gyűrű-nitrogén bázikussága elhanyagolhatóan csekély. A  $\text{C}_3$ - és  $\text{C}_5$ -észtercsoportokban a vegyületek többségénél alkil, illetve alkoxialkil csoportot találunk. Az alkanol-észter dipinek hidrofób jellemű, vízben rosszul oldódó, a gyomor és béltraktusból jól felszívódó vegyületek. Ennek megfelelően szinte kizárólag orális gyógyszerformákban (tabl., filmtabl., kapszula, szublingvális tabl.) használatosak. Viszonylag jobban oldódnak az alacsony szénatomszámú alkoholokban, a kevésbé poláris oldószerekben (aceton, kloroform).

Oktanól-víz megoszlási hányadosuk (P) az észtercsoport szénatomszámától függően változik, amire jó példa a nifedipin < nitrendipin < amlodipin < lacidipin logP értékeinek alakulása: 2,20<sup>x</sup>, 2,88<sup>x</sup>, 3,05<sup>+</sup>, 5,20<sup>+</sup> [34<sup>x</sup>, 35<sup>+</sup>, 36<sup>+</sup>].

Viszonylag nagy az amino-alkil (-cikloalkil) észtercsoportot tartalmazó dipinek száma. Ezek középerős bázisok, amelyek vízben oldódó só-, többnyire sósavsó formában kerülnek forgalomba. Az amlodipin (maleátja és bezilátja használatos)  $\text{pK}_a$  értéke 8,70 [37] arra mutat, hogy ez a vegyület (és a többi hasonló bázicitású aminoalkol-észter, pl: barnidipin, lerkanidipin stb.) eltérően a nifedipintől és az alkanol-észterektől, protonált formában jut el a receptorhoz. A szénatomszám növekedése az észterláncban a vegyület lipofilitásával együtt növeli a membránon való tartózkodás, s így a hatás időtartamát is.

A DHP-származékok erősen fényérzékeny vegyületek. A foto-bomlás jellegzetes termékei a DHP-származékok piridin analógjai. A nifedipin fotokémiájáról áttekintő közlemény jelent meg nem sokkal a vegyület előállítása után [38]. Figyelemre méltó tapasztalat, hogy ciklodextrinnekkel való komplexképzés lényegesen növelte a „nidipinek” foto-stabilitását [39].

A DHP-származék Ca-antagonisták többé kevés-

bé *érszelektív* hatásúak, vagyis elsősorban az erek simaizom sejtjeinek membránjára kötődnek, zárják a  $\text{Ca}^{2+}$ -csatornákat, gátolják a  $\text{Ca}^{2+}$ -ionok bejutását a sejtekbe. Ez által csökkentik a kontraktilitást, értágulatot, vérnyomás csökkenést okoznak. A szelektivitás mértéke, hogy a szívizomsejtek hasonló gátlása (negatív inotróp, kronotróp hatás) elmarad-e, illetve mennyire érvényesül. Némi egyszerűsítéssel mondható, hogy hasonlóképp hatnak a dipinek a koszorúserekre, illetve az angina pectoris bizonyos formáira. Bár e hatás molekuláris vonatkozásait sokan vizsgálták, mégis, keveset lehet tudni a *receptor-DHP kölcsönhatás* részleteiről. Ez utóbbi oka főleg az, hogy viszonylag kevés az adat a  $\text{Ca}^{2+}$ -csatornák kémijéről. Ez a tény összefügg azzal, hogy a  $\text{Ca}^{2+}$ -csatornák kémiai szerkezete bonyolult, lényegesen bonyolultabb, mint pl. a kálium vagy a nátrium csatornáké [40]. Annyi bizonyosnak látszik, hogy a dipinek az eddig megismert öt feszültség-függő  $\text{Ca}^{2+}$ -csatorna (L,N,P,Q,R) közül az L (long time) csatornára fejtik ki a gátló hatást [41]. A dipinek kötőhelye az L-kalcium csatorna négy alegysége ( $\alpha_1, \alpha_2 / \delta, \beta, \gamma$ ) közül az  $\alpha_1$  alegységben van. A kutatások [l. pl. 42–46] igyekeznek az L-csatornát alkotó mintegy 2000 aminosavból álló láncon a szelektív DHP-kötődés helyét vagy helyeit megtalálni. Nagyrészt ma is érvényesnek tűnik azonban az az 1988-ból származó megállapítás, mely szerint a  $\text{Ca}^{2+}$ -ionok mozgására vonatkozó megismerések egyelőre csupán a jéghegy csúcsát jelzik [45]. A konkrét megállapítások közül talán kiemelhető az az újabb adat, mely szerint az L-csatorna  $\alpha_1$ -alegységének III55-S6 szegmensében levő szerin (1115) OH-csoportjának „kritikus szerepe” lehet a DHP alapú  $\text{Ca}^{2+}$ -agonisták és antagonisták kötődésében [46].

A szerkezet és a kötődés összefüggését a dipinek oldaláról vizsgálni lényegesen könnyebb feladat. Szinte zavarba ejtő a tény, hogy a DHP-származékok jelenleg csaknem egyedülálló érszelektív hatása mennyire egyszerű, látszólag igen könnyen jellemezhető kémiai szerkezetekhez kötődik. A hatáshoz alapvető szerkezeti elemnek látszik egyrészt az *1,4-dihidropiridin alapváz* benne a szterikus árnyékolt, gyakorlatilag nem-bázikus, szekunder amin-csoporttal. Ismeretesek ugyan próbálkozások a DHP-alapváz helyettesítésére, azonban a korábban előállított vegyületek nem váltak be, a közelmúlt próbálkozásainak értékelésére még időre van szükség. Ez utóbbi körbe tartozik pl. a hexahidrokinolin-váz  $\text{Ca}^{2+}$ -modulátorok előállítása [47]. Hasznos következtetésekhez vezethet a különböző térszerkezeti háttérű alifás monoamin-származékok  $\text{Ca}^{2+}$ -csatorna gátló hatásának vizsgálata [48].

A kötődéshez szintén elengedhetetlennek bizonyult a DHP gyűrű  $\text{C}_4$  helyéhez kapcsolódó *szubsztituens*. Az I. táblázat egyértelműen mutatja, hogy a beválnak tekinthető DHP-vegyületekben a  $\text{C}_4$ -szubsztituens aromás. Fenil-csoport esetén ennek elektronegatív szubsztitúciója vagy elektrongazdag gyűrűvel való kondenzációja szükséges. Fenil-szubsztituensként legtöbbször 3'-nitro-, kevesebbszer 2'-nitro-csoportot találunk. Beválnak tekinthető a 2',3'-diklór vagy a 3'-trifluorometil helyettesítés is. Új, érdekes ötlet volt  $\text{C}_4$ -helyettesítőként 4'-szubsztitúált 1,4-dihidropiridil gyököt alkalmazni [49]. Az utóbbit bioizoszternek találták a 4'-nitro-fenil-csoporttal. Hasonló, újabb próbálkozás a  $\text{C}_4$ -helyzetben benzopiranon szubsztituenset hordozó DHP-származék szintézise [50]. A DHP-kötődés létrejöttében meghatározó szerepet játszó *térbeli illeszkedés* feltételei közül adótnak tűnik a dihidropiridin gyűrű konformációja, amely a kád alakzatához van közel [50] és ugyancsak meghatározó a  $\text{C}_4$ -szubsztituens térbeli helyzete. Egyes származékokban az aromás gyűrű síkja csaknem merőleges a dihidropiridin gyűrű síkjára [50].

A  $\text{C}_3$ - $\text{C}_5$ -észter-csoportoknak főként a vegyületek megoszlási hányadosának alakításában, a farmakokinetikában van szerepe, döntően befolyásolva a felszívódás, a sejtmembránon való tartózkodás idő-paramétereit. A viszonylag kevésbé lipofil dipinek rövidebb hatástartama a gyors metabolizálódással kapcsolatos (l.ott). Az eddig bevált dipinek (a nifedipin és még 1-2 vegyület kivételével) aszimmetrikus 3,5-diészterek. Az alkanol és fenilalkanol észterek mellett jelentős számban vannak az aminoalkanol-észterek. Az amin-csoport bevitele a sóképzés, a vízben oldhatóság folytán parenterális készítmények előállítását teszi lehetővé. A nifedipint feltaláló csoport 1981-ből származó közlése szerint az aszimmetrikus-észter nifedipin-analógok szimmetrikus társaiknál hatékonyabbnak bizonyultak [51]. Érdekes kísérlet volt a nitrooxi-csoport bevitele a 3-alkanol-észter szubsztituensbe [52]. Az *in vivo* NO felszabadulás, a szerző elképzelése szerint, további szerkezet-hatás vizsgálatokhoz szolgálhat alapul. Az újabb közlések is az aszimmetrikus 3,5-DHP-észterek és főként az észter-csoportban bázisos nitrogént tartalmazó származékok előállításáról szólnak. Így pl. a „permanens töltésű” az egyik észter-csoportban  $\omega$ -trimetilalkil-ammónium-csoportot hordozó DHP-származékok hatás-paramétereit az első vizsgálatokban ígéreteseknek bizonyultak [53].

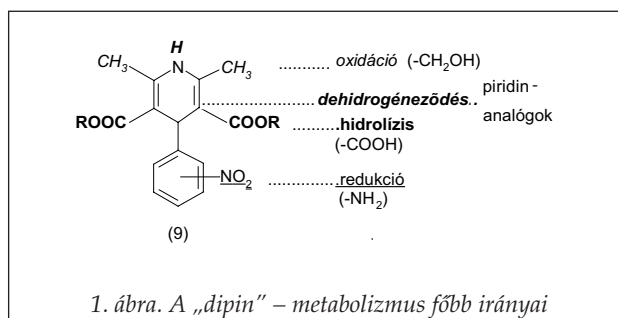
A DHP-származékok hidroaromás gyűrűjének

C<sub>4</sub>-atomja *aszimmetria-centrum*. Az eddigi dipinek Ca-antagonista aktivitása általában enantioszelektív: az enantiomerek hatásában, kevés kivétellel, jelentős a különbség. Ilyen kivétel pl. az ultrarövid hatású klevidipin, amelynél nem találtak lényeges enantioszelektivitást [54]. Az észter-csoportba heteroalicyclus bevitele újabb kiralitás-centrum megjelenéséhez vezetett. A benzil-piperidinol-észter benidipin [55] és a benzil-pirrolidinol-észter barnidipin [56] esetében egyaránt az (S,S)-izomert találták a leghatásosabbnak a négy diasztereomer közül. A difenilpiperidin-származék niguldipin enantiomerjeinél az enantioszelektivitás mellett állatkísérletekben a hatás jellegében is különbség mutatkozott. A jobbraforgató enantiomernél (dex-niguldipin) rákeltelenes hatást észleltek [57, 58]. Az észtercsoportba propenil-gyök bevitele további izomeria lehetőséggel járt. Mindkét általunk szerepeltetett vegyületnél (cilnidipin, pranidipin) az E-izomer (S<sup>+</sup>-E enantiomer) került klinikai kipróbálásra.

### Metabolizmus

A dipinek rövid félélettartam ideje az erős elsőáthaladási (first pass) effektus következménye. A fő metabolitok valamennyi esetben a gyűrű-oxidáció (dehidrogéneződés) és az észterhidrolízis termékei: a megfelelő piridin-, illetve karbonsavszármazékok keletkeznek. A metabolikus bomlás igen gyors. <sup>14</sup>C-jelzett nikardipinnél humán kísérletben 8 óra elteltével csak igen csekély mennyiségű anyavegyületet lehetett kimutatni [59]. Vegyületenként változó viszont, hogy a két fenti folyamat milyen sebességgel, tehát milyen sorrendben zajlik le. Ettől függ, hogy a metabolitok között milyen arányt képviselnek a dihidropiridin-, illetve piridin-észter és -karbonsav-származékok. Hasonló a helyzet a glukuronidmetabolitok számával is. A fentiekén kívül általános a C<sub>2</sub>- vagy C<sub>6</sub>-metil-csoport (oximetillé) oxidálódása. Több esetben kimutattak laktoneképződést a képződött oximetil és szomszédos karboxil-csoportok kondenzációs kölcsönhatása folytán [pl. 60, lacidipin]. Egyes esetekben az oximetil-csoport tovább oxidálódott karboxillá [pl. 61, niszoldipin]. Ugyancsak eléggé általános tapasztalat a nitro-csoport amin-csoporttá történő redukálódása, a tercier amin-észtereknél egy, esetleg két alkil (aralkil) csoport lehasadása. Utóbbira példa a barnidipin vagy a benidipin N-debenzileződése [62, 63]. A fenti dipin-metabolitok túlnyomó részben inaktív vagy kevésbé hatásos vegyüle-

tek, bár vannak ellentmondó közlések is, így pl. az aranidipinre vonatkozóan [64]. A „dipin”-metabolizmus főbb irányait az 1. ábra mutatja.



### Alkalmazás

A dipinek a kardiovaszkuláris- ezen belül a *hypertonia- és angina pectoris-terápia leggyakrabban alkalmazott vegyületei*. Talán a legjellemzőbb adat ezzel kapcsolatban, hogy Magyarországon, e sorok írásakor, a törzskönyvezett készítményekben tízféle dipin szerepel. (II. táblázat). Feltűnő a nifedipin-készítmények nagy száma. Ez, figyelembe véve az irodalomban visszatérően olvasható mellékhatási kockázatokat, a nifedipin iránti változatlan bizalmat vagy/és a terápiás gyakorlat bizonyos fokú konzervatívizmusát tükrözi. Megjegyzendő, hogy a közelmúltból származó közlések [65-67] egyértelműen utalnak arra hogy a magas vérnyomás és az angina korszerű, hatásos és biztonságos gyógyszerei, különösen akkor, ha más gyógyszerekkel (ACE-gátló, β-blokkoló) kombinálva kerülnek felhasználásra, -a második generációs dipinek (I. II. táblázat) A felmérési eredményekben igen fontos tényező a dipinek körében csaknem általánosan meglévő érselektivitás, ami a többi Ca-antagonista típusnál (verapamil, diltiazem) nem tapasztalható. Ilyen szempontból is kitűnik a dipinek közül a mérsékelten lipofil, közepes hatástartamú niszoldipin [68]. A nagy lipofilitású dipinek hosszú hatástartamát a lassúbb metabolizmussal [amlodipin, 69] vagy/és a membránon való hosszabb tartózkodással értelmezik [lacidipin, 70]. A lacidipinnél észlelt antiateroszklerotikus aktivitást különösen logikus volt összefüggésbe hozni az igen tartós értágító és erős antioxidáns hatással [71, 72]. A lacidipin antioxidáns hatását, Cu<sup>2+</sup>-ionok által indukált LDL-oxidálódáson mérve, *in vitro* a tokoferollal csaknem azonos erősségűnek találták [73]. Az elektroanalitikai vizsgálat azt mutatta, hogy ezt az antioxidáns hatást kizárólag a dihidropiridin → piridin átala-

## II. táblázat

Magyarországon forgalomban levő dipin-készítmények

Hatóanyag	Készítmény	Gyártó	
Amlodipin <sup>**H</sup>	Norvasc tabl.	Pfizer	
	Normodipin tabl.	Richter	
	Cardilopin tabl.	Egis	
Barnidipin <sup>**H</sup>	Vasexten kapsz.	Yamaguchi	
Felodipin <sup>**K</sup>	Plendil ret.kapsz.	Astra-Zeneca	
Izradipin <sup>**K</sup>	Lomir tabl.	Novartis Hung.	
Nifedipin <sup>*K</sup>	Adalat tabl., inf.	Bayer	
	Cordflex ftabl., ret.	Egis	
	ftabl., spray		
	Corinfar dr., ret.dr.	Asta Medica	
	Huma-Nifedin kapsz.	Humanpharma	
	Nidipin ret.ftabl.	ICN	
Nimodipin <sup>**H</sup>	Nimotop S ftabl.	Bayer	
	Niszoldipin <sup>**R</sup>	Baymycard ftabl.	Bayer
	Nitrendipin <sup>*K</sup>	Baypress tabl.	ICN
Lacidipin <sup>**H</sup>	Unipress tabl.	KRKA	
	Lacipil tabl.	Glaxo Wellcome	
	Lerkanidipin <sup>**H</sup>	Leracton ftabl.	Berlin Chemie
	Zanidip ftabl.	Kwisda	

\*Első generációs vegyület

\*\*Második generációs vegyület

R Rövid hatástartam

K Közepes hatástartam

H Hosszú hatástartam

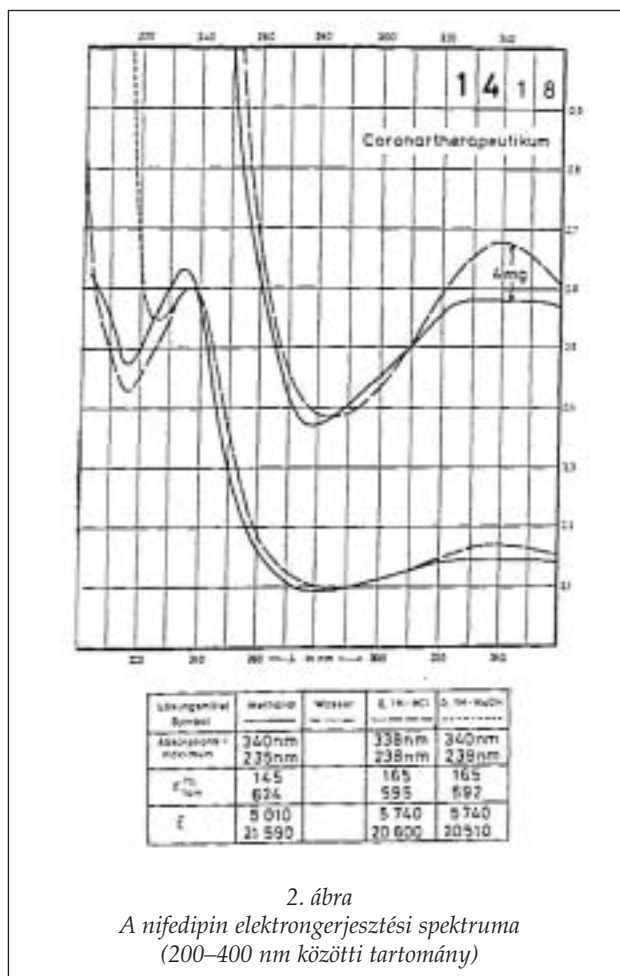
kulás képviseli, szemben a tokoferol fenol jellegből adódó aktivitásával [74]. A nimodipin, az általános DHP-Ca-antagonista hatás mellett, kitűnik a cerebrális érszelektivitással is [75, 76].

### Analitika

A nitro-fenil-származék dipinek általában sárgaszínű, kristályos anyagok. A söt nem képező dipinek (mint pl. a nifedipin) vízben gyakorlatilag oldhatatlanok, a bázisos oldallánc protonálódásával képződő dipin-sók vízben oldódnak. Ezek általában színtelen vagy fehér kristályos anyagok.

A dipinek *ultraibolya tartományban*\* észlelhető sávjai a  $\pi \rightarrow \pi^*$  elektron átmenetektől adódnak, amelyek két egymástól független kromofór szuperpozíciójából erednek. A nem aromás 1,4-dihidro-piridin-dikarbonsav-észter konjugált rendszere szolgáltatja a nagyobb hullámhosszú abszorpciós maximumhoz tartozó elnyelési sávot ( $\lambda \approx 340$  nm) míg a C<sub>4</sub>-szubsztituens fenil-csoport aromás kro-

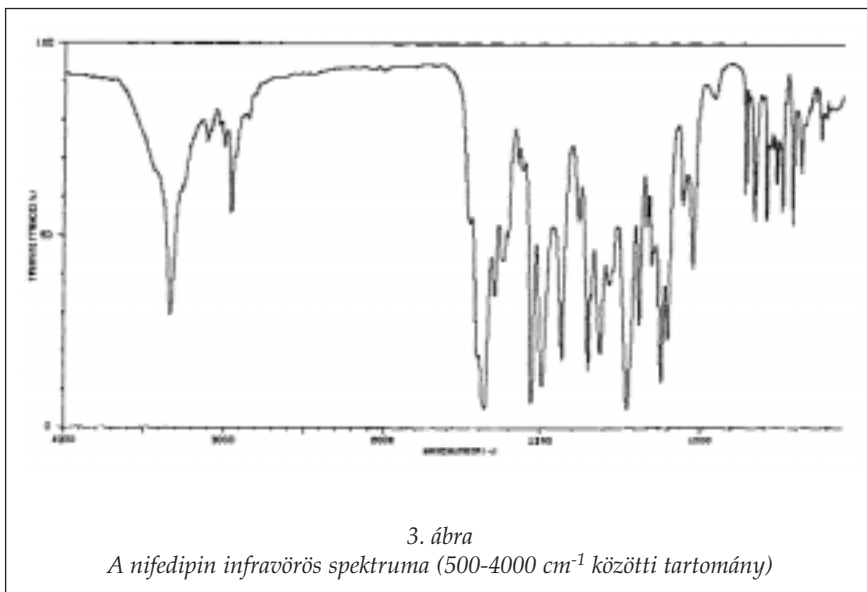
\*A szerző köszönetet mond Kökösi József tudományos főmunkatársnak az UV és IR spektrumok értelmezésébe nyújtott segítségért.



2. ábra  
A nifedipin elektrongerjesztési spektruma  
(200–400 nm közötti tartomány)

mozójának abszorpciója, a benzoid rendszerekre jellemző 250 – 220 nm intervallumban ér el maximumot. Ezek az értékek a fenil-csoport szubsztituensétől függően batokróm jelleggel eltolódhatnak, jól konjugálódó szubsztituens esetén intenzitás növekedés is felléphet. Az o-nitro-fenil származékok esetében pl. 238 nm-nél jelentkezik az aromás kromofór maximuma. A 2. ábra a nifedipin UV-spektrumát mutatja [77/a].

A dipinek *IR spektrumából*\* kiemelendő a heterociklus szekunder-amin csoportjának N-H vegyértékrezgéséből származó, 3330 cm<sup>-1</sup>-nél jelentkező közepes intenzitású éles abszorpciós csúcs. A csúcs helye és alakja mutatja, hogy nem-asszociált monomer forma van jelen, ami a metil-csoportok árnyékoló hatásának a következménye. A különböző alifás-csoportok (2,6-dimetil, 3,5-bisz-karboximetil-) C-H- vegyérték-rezgéseinek abszorpciós sávjai 2955 – 2925 cm<sup>-1</sup> tartományban jelennek meg. Az észter-karbonil-csoportok intenzív sávjai 1725 – 1705 cm<sup>-1</sup> között találhatóak. A karbonil-frekvencia csökkenését a 3,5-karbonil-csoportoknak a piridin gyűrű kettős kötéseinek és az N<sub>1</sub>-nitro-



3. ábra  
A nifedipin infravörös spektruma (500-4000  $\text{cm}^{-1}$  közötti tartomány)

gén magános elektronpárján keresztüli konjugálódása okozza. A  $\text{C}_4$ -fenil-csoport leggyakoribb szubsztituenseinek a 2'- vagy a 3'-nitro-csoportoknak az aszimmetrikus vegyértékrezgése 1530  $\text{cm}^{-1}$ -nél, a szimmetrikus vegyértékrezgés pedig 1738  $\text{cm}^{-1}$ -nél ad intenzív és éles abszorpciós sávot. A 3. ábra a nifedipin IR-spektrumát mutatja [77/b].

Az Európai Gyógyszerkönyvben [78] öt dipin hivatalos (nifedipin, nitrendipin, nimodipin, felodipin, amlodipin). A vegyületek azonosítására alapvetően IR-spektroszkópia és kromatográfia szolgál. Az IR-spektrumnak és a kromatográfias viselkedésnek (retenció) a standard anyagéval kell egyeznie. A felodipin esetében előírt UV-spektroszkópiás azonosításnak tisztasági vizsgálati jellege is van. A maximumoknál mért abszorbanciák aránya ( $A_{361\text{nm}}/A_{238\text{nm}}$ ) 0,34-0,36 közötti legyen. Ma már szinte különlegességnek számít az, hogy a nifedipin azonosításához színreakciót is felhasznál a Ph.Eur.: a nitro-csoportot primer amin-csoporttá redukálás ( $\text{Zn}+\text{HCl}$ ) majd az utóbbi diazotálása ( $\text{NaNO}_2+\text{HCl}$ ) után, naftiletiléndiamin hozzáadásával azoszínezék formájában mutatják ki (piros színeződés).

Az olvadáspont, tájékoztató azonossági-minőségi állandóként, valamennyi vegyületnél szerepel. A nitrendipinnél és a nimodipinnél polimorf módosulat létezését is feltüntetik.

A tisztaságvizsgálatnál mind az öt vegyületnél szerepel a fény-bomlástermékekre, a piridin-analógokra történő vizsgálat. A kimutatásra igen egyszerű fordított fázisú HPLC-rendszerek szolgálnak ( $\text{C}_{18}$ /acetonitril vagy /és metanol, víz vagy vizes foszfát-tompító). A megengedett szennyezés mennyisége a 0,1% nagyságrendben mozog. (Meg-

jegyzendő, hogy bizonyos mennyiségű foto-bomlástermék megjelenése a fényvédő tartályedényben tárolt anyagoknál is szinte elkerülhetetlen.) A fentiekhez hasonló HPLC-rendszereket használ a Pharm.Eur. a dipinekben előállítási melléktermék szennyezések kimutatására (pl. nitrendipinnél és amlodipinnél vizsgálat a szimmetrikus dimetil- és dietil-észter származék szennyezésekre). A minőségi követelmények szigorodására jellemző, hogy az Pharm.Eur. cikkelyekben a keresendő sajátos szennyezések megnevezet-

ten, sok esetben képlettel is kísérvé és nem „rokon-” vagy „társvegyületként” szerepelnek. A HPLC-módszereknél az UV-spektroszkópiás detektálás az általános, bár a dipinek erős redukáló képessége jól használható a vegyületek elektrokémiai detektálására is, amelyvel esetenként meglepően nagy érzékenységet sikerült elérni [pl.: 79, aranidipin 0,25 ng/ml, 80, manidipin 0,3 ng/ml, 81, izradipin 0,5 ng/ml].

A dipinek foto-stabilitásának vizsgálata készítményekben is igen fontos minőségvizsgálati feladat. A bomlástermékek kimutatására legtöbbször a HPLC szolgál, a rendszerek hasonlóak a Pharm.Eur. által használtakhoz. Így pl. Adalat tbl., illetve Cordafen csepp. (hatóá.: nifedipin) vizsgálatát HPLC-TLC kombinációs módszerrel [82] végezték. A nifedipin „substantia” és tablettá foto-bomlását vizsgálva, preparatív vékonyréteg-kromatográfiával, majd IR-NMR szerkezet-vizsgálattal az addig ismerteken kívül új, érdekes bomlástermékeket azonosítottak (azoxi-,  $\text{N,N}'$ -dioxid-származék) [83]. A foto-bomlást a 6-ciano-csoportot tartalmazó nilvadipin esetében GC-MS kapcsolt technikával követve, a szokásos aromatiszáció mellett, HCN-lehasadást mutattak ki [84]. Az izradipin egyébként típusos fény-bomlásának HPLC-vizsgálata kapcsán érdekes megállapítás született, mely szerint a vegyület „in substantia” hőhatásra alig volt érzékeny [85].

A viszonylag kis számú nem-HPLC módszer közül említhető a nagy hatékonyságú vékonyréteg-kromatográfia (HPTLC) amellyel még a közelmúltban is szép analitikai feladatokat oldottak meg [86, nifedipin megh. tablettából; 87, amlodipin és atenolol meghatározása tablettából]. Metodikai szempontból érdemel külön említést a tablettázott nifedipin vizs-



gálatára alkalmazott Fourier-transzformált reflexiós és abszorpciós IR spektroszkópia, amellyel a gyakorlati tárolási feltételekhez közeleső körülmények között, a nem-destruktív technikával sikerült szilárd minta stabilitási vizsgálatát elvégezni. A bomlás jelzésére a C=O rezgés 1682 cm<sup>-1</sup>-nél megjelenő sávja szolgált [88]. Micelláris elektrokinetikai kromatográfiával hat dipin gyors, „screen” jellegű elválasztását sikerült megoldani [89].

Az *enantiomer-elválasztás* igen fontos része a dipin-analitikának. Jelentőségét az adja, hogy a DHP-származék enantiomerek biokinetikájában és hatásában igen nagy a különbség. Egyes esetekben nem csak a hatás intenzitásában, hanem jellegében is eltérést tapasztaltak. Fentiek alapján a dipin-enantiomerek elválasztása, szelektív meghatározása, a farmakokinetikai-, toxikológiai-, minőségvizsgálati-analízis céljait egyaránt szolgálhatja, esetenként a preparatív kémiai vonalon is jó szolgálatot tehet. Az elválasztásra leggyakrabban alkalmazott módszer jelenleg a HPLC, az állófázis alapja a legtöbb esetben királis oszlop. Chiral-AGP oszlopot használtak az amlodipinnél a királis kinetika vizsgálatára [90]. A racem-amlodipin rezolválását a mozgófázishoz töltést hordozó ciklodextrin hozzáadásával is megoldották [91]. Nikardipin-hatás enantioselektivitásának vizsgálatára Pirkle típusú állófázissal borított Chiral OA-1500 oszlopot alkalmaztak [92]. Ugyancsak a nikardipin esetében az enantiomerek részvételi arányát a hipotenzív hatásban HPLC/GC/MS kombinációval tanulmányozták [93]. Furnidipin négy diasztereomerjének teljes szétválasztását Poly(D)-fenilglicin, tehát egy viszonylag egyszerű szerkezetű oszlopon sikerült megoldani [94]. Végül, hogy az alkalmazási példák között nem-HPLC módszereket is említsünk: izradipin, nilvadipin és felodipin enantiomerek szétválasztására eredményesen használtak királis vékonyréteg-kromatográfiát [95]. Semleges és anionos ciklodextrin alapú állófázison 29 savas-, semleges- és bázisos dipin racemátját választották szét kapillár elektroforézissel [96].

#### IRODALOMJEGYZÉK

- Bossert, F., Vater, W.: De Pat. 51, 881 (1967).
- idem*: Naturwissensch. 58, 578 (1971).
- Vater, W., Kroneberg, G., Hoffmeister, F., Kaller, H., Meng, K., Oberdorf, A., Schlossmann, K., Strepel, K.: Arzneimittel-Forsch. 22, 1 (1972).
- Fleckenstein, A., Tritthart, H., Döring, H.J., Byon, K.Y.: Arzneim.Forsch. 22, 22 (1972).
- Fleckenstein A.: In: Calcium and the Heart. Harris, P., Opie, L.H. (Ed): Academic Press, London
- Wehinger, E., Bossert, F., Heise, A., Kazda, S., Strepel, K., Vater, W.: De Pat. 2549568 (1975).
- Ohno, S., Mizukoshi, K., Komatsu, O., Ichihara, K., Morishima, T.: Fr. Pat. 2, 514, 761 (1983).
- Mahmoudian, M., Mirkhani, H., Nehardani, Z., Ghiaee, S.: J. Pharm. Pharmacol. 49, 1229 (1997).
- Meyer, H., Bossert, F., Vater, M., Strepel, K.: US Pat. 3, 799, 934 (1976).
- Murakami, M., Takashahi, K., Iwanami, M., Fujimoto, M., Shibamura, T., Kawai, R., Takenaka, T.: US Pat. 3, 985, 758 (1976).
- Bossert, F., Meyer, H., Vater, W.: Arzneimittel-Forsch. 29, 226 (1979).
- Kojima, T., Takenaka, T.: US Pat. 4, 220, 649 (1980).
- Sato, Y.: US Pat. 4, 338, 322 (1982).
- Meguro, K., Nishinomiya, A., Nagaoka, K.: US Pat. 4, 892, 875 (1983).
- Muto, K., Nagaoka, A.: PCT. Int. 8304,023 (1983).
- Nardi, D., Leonardi, A., Graziani, G., Bianchi, G.: US Pat. 4, 705, 797 (1987).
- Kutsuma T., Ikawa H, Sato Y: US Pat. 4,672,068 (1987).
- Tamada, S., Ei, K., Teramoto, S., Tanaka, T.: JP Pat. 140, 567 (1987).
- Seto, K., Sakoda, R., Matsumoto, H., Kamikawaji, Y., Tanaka S.: EP 206, 605 (1988).
- Amschler, H., Kohl, B., Eltze, M., Flockerzi, D., Klemm, K., Sanders, K., Schmidt Ch., Ullrich, W.: EP 240, 828 (1988).
- Gandolfi, A., Frigerio, M., Spinelli, S., Tofanetti, O., Tognella, S.: WO 87 00, 836 (1988).
- Kakui, A., Ikawa, H., Kobayashi, N., Osowa, Y.: JP Pat. 63, 208, 573 (1990).
- Alajarin, R., Vaquers, J.J., Alvarez-Builla, J., Pastor, N., Sunkel, C., Fau-de-asa Juana, M., Priego, J., Statkow, P.R., Sauz-Apericio, J., Fonseca, I.: J.Med.Chem. 38, 2830 (1995).
- Campbell, S.F., Cross, P.E., Stubbs, J.K.: US Pat. 4, 572, 909 (1986).
- Berntsson, P.E., Carlsson, S.A., Gaarder, J.A., Ljung, B.R.: US Pat. 4, 264, 611 (1981).
- Andersson, K.H., Nordlander, M., Westerlund, R.Ch.: PCT Int. WO 95 12, 578 (1995).
- Ferry, D.R., Glossmann, H.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 325, 185 (1984).
- Mayhan, W.G., Heistad, D.D.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 235, 92 (1985).
- Kastron, V.V., Dubur, G.J., Schatz, V.D., Yagupolski, L.M.: Arzneimittel-Forsch. 35, 668 (1985).
- Semeraro, C., Micheli, D., Pierracisi, D., Gaviraghi, G., Borthwick, A.D.: DE Pat. 3, 529, 967 (1986).
- Toriya, C.F., Gallamo-Ramos, J.A.: US Pat. 4, 952, 592 (1990),
- Neumann, P.: US Pat. 4, 466, 972 (1984).
- Rampa, A., Budriesi, R., Bisi, A., Chiarini, A., Valenti, P.: Arzneimittel-Forsch. 42, 1284 (1992).
- Masumoto, K., Takiyasu, A., Oizunu, K., Kobuyashi, T.: Yakugaku Zasshi 115, 213 (1995).
- Sangster, J.: LOGKOW Databank, Montreal, Can. (1994).
- Austin, R.P., Davis, A.M., Manners, C.M.: J. Pharm. Sci. 84, 1180 (1995).
- van Zwieten, P.A.: Clin.Cardiol. 17 (Suppl.III.) 3, (1994).
- Eisner, U., Williams, J.R., Matthews, B.W., Ziffer, H.: Tetrahedron 26, 899 (1970).
- Mielcarek, J.: Acta Pol.Pharm. 52, 459 (1995).

40. Schwartz A.: *Amer. J. Cardiol.* 73, 128 (1994).
41. Varadi, G., Strobeck, M., Koch, S., Caglioti, L., Zucchi, C., Palyi, G.: *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 34, 181 (1999).
42. Yamaguchi, S., Okamura, Y., Nagao, T., Adachi-Akahane, S.: *J. Biol. Chem.* 275, 41504 (2000).
43. Wappl, E., Mitterdorfer, J., Glossmann H., Striessnig J.: *J. Biol. Chem.* 276, 12730 (2001).
44. Peterson, B.Z., Tanada, T.N., Catterall, W.A.: *J. Biol. Chem.* 271, 5293 (1996).
45. Das, G.: *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 26, 575 (1988).
46. Ugarte, G., Perez, F., Latorre, R.: *Biol. Res.* 31, 17 (1998).
47. Altas, Y., Safak, C., Batu, O.S., Erol, K.: *Arzneimittel-Forsch.* 49, 824 (1999).
48. Tunchbilek, M., Ozbey, S., Kendi, E., Yildirim, E., Erol, K., Ertan, R.: *Farmaco* 54, 660 (1999).
49. Beadle, A.M., Zamponi, G.W.: *Biophys. J.* 79, 260 (2000).
50. Ramesh, M., Matowe, W.C., Wolowyk, M.W., Knaus, E.E.: *Arch. Pharm.* 332, 385 (1999).
51. Meyer, H., Bossert, F., Wehinger, E., Stoepel, K., Vater, W.: *Arzneimittel-Forsch.* 31, 407 (1981).
52. Iqbal, N., Knaus, E.E.: *Arch. Pharm.* 329, 23 (1996).
53. Peri, R., Fadmanabhan, S., Rutledge, A., Singh, S., Triggler, D.J.: *J. Med. Chem.* 43, 2906 (2000).
54. Ericsson, H., Schwieler, J., Lindmark, B.O., Lofdahl, P., Thulin, T., Regardh, C.G.: *Chirality* 13, 130 (2001).
55. Ishii, A., Nishida, K., Oka, T., Nakamizo, N.: *Arzneimittel-Forsch.* 38, 1677 (1988).
56. van Zwieten, P.A.: *Blood Press. (Suppl.)*, 15 (1998).
57. Schellens, J.H., van der Vrie, W., Loos, W.J., Kolker, H.J., Verweij, J., Stoter, G., Durame, N.M., Eggermont, A.M.: *Cancer Chemother. Pharmacol.* 41, 48 (1997).
58. Graziadei, I., Zernig, G., Boer, R., Glossmann, H.: *Eur. J. Pharmacol.* 172, 329 (1989).
59. Rush, W.R., Alexander, O., Hall, D.J., Cairneross, L., Dow, R.J., Graham, D.J.: *Xenobiotica* 16, 341 (1986).
60. Grossi, P., Pellegatti, M., Vigelli, G., Ayrton, J., Duncan, B.A., Evans G.L., Maltas, J.: *Xenobiotica* 22, 899 (1992).
61. Scherling, D., Karl, W., Ahr, G., Ahr, H.J., Wehinger, E.: *Arzneimittel-Forsch.* 38, 1105 (1988).
62. Teramura, T., Tokunaga, T., Matsumoto, H., Watanabe, T., Higuchi, S.: *Xenobiotica* 26, 177 (1996).
63. Kobayashi, H., Okumura, S., Kosaka, Y., Kobayashi, S., Inoue, A., Oka, T., Nakamazo, N.: *Arzneimittel-Forsch.* 38, 1753 (1988).
64. Miyoshi, K., Miyake, H., Ichihara, K., Kamei, H., Nagasaka, M.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 355, 119 (1997).
65. Cleophas, T.J., van Marum, R.: *Amer. J. Cardiol.* 87, 487 (2001).
66. de Vries, R.J., van Valduisen, D.J., Dunselman, P.H.: *Amer. Heart J.* 139, 185 (2000).
67. Opie, L.H., Yusuf, S., Kubler W.: *Prog. Cardiovasc. Dis.* 43, 1171 (2000).
68. Godfraind, T., Salomone, S., Dessy, C., Verhelst, B., Dion, R., Schoevaerts, J.C.: *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 20, (Suppl. 5), S34 (1992).
69. van Zwieten, P.A.: *Clin. Cardiol.* 17, (Suppl. III) 3 (1994).
70. van Zwieten, P.A.: *Blood Press. (Suppl)* 25 (1998).
71. Bellosa, S., Bernini, F.: *Curr. Atheroscler. Rep.* 2, 76 (2000).
72. Cristofori, P., Lanzoni, A., Gaviraghi, G., Turton, J., Sbarbati, A.: *Biomed. Pharmacother.* 54, 93 (2000).
73. Lupo, E., Locher, R., Weisser, B., Vetter, W.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 203, 1803 (1994).
74. Toniolo, R., Di-Narda, F., Bontempelli, G., Ursini, F.: *Bioelectrochemistry* 51, 193 (2000).
75. Wadworth, A.N., Mc Tavish, D.: *Drugs-Aging* 2, 262 (1992).
76. Langley, M.S., Sorkin, E.M.: *Drugs* 37, 669 (1989).
77. a) SDBS Web: <http://w.w.w.aist.go.jp/RIODB/SDBS/>; b) Atlas of UV and IR spectra, Cantor Ed., Aulendorf, 1978.
78. European Pharmacopoeia 4<sup>th</sup> Ed. 2002. Council of Eur., 67075 Strassbourg Cedex, France.
79. Iida, Y., Kinouchi, Y., Takeichi, Y., Imai, T., Otagiri, M.: *J. Chromatogr.* 571, 277 (1991).
80. Ohkubo, T., Uno, T., Sugawara, K.: *J. Chromatogr. B. Biomed. Appl.* 687, 413 (1996).
81. Takamura, K., Kusu, F., Abdel-Wadood, H., El-Rabbat, N., Salch, G., Refaat, I.: *Biomed. Chromatogr.* 14, 453 (2000).
82. Bogdan, A., Kaniewska T.: *Acta Pol. Pharm.* 54, 261 (1997).
83. Hayase, N., Itagaki, Y., Ogawa, S., Akutsu, S., Inagaki, S., Abiko, Y.: *J. Pharm. Sci.* 83, 532 (1994).
84. Mielcarek, J., Stobiecki, M., Franski, R.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 24, 71 (2000).
85. Bartlett, M.G., Spell, J.C., Mathis, P.S., Elgany, M.F., El-Zeany, B.E., Elkawy, M.A., Stewart, J.T.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 18, 335 (1998).
86. Patravale, V.B., Nair, V.B., Gore, S.P.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 23, 623 (2000).
87. Argekar, A.P., Powar, S.G.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 21, 1137 (2000).
88. Teraoka, R., Otsuka, M., Matsuda, Y.: *Int. J. Pharm.* 184, 35 (1999).
89. Martínez, V., Lopez, J.A., Alonso, R.M., Jimenez, R.M.: *J. Chromatogr.-A.* 836, 189 (1999).
90. Josefsson, M., Norlander, B.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 15, 267 (1996).
91. Owens, P.K., Fell, A.F., Coleman, M.W., Berridge, J.C.: *Chirality* 8, 466 (1996).
92. Uno, T., Ohkubo, T., Sugawara, K.: *J. Chromatogr.-B. Biomed. Sci. Appl.* 698, 181, (1997).
93. Iwaoka, T., Inotsume, N., Inoue, J., Naomi, S., Okamoto, Y., Higuchi, S., Nakano, M., Umeda, T.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 48, 345 (1995).
94. Alajarin, R., Vaquero, J.J., Alvarez-Builla, J., Pastor, M., Sunkel, C., Fau de Casa-Juana, M., Priego J.: *J. Med. Chem.* 38, 2830 (1995).
95. Mielcarek, J.: *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 27, 175 (2001).
96. Christians, T., Holzgrabe, U.: *Electrophoresis* 21, 3609 (2000).

#### EGYÉB FELHASZNÁLT FORRÁSOK

Fürst Zs. (szerk.): *Farmakológia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2001.*

Ádám V. (szerk.): *Dux L., Faragó A., Fésüs L., Machovich R., Mandl J., Sümegei B.: Orvosi biokémia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2001.*

Szász Gy. (szerk.) *Takács M., Végh A.: Gyógyszerészi Kémia. 4. kiad., Budapest, Medicina, 1983.*

[Érkezett: 2002. február 28.]