

# Препарати з хіральним переключенням для лікування бронхіальної астми та алергій: реальні переваги чи маркетинговий обман

**Kathryn Blake<sup>1</sup>, PharmD, and Hengameh Raissy<sup>2</sup>, PharmD**

<sup>1</sup>Biomedical Research Department, Center for Clinical Pharmacogenomics and Translational Research, Nemours Children's Clinic, Jacksonville, Florida

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Health Sciences Center, School of Medicine, University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico

PEDIATRIC ALLERGY, IMMUNOLOGY, AND PULMONOLOGY, volume 26, Number 3, 2013

Енантіомери є одними із декількох можливих молекулярних конфігурацій, що присутні в препаратах, які мають принаймні 1 хіральний центр. Препарат, що містить два або більше енантіомери, називають рацемічною сумішшю. Енантіомери розробляються з рацемічних сумішей як самостійні препарати часто для розширення патентного захисту дуже популярних ліків. Однак терапевтичні переваги одноенантіомерних препаратів, що розроблені для інгаляційного використання, такі, як левалбутерол, арформотерол та левоцетиризин, незважаючи на їхній рацемат, розчаровують. Окрім того, одноенантіомерні препарати можуть коштувати в кілька разів дорожче, ніж рацемічні лікарські засоби. Нові одноенантіомерні препарати є стабільними (немає можливості повернення до рацемічного стану), мають менше побічних ефектів та більш передбачуваний фармакодинамічний або фармакокінетичний профіль, можуть мати терапевтичні переваги і, таким чином, бути більш ефективними при клінічному використанні.

Створення одноенантіомерних препаратів із уже синтезованих або навіть попередньо виведених на ринок рацематів називається хіральним переключенням [1, 2]. Енантіомери – це 2 стереоізомери, які є дзеркальними відображеннями (не поєднуються), що мають ідентичні фізичні і хімічні властивості за винятком властивостей у хіральному середовищі – поляризованому світлі та біологічних системах, наприклад при взаємодії із рецепторами і ферментами. Хіральний центр (найчастіше – асиметричний атом вуглецю) забезпечує різні просторові орієнтації енантіомерів, що, таким чином, часто приводить до відмінних фармакологічних ефектів. Номенклатура енантіомерів змінювалась протягом багатьох років і спочатку базувалась на напрямку обертання поляризованого світла та називалась (+) або «d» для правообертальних та (-) або «l» для лівообертальних, і хоча терміни «d» і «l» вважаються застарілими, вони все ще використовуються у назві препаратів (левалбутерол, левоцетиризин). Позначення «D» або «L» є більш специфічним для цукрів та амінокислот, а не для медикаментів [3]. Найбільш точна номенклатура цих сполук заснована на абсолютних просторових орієнтаціях груп навколо хіального центру із використанням R/S з напрямком обертання поляризованого світла, +/- . Таким чином, енантіомер може бути S(+), S(-), R(+) або R(-). Рацемати є еквімолярними сумішами енантіомерів. Еутомер і дистомер належать до терапевтично активних і менш активних енантіомерів відповідно.

Створення одноенантіомерного продукту потребує обґрунтування наукової та економічної доцільності. Наукове обґрунтування розробки еутомера із рацемату [4]

починається із підтвердження стереоселективності рецепторного розпізнавання і спирається на ефективність *in vivo*. Важливо відзначити, що еутомер не повинен рацемізуватись (взаємоперетворення між енантіомерами) в будь-який клінічно значущий період часу, не повинен мати фармакодинамічних або фармакокінетичних взаємодій з дистомером та будь-яких інших побічних ефектів порівняно із рацематом [4]. Окрім того, енантіомер повинен продемонструвати терапевтичну перевагу для пацієнта завдяки більш селективному профілю фармакодинаміки, кращому терапевтичному індексу, менш складному фармакокінетичному профілю, наприклад, завдяки більш прямому зв'язку між концентрацією і ефектом, та мати більш низький потенціал взаємодії з іншими препаратами [2].

Економічне обґрунтування створення одноенантіомерного препарату із рацемату найчастіше пов'язано із подовженням патентного захисту (додаткові 3 роки) для найбільш популярного препарату, для якого збігає термін винятковості на ринку. До 1990-х років майже 50% всіх ліків, що використовувались, були рацематами [5]. Тим не менш, зацікавленість Управління продовольства і медикаментів (FDA) в оцінюванні кожного енантіомера в рацематі стимулювало розроблення одноенантіомерних препаратів, і тепер вони складають близько 55% нових молекулярних субстанцій, затверджених FDA [6]. Монтелукаст – єдиний інгаляційний препарат, що будь-коли був у продажу, розроблений як енантіомер без стадії рацемату [7].

## Арформотерол

Формотерол має два хіральних центри і, таким чином, може існувати в 4 комбінаціях, але тільки (R;R)-, (S;S)-рацемат доступний як ринковий продукт. Як і альбутерол, він стереоселективний до  $\beta_2$ -рецепторів, (R;R)-енантіомер (арформотерол) має в 1000 разів більшу ефективність, ніж (S;S)-форма [22, 23]. Немає значимої інверсії серед 2 окремих енантіомерів з повернення до рацемату [24]. Арформотерол, (R;R)-енантіомер формотеролу, був схвалений FDA у 2006 році у вигляді розчину для інгаляцій для застосування у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Існують деякі фармакокінетичні дані для (R;R)- і (S;S)-енантіомерів, проте площа під кривою і період напіврозпаду після одноразового або 14-денного застосування подібні, що свідчить про відсутність накопичення (S;S)-енантіомера [25, 26]. Як і з левалбутеролом та альбутеролом, (R;R)-формотерол у порівнянні з рацематом у потенційному співвідношенні 2:1 впливає на ОФВ<sub>1</sub> і частоту серцевих скорочень [27]. У нещодавно проведеному дослідженні визначення безпеки його застосування у

дітей при застосуванні 3 доз 7,5 мг/доза арформотеролу протягом 1 год не виявлено клінічно значущих побічних ефектів [28]. Таким чином, наявні дані свідчать, що немає клінічно важливих фармакологічних або фармакокінетичних відмінностей між арформотеролом і рацематом, які могли б засвідчити переваги (R;R)-енантіомера. Як арформотерол, так і формотерол доступні як розчини для інгаляції та однаково коштують (\$ 500) на 30-денний курс ([www.goodrx.com/ accessed 7/29/2013](http://www.goodrx.com/ accessed 7/29/2013)).

### Левоцетиризин

Цетиризин існує у вигляді рацемічної суміші левоцетиризину [(R)-енантіомер] та декстроцетиризину [(S)-енантіомер]. І цетиризин, і левоцетиризин мають стереоселективність до H<sub>1</sub>-рецепторів при формуванні гістамін-індукованого пухиря та гострої реакції і обидва зменшували розмір пухирів і гостру реакцію, водночас дексоцетиризин не мав жодних ефектів при застосуванні у здорових добровольців [29]. Подібні ефекти були зазначені також і для гістамін-індукованих назальних реакцій [30]. Декстроцетиризин виявився в 10 разів менш активний, ніж левоцетиризин [31]. Застосування левоцетиризину у здорових добровольців не приводить до перетворення в рацемат, принаймні, протягом 24 год після введення одноразової дози [31, 32]. Не виявлено відмінностей у фармакокінетиці між цетиризином і левоцетиризином, обидва мають аналогічний об'єм розподілу, тому можна припустити подібний рівень проникнення через гематоенцефалічний бар'єр [32]. Левоцетиризин та цетиризин в основному виводяться з сечею (70–85% відновлення) без будь-якого значимого метаболізму в печінці [33]. Ниркова тубулярна секреція декстроцетиризину на 40% перевищує секрецію левоцетиризину, але ниркова тубулярна секреція становить менше 30% від загального ниркового кліренсу і, таким чином, не приводить до очікуваної взаємодії між енантіомерами [34]. Лише в обмеженій

кількості опублікованих клінічних досліджень проводили порівняння левоцетиризину з цетиризином, але в одному 12-тижневому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні у дітей з хронічним алергічним ринітом продемонстровано кращий контроль симптомів при лікуванні цетиризином, ніж при застосуванні левоцетиризину [35]. У відкритому дослідженні під час лікування хронічної кропив'янки у дорослих не виявлено ніякої різниці між цетиризином та левоцетиризином, окрім кращого контролю свербіжів при застосуванні цетиризину [36]. У 2 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях, проведених серед здорових осіб та пацієнтів з цілорічним алергічним ринітом, не було відзначено ніяких відмінностей у психомоторних реакціях між левоцетиризином та цетиризином [37, 38]. Левоцетиризин доступний як генерик та коштує від \$ 20 до \$ 50 на 30-денний курс в таблетках по 5 мг; Xyzal® – оригінальна версія левоцетиризину, коштує близько \$ 100, в той час як генеричний цетиризин – усього \$ 10 ([www.goodrx.com/ accessed 7/29/2013](http://www.goodrx.com/ accessed 7/29/2013)). Таким чином, існуючі клінічні дані у поєднанні з ціновим диференціалом свідчать про те, що немає ніяких підстав для призначення левоцетиризину замість цетиризину.

На сьогодні найчастіше існують лише незначні клінічні дані, опубліковані до виведення на ринок одноенантіомерного продукту, отриманого з наявного рацемату. Дослідження доказів щодо відносного впливу на терапевтичний рецептор (які часто публікують з даних початкових біохімічних досліджень) та фармакокінетичні дані можуть допомогти встановити, чи новий одноенантіомерний продукт зможе мати будь-які клінічні переваги. Фексофенадин є рацемічною сумішшю, але ще не виведений на фармацевтичний ринок як (R)-енантіомер. Таким чином, важливо використовувати наведені вище принципи при оцінюванні цього продукту та інших нових одноенантіомерних препаратів у порівнянні з їхніми рацематами.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Mansfield P, Henry D, Tonkin A. Single-enantiomer drugs: elegant science, disappointing effects. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:287-290.
- Hutt AJ, Valentova J. The chiral switch: the development of single enantiomer drugs from racemates. *Acta Facult Pharmed Comenianae* 2003; 50:7-23.
- McConathy J, Owens MJ. Stereochemistry in drug action. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2003; 5:70-73.
- Tillement JP, Testa B, Bree F. Compared pharmacological characteristics in humans of racemic cetirizine and levocetirizine, two histamine H<sub>1</sub>-receptor antagonists. *Biochem Pharmacol* 2003; 66:1123-1126.
- Walther W, Netscher T. Design and development of chiral reagents for the chromatographic e.e. determination of chiral alcohols. *Chirality* 1996; 8:397-401.
- Agranat I, Wainshtein SR, Zusman EZ. The predicated demise of racemic new molecular entities is an exaggeration. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11:972-973.
- Liu L, Cheng H, Zhao JJ, Rogers JD. Determination of montelukast (MK-0476) and its S-enantiomer in human plasma by stereoselective high-performance liquid chromatography with column-switching. *J Pharm Biomed Anal* 1997; 15:631-638.
- Brittain RT, Farmer JB, Marshall RJ. Some observations on the  $\alpha$ -adrenoceptor agonist properties of the isomers of salbutamol. *Br J Pharmacol* 1973; 48:144-147.
- Gumbhir-Shah K, Kellerman DJ, DeGraw S, Koch P, Jusko WJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics and safety of inhaled albuterol enantiomers in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1998; 38:1096-1106.
- Boulton DW, Fawcett JP. The pharmacokinetics of levosalbutamol: what are the clinical implications? *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:23-40.
- Lotvall J, Palmqvist M, Arvidsson P, Maloney A, Ventresca GP, Ward J. The therapeutic ratio of R-albuterol is comparable with that of RS-albuterol in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:726-731.
- Waldeck B. Enantiomers of bronchodilating beta<sub>2</sub>-adrenoceptor agonists: is there a cause for concern? *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:742-748.
- Raissy HH, Harkins M, Esparham A, Kelly HW. Comparison of the dose response to levalbuterol with and without pretreatment with S-albuterol after methacholine-induced bronchoconstriction. *Pharmacotherapy* 2007; 27:1231-1236.
- National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, publication no. 08-4051; 2007.
- From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2012, Global Initiative for Asthma (GINA). Available at [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- Carl JC, Myers TR, Kirchner HL, Kerckmar CM. Comparison of racemic albuterol and levalbuterol for treatment of acute asthma. *J Pediatr* 2003; 143:731-736.
- Hardasmalani MD, DeBari V, BithoneyWG, Gold N. Levalbuterol versus racemic albuterol in the treatment of acute exacerbation of asthma in children. *Pediatr Emerg Care* 2005; 21:415-419.
- Qureshi F, Zaritsky A, Welch C, Meadows T, Burke BL. Clinical efficacy of racemic albuterol versus levalbuterol for the treatment of acute pediatric asthma. *Ann Emerg Med* 2005; 46:29-36.
- Ralston ME, Euwema MS, Knecht KR, Ziolkowski TJ, Coakley TA, Cline SM. Comparison of levalbuterol and racemic albuterol combined with ipratropium bromide in acute pediatric asthma: a randomized controlled trial. *J Emerg Med* 2005; 29:29-35.
- Wilkinson M, Bulloch B, Garcia-Filion P, Keahey L. Efficacy of racemic albuterol versus levalbuterol used as a continuous nebulization for the treatment of acute asthma exac-

- erbatons: a randomized, double-blind, clinical trial. *J Asthma* 2011; 48: 188-193.
21. Andrews T, McGintee E, Mittal MK, et al. High-dose continuous nebulized levalbuterol for pediatric status asthmaticus: a randomized trial. *J Pediatr* 2009; 155:205-210.e1.
22. Trofast J, Osterberg K, Kallstrom BL, Waldeck B. Steric aspects of agonism and antagonism at beta-adrenoceptors: synthesis of and pharmacological experiments with the enantiomers of formoterol and their diastereomers. *Chirality* 1991; 3:443-450.
23. Schmidt D, Kallstrom BL, Waldeck B, Branscheid D, Magnussen H, Rabe KF. The effect of the enantiomers of formoterol on inherent and induced tone in guinea-pig trachea and human bronchus. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2000; 361: 405-409.
24. Akapo S, McCrea C, Gupta J, Roach M, Skinner W. Chiral HPLC analysis of formoterol stereoisomers and thermodynamic study of their interconversion in aqueous pharmaceutical formulations. *J Pharm Biomed Anal* 2009; 49:632-637.
25. Kharidia J, Fogarty CM, Laforce CF, et al. A pharmacokinetic/ pharmacodynamic study comparing arformoterol tartrate inhalation solution and racemic formoterol dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21:657-662.
26. Lecaillon JB, Kaiser G, Palmisano M, Morgan J, Della Cioppa G. Pharmacokinetics and tolerability of formoterol in healthy volunteers after a single high dose of Foradil dry powder inhalation via Aerolizer. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:131-138.
27. Lotvall J, Palmqvist M, Ankerst J, et al. The effect of formoterol over 24 h in patients with asthma: the role of enantiomers. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18:109-113.
28. Hinkle J, Hinson J, Kerwin E, et al. A cumulative dose, safety and tolerability study of arformoterol in pediatric subjects with stable asthma. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46:761-769.
29. Devalia JL, De Vos C, Hanotte F, Baltes E. A randomized, double-blind, crossover comparison among cetirizine, levocetirizine, and ucb 28557 on histamine-induced cutaneous responses in healthy adult volunteers. *Allergy* 2001; 56:50-57.
30. Wang DY, Hanotte F, De Vos C, Clement P. Effect of cetirizine, levocetirizine, and dextrocetirizine on histamine-induced nasal response in healthy adult volunteers. *Allergy* 2001; 56:339-343.
31. Benedetti MS, Plisnier M, Kaise J, et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of [<sup>14</sup>C]levocetirizine, the R enantiomer of cetirizine, in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57:571-582.
32. Baltes E, Coupeuz R, Giezek H, Voss G, Meyerhoff C, Strolin Benedetti M. Absorption and disposition of levocetirizine, the eutomer of cetirizine, administered alone or as cetirizine to healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 2001; 15:269-277. CHIRAL SWITCH 159
33. Chen C. Physicochemical, pharmacological and pharmacokinetic properties of the zwitterionic antihistamines cetirizine and levocetirizine. *Curr Med Chem* 2008; 15:2173-2191.
34. Strolin Benedetti M, Whomsley R, Mathy FX, Jacques P, Espie P, Canning M. Stereoselective renal tubular secretion of levocetirizine and dextrocetirizine, the two enantiomers of the H1- antihistamine cetirizine. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22:19-23.
35. Lee CF, Sun HL, Lu KH, Ku MS, Lue KH. The comparison of cetirizine, levocetirizine and placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20:493-499.
36. Garg G, Thami GP. Comparative efficacy of cetirizine and levocetirizine in chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat* 2007; 18:23-24.
37. Hindmarch I, Johnson S, Meadows R, Kirkpatrick T, Shamsi Z. The acute and sub-chronic effects of levocetirizine, cetirizine, loratadine, promethazine and placebo on cognitive function, psychomotor performance, and weal and flare. *Curr Med Res Opin* 2001; 17:241-255.
38. Tzanetos DB, Fahrenholz JM, Scott T, Buchholz K. Comparison of the sedating effects of levocetirizine and cetirizine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107:517-522.