

LÉČIVA A CHIRALITA

Pavel Anzenbacher, Jaroslav Jezdinský

Ústav farmakologie, LF UP, Olomouc

Při interakci léčiv s cílovými strukturami (receptory) v organismu se uplatňují účinněji ty látky, jejichž struktura odpovídá aktivnímu místu farmakologického receptoru. Vyskytuje-li se léčivo ve dvou (nebo více) prostorových izomerech (enantiomerech), pak se lépe váže na receptor ten izomer, jehož struktura koresponduje dokonaleji strukturě aktivního místa. Druhý stereoizomer může být farmakologicky neúčinný, méně účinný nebo může vykazovat zcela jiný (i nežádoucí) účinek. Tyto skutečnosti jsou dokumentovány na příkladech dexketoprofenu, citalopramu, omeprazolu a dextrometorfanu.

Klíčová slova: chiralita, léčiva.

DRUGS AND CHIRALITY

Selectivity of the drug-receptor interaction is given by the complementarity of the spatial structures of the drug and of the receptor active site. In the case the drug is present in two (or more) stereoisomers, then, an isomer whose structure fits better to the active site of the receptor is more efficient. The other stereoisomer (enantiomer) may be entirely inactive, may be of lower efficacy or may even possess different pharmacological properties. These possibilities are documented here in examples as dexketoprofene, citalopram, omeprazole and dextromethorphan.

Key words: chirality, drugs.

V detektivce Patricie Cornwellové „Body of Evidence“ (Scribners, N. Y., 1991) je popsán případ, kdy jedna z hrdinek umírá po požití Robitussin, přípravku proti kašli, který obsahuje relativně bezpečný dextrometorfan. Principem otravy bylo současné požití jeho optického antipodu, levometorfanu, který je velice účinným narkotikem s úzkým terapeutickým rozmezím, který je od běžného dextrometorfanu nerozeznatelný rutinními metodami soudního lékařství. Obě látky jsou totiž de facto chemicky totožné, liší se „jen“ prostorovou strukturou. K vyřešení záhady přispěla polarimetrická analýza žaludečního obsahu, která potvrdila přítomnost obou látek. Autorka zde využila zkušeností z práce v prostředí soudního lékařství a farmaceutické analýzy. U dextrometorfanu i levometorfanu se jedná o dvojici chirálních molekul se zásadně rozdílnými farmakodynamickými vlastnostmi, které budou dále popsány v závěru tohoto příspěvku.

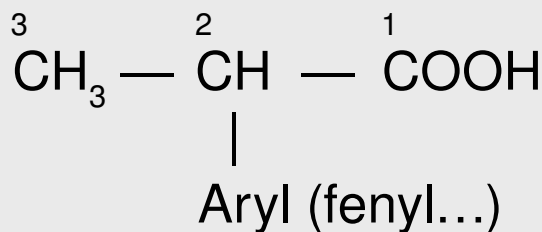
Chiralita, pojem odvozený od řeckého χείρ (cheir) ruka, je pojmem zavedeným v chemii k vyjádření skutečnosti, že se mnohé látky vyskytují ve dvojicích izomerů o prostorových strukturách, které se k sobě mají jako předmět a jeho obraz v zrcadle. Pro ilustraci tohoto jevu se nabízí obraz levé a pravé lidské ruky, dvou objektů, které mají stejné prostorové vlastnosti a s určitým přiblížením lze říci i stejné vlastnosti, podobně jako zmíněné dvě látky. Z učebnic jsou známy příklady základních složek živé hmoty, jako jsou aminokyseliny (proteiny jsou vystavěny z L-aminokyselin) a cukry (složkou polysacharidů a nukleových kyselin jsou sacharidy, vyskytující se rovněž v D- a L- formách). Označení L- a D- zde podle určité konvence označuje právě přítomnost těchto látek ve dvou strukturách, přičemž původním významem předpon L- a D- mělo být kromě souvislosti s prostorovou strukturou i vystižení toho, že každá forma takové chirální látky se chová při vystavení lineárně polarizovanému světlu rozdílně, tj. stáčí jeho rovinu na jednu nebo opačnou stranu. Tento jev je dostatečně znám a pojmy „stereoizomerie“ a „optická izomerie“ jsou náležitě vysvětlovány v příslušných učebnicích⁽¹⁾.

Rozvoj současné farmakologie a farmaceutické chemie, zaměřený na pochopení principu interakcí léčiv a cílových struk-

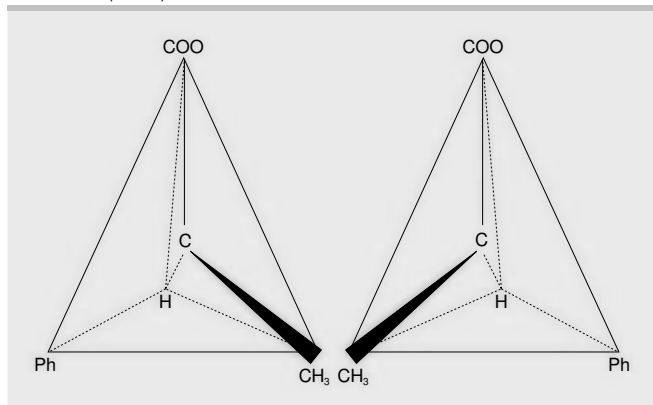
tur (receptorů) pro léčiva na molekulární úrovni, vede k vývoji léčiv, která jsou schopna vázat se na prostorově unikátní, specifické receptorové struktury právě na základě prostorově determinovaných interakcí. Dá se očekávat, že receptorové struktury v živé hmotě, které jsou vytvořeny z chirálních základních kamenů, budou lépe rozpoznávat a tedy i specifičtěji vázat chirální látky s odpovídající prostorovou strukturou. Takové látky by se pak měly vázat podobně dobře, jako se spojují dvě pravé (nebo dvě levé) lidské ruce při pozdravu. Jako logický důsledek pak lze očekávat i lepší, specifičtější farmakodynamický účinek. Typickými chirálními molekulami jsou např. nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID) na bázi arylpropionových kyselin (profeny). Na příkladu profenů budou dále vysvětleny základní pojmy chiralit a systém označení struktur chirálních látek (tzv. R-S- systém).

Struktura 2-arylpropionových kyselin (obrázek 1) splňuje základní podmínku chiralit, tj. skutečnost, že dává vznik dvěma látkám (enantiomerům, z řeckého εναντιος, enanti-os, tj. protikladný, protilehlý), jejichž prostorové struktury se k sobě mají jako předmět a jeho zrcadlový obraz. Sama skutečnost má základ v přítomnosti asymetricky substituovaného atomu uhlíku v této molekule, tj. atomu uhlíku s každým substituentem jiným. U 2-arylpropionových kyselin je to evidentně uhlíkový atom číslo 2, se substituenty karboxylovou skupinou, atomem vodíku, metylovou skupinou a aryllovou skupinou.

Obrázek 1. Obecný vzorec arylpropionových kyselin (Aryl je obecný název pro zbytek obsahující aromatické jádro, tj. např. fenyl)



Obrázek 2. Struktura enantiomerů 2-arylpropionové kyseliny. Substituent označený Ph je aromatickou strukturou (obecně aryl, např. fenyl atp), karboxylová skupina je disociována (COO⁻)



Prostorové uspořádání těchto substituentů vede ke dvěma strukturám – enantiomerům, jejichž schéma je na obrázku 2. Rovina zrcadlení je umístěna uprostřed mezi oběma strukturami. Zatímco z přírodních zdrojů izolované látky (chinin) stejně jako v organismu syntetizované endogenní působky (např. L-thyroxin) jsou aktivními izomery (enantiomery), vzniká při chemické syntéze směs obou enantiomerů v poměru 1 : 1, tzv. racemická směs neboli racemát.

Jedná se o dvě různé struktury, což vyplývá z faktu, že obě struktury nelze ztotožnit – kdybychom jednu otočili tak, aby pořadí aromatického substituentu (Ph) a metylové skupiny bylo stejné, dostal by se atom vodíku do polohy směřující jinak než ve druhé molekule (dopředu). K popsání absolutní konfigurace na asymetrickém uhlíku zavedli Cahn, Ingold a Prelog v r. 1969 tzv. R/S systém⁽¹⁾. V první řadě je třeba určit posloupnost „priority“, „důležitosti“ substituentů, které se váží na asymetrický atom. Pořadí priority je dáno atomovými čísly prvků bezprostředně se vážících na asymetrický atom. (prvky s vyšším atomovým číslem mají vyšší prioritu). Jsou-li tato čísla stejná (např. pro atomy uhlíku je to 12), berou se v úvahu atomová čísla dalších navázaných atomů v daném substituentu. Způsob pohledu na molekulu je pak ze strany asymetrického atomu směrem k substituentu s nejnižší prioritou – obvykle vodíkovému atomu.

V dalším je třeba nalézt tentokrát nejdůležitější navázaný substituent – zde karboxyl a určit, kterým směrem je třeba otočit molekulu (kolem vazby mezi asymetrickým atomem a atomem vodíku) ve směru od tohoto substituentu ke druhému nejdůležitějšímu substituentu (Ph). Je-li to ve směru hodinových ručiček, tedy doprava, jedná se o R-enantiomer (R, rectus, na obrázku 2 umístěný vpravo), v opačném směru je to S-enantiomer (S, sinister, levý, na obrázku 2 vlevo). Tento způsob nahrazuje označení D či L, a je třeba říci, že pojmenování (R/S) nesouvisí s otáčením roviny polarizovaného světla. Tato vlastnost se uvádí ještě v závorce před názvem sloučeniny jako znaménko plus (pro pravotočivé látky) či minus (pro levotočivé). Proto např. u analgetika dexketoprofenu se jedná o S-enantiomer, který však stáčí rovinu polarizovaného světla doprava a jeho generický název proto začíná předponou dex-, znamenající rovněž pravý (z lat. dexter). Úplný název dexketoprofenu je tedy S(+)-ketoprofen.

Na příkladě ketoprofenu lze ukázat i další důsledek – zásadní rozdíl v intenzitě účinku R- a S- enantiomeru. Ačkoli jsou obě struktury z hlediska chemické povahy stejné, v organismu se projevují různě. Účinnou látkou je S-ketoprofen, zatímco R-ketoprofen sám o sobě je neúčinný⁽²⁾. Tento fakt lze snadno pochopit – ketoprofen se váže jako inhibitor na enzymy cyklooxygenázu 1 a cyklooxygenázu 2, tedy na proteiny s aktivním (vazebným) místem složeným z aminokyselinových zbytků, které zachovávají prostorové vlastnosti L-aminokyselin a ještě je obohacují vytvořením vazebného místa. Důsledkem je preference vazby pro jeden enantiomer, zde pro S-formu, která vede k bloádě syntézy prostaglandinů. R-enantiomer je jako takový neúčinný, nicméně je, přesněji řečeno, do určité míry pro-léčivem – v lidském organismu existují enzymy schopné zčásti (přibližně 10 %) konvertovat tento neúčinný R-enantiomer na účinný S-ketoprofen⁽³⁾.

Dexketoprofen patří v testech na experimentálních systémech i v klinických studiích k neúčinnějším NSAID^(4, 5, 6, 7, 8). Například, ve studiích srovnávajících dexketoprofen s racemickým ketoprofenem vykazoval dexketoprofen po p. o. podání vyšší účinek a především rychlejší nástup, srovnatelný s i. m. aplikací – maximální plazmatické koncentrace bylo dosaženo již po 15 minutách ve srovnání se 75 minutami u racemického ketoprofenu. V terapii akutního lumbaga byl dexketoprofen shledán účinnějším než tramadol, přičemž ve skupině s tramadolem byl shledán vyšší výskyt nežádoucích účinků⁽⁹⁾. K úspěchu dexketoprofenu, zejména k jeho rychlé absorpci, jistě přispívá i forma trometamolové (trishydroxymetyl-metylmonné) soli. Periferní i centrální účinek dexketoprofenu umožňuje použití dexketoprofenu i v terapii migrény⁽¹⁰⁾. Nežádoucí účinky dexketoprofenu, typické pro nesteroidní antirevmatika, však u tohoto enantiomeru zůstaly zachovány⁽⁴⁾. V ČR je registrován přípravek Dexoket (fy Berlin Chemie).

Dexketoprofen je příkladem situace, kdy druhý enantiomer, R(-)-ketoprofen, je neúčinný. Podobně je tomu i u dalšího velmi úspěšného enantioselektivního léčiva, S(+)-citalopramu (escitalopramu). Nástup účinku je zde rychlejší a výskyt nežádoucích účinků je nižší^(11, 12). Escitalopram je nejspecifičtější inhibitor serotoninových receptorů a je velmi úspěšný při terapii panické poruchy.

Dalším příkladem existence dvou rozdílně aktivních enantiomerů je inhibitor protonové pumpy omeprazol, který je klasicky používán v terapii jako racemát. Nověji se ukázalo, že jeho enantiomer S-omeprazol (esomeprazol) je podstatně účinnější, než R-enantiomer, který má u člověka pouze asi 10 % účinnosti esomeprazolu. Esomeprazol je zároveň příkladem problému s výběrem zvířecího modelu v experimentální farmakologii: R-enantiomer byl účinnější než S-enantiomer a racemát u potkana, a proto se firma rozhodla ve výzkumu a vývoji enantiomerů pokračovat. Kdyby byl zvolen pes, výzkum by byl zřejmě zastaven, protože u psa není rozdíl v aktivitě obou enantiomerů. Zato u člověka je situace zcela jiná – jak již bylo řečeno, účinným izomerem je S-omeprazol⁽¹²⁾. V ČR je již registrován jak escitalopram (Cipralex fy Lundbeck), tak esomeprazol (Nexium, AstraZeneca).

Poslední příklad uvádí situaci, kdy oba enantiomery mají zcela rozdílnou farmakodynamickou účinnost. Jedná

se o dextrometorfan a levometorfan (zmněné již v úvodu), které jsou zároveň jednou z nejdříve poznáných dvojic enantiomerů mezi léčivy⁽¹²⁾. Jedná se o pravotočivý a levotočivý enantiomer racemického racemetorfanu, sloučeniny odvozené od antitusika kodeinu a připravené synteticky již před padesáti lety. Racemetorfan, který nebyl snad nikdy používán jako léčivo, má (jako racemická směs obou enantiomerů) jak antitusický, tak analgetický účinek. Dextrometorfan (9S, 13S, 14S(+)-6,18-dideoxy-7,8-dihydro-3-O-methylmorfin, tedy pravotočivá látka se třemi asymetrickými centry, vesměs v konfiguraci S-), má zachován pouze účinek antitusický. Levometorfan (též nazývaný levorfanol a v zahraničí vyráběný pod jménem Levo-Dromoran) je silným opioidním analgetikem. Dextrometorfan nemá žádnou analgetickou účinnost a jeho antitusický účinek není rušen antagonistou opioidních receptorů naloxonem, který naproti tomu antagonizuje analgetické i antitusické účinky kodeinu. Dextrometorfan je v anglosaských zemích již více než čtyřicet let k dispozici v řadě volně prodejných přípravků proti kašli. Některé z nich jsou již registrovány i v ČR jako volně prodejná antitusika (např. Robitussin sir. fy Wyeth, Rhinotussal sir. fy Mack a další). Mechanismus antitusického účinku dextrometorfanu je nepochybně centrální, nebyl však dosud zcela objasněn.

Farmakokinetika jednotlivých enantiomerů může vykazovat významné odlišnosti jak v jejich biologické dostupnosti, vazebnosti na plazmatické proteiny, v rychlosti metabolických přeměn a v eliminaci z organismu. Proto je třeba při terapeutickém používání čistého enantiomeru brát na jeho farmakokinetické parametry zřetel. Např. u výše uvedeného

dexketoprofenu jeho rychlejší absorpce (ve srovnání s racemátem) přináší výhodu rychlejšího nástupu jeho analgetického účinku.

Vzhledem k tomu, že výhody používání enantiomerů jsou zřejmé – jedná se vždy o snížení dávky alespoň na polovinu oproti racemické směsi, o snížení metabolické zátěže organizmu druhým, zpravidla neúčinným enantiomerem, a o rychlejší nástup účinku, v řadě případů i o rozšíření indikací, bude trh s čistými enantiomery rozhodně růst. Ve Spojených státech již dosahuje v současnosti odhadem 30 % objemu tržeb z celkového množství prodáváných léčiv a v Evropě a tedy i u nás bude tento trend jistě pokračovat. Jedním z motivů zájmu farmaceutických firem o čisté enantiomery je zřejmě i snaha pokračovat v prodeji „úspěšných“ léčiv. Při volbě, zda použít čistý enantiomer či dřívější racemát bude ovšem třeba vždy kriticky zhodnotit poměr účinku a ceny. Řada nově vyvíjených léčiv je již od devadesátých let 20. století uváděna do terapie přímo ve formě účinných enantiomerů. Příkladem může být antidepresivum sertralin (Zoloft) nebo hypolipidemika ze skupiny statinů – simvastatin (Zocor) a atorvastatin (Sortis). Přípravu chirálních léčiv v průmyslovém měřítku umožňují nově vyvíjené postupy (asymetrická chirální syntéza, preparativní chirální chromatografie nebo z ekonomického hlediska výhodné biokatalytické metody s použitím enzymů). Je proto pravděpodobné, že se budeme setkávat v terapii s chirálními léčivy setkávat stále častěji.

Poděkování. Práce vznikla za podpory MŠMT (MSM 151100003)

Literatura

1. Waisser K. Struktura a nomenklatura organických sloučenin. Organická a bioorganická chemie pro Farmaceutickou fakultu UK. UK Praha 1996.
2. Hayball PJ, Kation RL, Bochner F. Enantioselective pharmacodynamics of the nonsteroidal antiinflammatory drug ketoprofen: in vitro inhibition of human platelet cyclooxygenase activity. *Chirality* 1992; 4: 484–487.
3. Gich I, Bayés M, Barbanoj MJ, Artigas R, Tost D, Mauleón D. Bioinversion of R(-)-ketoprofen after oral administration in healthy volunteers. *Clin. Drug Invest* 1996; 11: 347–353.
4. Doležal T. Dexketoprofen. *Remedia* 2002; 12: 356–357.
5. Cabré F, Fernández MF, Calvo L, Ferrer X, García ML, Mauleón D. Analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effects of S-(+)-ketoprofen in vivo. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 3S–10S.
6. López-Muñoz FJ, Ventura R, Díaz MI, Fernández-Guasti A, Cabré F, Mauleón D. Antinociceptive effects of S-(+)-ketoprofen and other analgesic drugs in a rat model of pain induced by uric acid. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 11S–21S.
7. Eguidazu I, Marengo JL, Pérez-Busquier M, Navarro FJ, Martínez Sanchez FG, Beltran J, Salvatierra D, Alonso A, Horas M, Muñoz G, Artigas R, Mauleón D. Dexketoprofen versus diclofenac. A randomized double-blind study in patients with osteoarthritis of the knee. *Br J Rheumatol* 1998; 37 (Suppl.): 156.

8. McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V, De Luca M, Casini A, Artigas R, Muñoz G., Mauleón D. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen and placebo in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 46S–54S.
9. Metscher B, Kubler U, Jahnel-Kracht H. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. *Fortschr der Med* 2001; 118: 147–151.
10. Jezdinský J. Dexketoprofen trometamol při léčbě akutního záchvatu migrény. *Klin farm farmacie* 2003; 17.
11. Švestka J. Escitalopram – selektivní stereoizomer citalopramu. *Psychiatrie* 2003; 1: 38–45.
12. Rouhi A.M. Chirality at work. *Chem. Engn. News* 2003; 5: 56–61.

*doc. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc.
Ústav farmakologie Lékařské fakulty
Univerzity Palackého Olomouc
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
e-mail: anzen@atunw.upol.cz*