

Kirale legemidler

Mange legemidler er kirale, dvs. at legemiddelmolekylet ikke er identisk med sitt speilbilde. Slike legemidler kan derfor forekomme i ulike former med ulike farmakologiske egenskaper. Ny kunnskap har ført til økende interesse omkring kiralitet, ikke minst fra legemiddelindustrien. Flere nye preparater er lansert på grunn av denne utviklingen. Dette vil påvirke typen legemidler som kommer på markedet også de kommende tiår. Leger bør derfor ha kjennskap til den farmakologiske betydning av kiralitet.

Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Solveig Andersen

solveig.andersen@diakosykn.no

Helge Refsum

Lars Tanum

Psykofarmakologisk avdeling
Diakonhjemmet sykehus
0319 Oslo

Mange legemidler er kirale forbindelser. En kiral forbindelse er en forbindelse som ikke er identisk med sitt speilbilde. Uansett hvordan en kiral forbindelse vris og vendes, kan den ikke legges over sitt speilbilde slik at de to forbindelsene blir helt like. Ordet kiral kommer av det greske ordet for hånd (= cheir). Hendene våre er gode eksempler på kirale forbindelser. Høyre og venstre hånd er ikke-identiske speilbilder av hverandre.

Kirale legemiddelmolekyler inneholder gjerne ett eller flere karbonatomer bundet til fire ulike kjemiske grupper. Et karbonatom bundet til fire ulike grupper utgjør et stereosenter. Fire ulike grupper kan arrangeres rundt et stereosenter på to ulike måter. Legemiddelmolekyler med n antall stereosentre kan derfor opptre som maksimalt 2^n såkalt stereoisomere former. Stereoisomere former har samme oppbygning, men ulik tredimensjonal orientering av atomene omkring stereosenteret. Kirale legemidler med ett stereosenter kan eksistere som to stereoisomere former. De to formene vil være speilbilder av hverandre (fig 1). Stereoisomere former

som er speilbilder av hverandre, kalles enantiomere former. En blanding av enantiomere former i forholdet 1 : 1 kalles et racemat. Kirale legemidler kan administreres som rene enantiomere eller som racemater.

Det finnes ulike regler for navngivning av kirale forbindelser. Det i dag mest brukte og anbefalte systemet for entydig nomenklatur er R/S-systemet. Strukturen omkring et stereosenter betegnes henholdsvis R, fra det latinske ordet rectus (høyre), eller S, fra det latinske ordet sinister (venstre), etter bestemte regler basert på tredimensjonal orientering. To enantiomere former har alltid motsatt struktur av hverandre omkring alle stereosentre (fig 2).

Farmakologisk betydning

Enantiomere former av et kiralt legemiddel kan ha ulike farmakologiske egenskaper. Menneskekroppens evne til å skille mellom enantiomere former skyldes at levende organismer er bygd opp av kirale byggesteiner som aminosyrer og karbohydrater som i naturen eksisterer i bare en enantiomer form. Dette gir farmakologiske angrepspunkter som reseptorer og enzymer en spesifikk tredimensjonal struktur som kan ha ulik kompatibilitet med enantiomere former av legemidler. To enantiomere former kan ha både ulik farmakodynamikk og ulik farmakokinetikk (1–5). Enkelte kirale legemidler har enantiomere former som kan endre tredimensjonal struktur. Dette gjelder blant annet en del ikke-stereoide antiinflammatoriske midler (NSAID), hvor inaktiv enantiomer kan metaboliseres til aktiv enantiomer (6). Det er umulig å forutsi hvilke farmakologiske egenskaper enantiomere former av et kiralt legemiddel har. Dette må undersøkes for hvert kiralt legemiddel. Dersom to enantiomere former har ulik farmakologisk effekt, kalles formen med ønsket farmakologisk effekt eutomer og den andre distomer (fig 3). Sammenliknet med en eutomer kan en distomer ha følgende farmakologiske egenskaper:

- Ingen observerbar farmakologisk effekt (f.eks. losartan, ibuprofen)
- En viss farmakologisk effekt (f.eks. warfarin, propranolol)
- Antagonistisk effekt (f.eks. picenadol)
- Separat gunstig farmakologisk effekt (f.eks. mianserin, sotalol)
- Uønsket farmakologisk effekt (f.eks. thalidomid, salbutamol)
- Ulik farmakokinetikk (f.eks. verapamil, metadon)

Alle disse eksemplene administreres i dag som racemater til tross for ulike egenskaper til de enantiomere formene. Bruk av racemisk adrenalin ved falsk krupp er tidligere omtalt i denne spalten (7). For flere eksempler henvises til omfattende oversiktsartikler om kirale legemidler (1–3, 8, 9).

Kirale legemidler

Omkring 55 % av alle legemidler er kirale. Av de kirale legemidlene er omtrent halvparten markedsført som enantiomer form og halvparten som racemat. Kun 10 % av legemidlene brukt som enantiomer form er syntetiske legemidler. De resterende 90 % er naturlige eller halvsyntetiske forbindelser (10). Dette skyldes at kjemiske prosesser i utgangspunktet danner racemater, mens prosesser i levende organismer gir kirale forbindelser med definert tredimensjonal struktur.

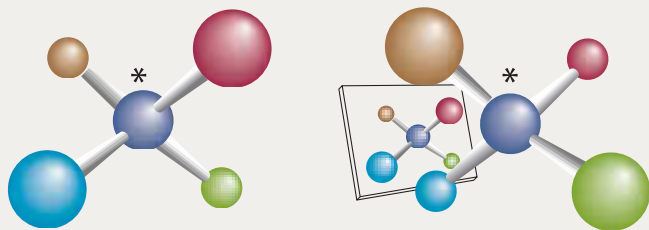
Det finnes eksempler på kirale legemidler innen alle terapiområder. Tabell 1 viser kirale psykofarmaka og hvilke av disse som administreres som henholdsvis ren enantiomer og/eller som racemat. Kunnskap om syntetiske kirale legemidlers farmakologiske egenskaper har, i mangel av tilgang på rene enantiomere former, lenge vært basert på forsøk utført med racemater. Mange kirale legemidler administreres som racemater selv om forbindelsene har enantiomere former med ulike farmakologiske egenskaper. Utviklingen innen stereospesifikk legemiddelsyntese og legemiddelanalyse de siste årene har imidlertid gjort det mulig å isolere og undersøke egenskapene til hver enkelt enantiomer form. Nobelprisen i kjemi 2001 ble gitt til tre forskere nettopp for deres arbeid med utvikling av metode for syntese av kirale forbindelser i enantiomer form (11).



Hovedbudskap

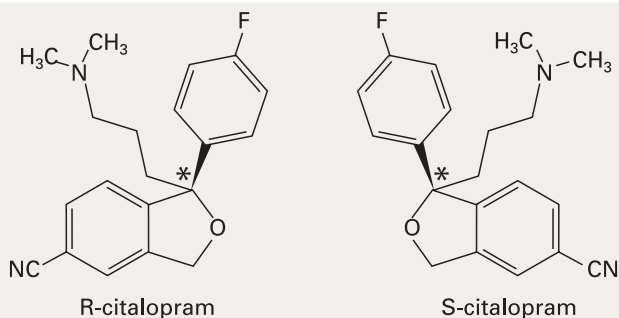
- Mange legemidler er kirale og kan derved forekomme i ulike enantiomere former med ulike farmakologiske egenskaper
- Kirale legemidler markedsføres i økende grad som ren enantiomer form fremfor racemat (like mye av hver form)
- Klinisk gevinst av ren enantiomer form fremfor racemat kan være minimal for enkelte kirale legemidler, men viktig for andre

Figur 1



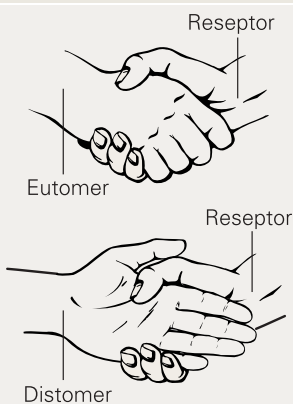
Kiral forbindelse, stereosenter markert med *

Figur 2



Enantiomere former av citalopram, stereosenter markert med *

Figur 3



Enantiomere former med ulike farmakologiske egenskaper

Tabell 1 Kirale psykofarmaka

Antidepressiver	Antipsykotika
Citalopram	Amisulprid
Escitalopram ¹	Dixyrazin
Fluoksetin	Levomepromazin ¹
Mianserin	Tioridazin
Mirtazapin	
Paroxetin ¹	
Reboxetin	
Sertralin ¹	
Trimipramin	
Venlafaxin	

¹Administreres som ren enantiomer

Nye legemidler

Nye retningslinjer for registrering av kirale legemidler ble innført i Europa i 1993. De nye retningslinjene krever en begrunnelse for valg av markedsføring av det kirale legemidlet som enantiomer eller racemat. Valget skal baseres på tilgjengelig dokumentasjon av de farmakologiske egenskapene til både de enantiomere formene og racematet. I tillegg skal blant annet tredimensjonal struktur og kiral stabilitet dokumenteres (12).

Kirale legemidler markedsføres nå i økende grad som rene enantiomere former. Andel nye kirale legemidler markedsført som enantiomer form steg fra 3 % til 69 % i tidsrommet 1983–98 (10). Flere kirale legemidler tidligere markedsført som racemater er

lansert på ny som rene enantiomere former (13, 14). Eksempler på legemidler som har gjennomgått en slik kiral forvandling er omeprazol (Losec → Nexium), cetirizin (Zyrtec → Xyzal) og citalopram (Cipramil → Ciprexal).

En årsak til den økende tendensen til markedsføring av kirale legemidler som enantiomere former er økt kunnskap innen stereospesifikk legemiddelsyntese og legemiddelanalyse. Utviklingen de siste årene har gjort det mulig å fremstille og undersøke egenskapene av både rene enantiomere former og racemater for deretter å markedsføre formen med best effekt.

En annen viktig årsak til den økende andel rene enantiomere former på markedet er

utvilsomt økonomi og taktikk fra legemiddelindustrien. Mange kirale legemidler lanseres i enantiomer form når patenttiden for racematet utløper. Firmaene unngår dermed konkurranse fra generika gjennom ny patenttid for den enantiomere formen. Ved sammenlikning av gamle og nye preparater med henholdsvis racemat og ren enantiomer form, må dette skje med doser som er justert med hensyn til de enantiomere formenes farmakologiske egenskaper. Dersom distomeren er inaktiv, er sammenlikning rettferdig bare når dosen av det nye preparatet (ren eutomer) er halvparten av dosen av det gamle (racemat).

Konklusjon

Klinisk gevinst av enantiomer form fremfor racemat kan være minimal for enkelte kirale legemidler, men viktig for andre. Rene enantiomere former gir mulighet for reduksjon av total dose legemiddel, mindre bivirkninger, færre interaksjoner, økt farmakodynamisk og farmakokinetisk forutsigbarhet og bedre samsvar mellom serumkonsentrasjon og effekt (14, 15). Eventuelle fordeler ved enantiomer form fremfor racemat er avhengig av de enantiomere formenes farmakologiske egenskaper og vil dermed variere mellom ulike kirale legemidler.

Litteratur

- Lam YW. Stereoselectivity: an issue of significant importance in clinical pharmacology. *Pharmacotherapy* 1988; 8: 147–57.
- Williams KM. Chirality: pharmacokinetics and pharmacodynamics in 3 dimensions. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1989; 16: 465–70.
- Burke D, Henderson DJ. Chirality: a blueprint for the future. *Br J Anaesth* 2002; 88: 563–76.
- Andersen S, Halvorsen TG, Pedersen-Bjergaard S, Rasmussen KE. Liquid-phase microextraction combined with capillary electrophoresis, a promising tool for the determination of chiral drugs in biological matrices. *J Chromatogr A* 2002; 963: 303–12.
- Andersen S, Halvorsen TG, Pedersen-Bjergaard S, Rasmussen KE, Tanum L, Refsum H. Stereospecific determination of citalopram and desmethylcitalopram by capillary electrophoresis and liquid-phase microextraction. *J Pharm Biomed Anal* 2003: under trykking.
- Hutt AJ, Caldwell J. The metabolic chiral inversion of 2-arylpropionic acids – a novel route with pharmacological consequences. *J Pharm Pharmacol* 1983; 35: 693–704.
- Rygnestad T, Skogvoll E. Behandling av falsk krupp med racemisk adrenalin. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 1263–4.
- Williams K, Lee E. Importance of drug enantiomers in clinical pharmacology. *Drugs* 1985; 30: 333–54.
- Lane RM, Baker GB. Chirality and drugs used in psychiatry: Nice to know or need to know? *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19: 355–72.
- Caldwell J. Do single enantiomers have something special to offer? *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2001; 16 (suppl): 67–71.
- The Nobel Foundation: Advanced information on the Nobel Prize in Chemistry 2001. www.nobel.se/chemistry/laureates/2001/chemadv.pdf (20.11.2001).
- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Document III/3501/91. EU Guideline: investigation of chiral active substances. Brussel: EU CPMP, 1993.
- Tucker GT. Chiral switches. *Lancet* 2000; 355: 1085–7.
- Stephen S. Mirror, mirror on the wall, which enantiomer is fairest of them all? *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 656–7.
- Wainer IW. The therapeutic promise of single enantiomers: introduction. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2001; 16 (suppl): 73–7.