

5. Kari Raaska Pharmacokinetic interactions of clozapine in hospitalized patients // Academic dissertation.- Helsinki.-2003
6. Meltzer H., Okayli G. Reducing of suicidality during treatment of neuroleptic resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment // American journal of psychiatry.- 1995.- p. 152-192
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства.- Новая волна.- Москва.- 2002.- Том I.- с. 71
8. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология.- Том I.- 596 с.
9. Харкевич Д.А. Фармакология.- ГЭОТАР-Медиа.- Москва.- 736 с.

## STEREOIZOMERIA ȘI ACȚIUNEA FARMACOLOGICĂ A PREPARATELOR MEDICAMENTOASE

**Constantin Cheptănaru<sup>1</sup>, Mihai Ciorici<sup>2</sup>, Tamara Cotelea<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Catedra Chimie generală USMF „N. Testemițanu”

<sup>2</sup>Catedra Chimie farmaceutică și toxicologică USMF „N. Testemițanu”

### Summary

#### *Stereoisomerism and pharmaceutical action of medicinal substances*

Due to the fact that the human body consists of many chiral compounds as: enzymes, receptors, ionic canals, the effect of many enantiomers, various pharmacokinetic and pharmacodynamic features can take place which were demonstrated in various clinical studies. Only one of the molecular stereoisomers of the preparation can interact with the protein's receptor, while the other one can have a smaller activity due to the nonformation of complete chemical links with the receptor, in this case we speak about stereoselectivity. When we use a preparation as racemate, that means we use a mixture so we will obtain another effect than the expected one. Contemporary methods permit to obtain medicinal substances of a pure form (of one enantiomer only) and the selection of the best pharmacological action and side effects with minimum toxicity at the same time. The expression of pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of different isomers leads to the improvement of the existing medicinal substances.

### Rezumat

Deoarece organismul uman este constituit dintr-o mulțime de compuși chirali cum ar fi: enzime, receptori, canale ionice efectul diferitor enantiomeri poate avea diferite proprietăți farmacocinetice și farmacodinamice demonstrate în diferite studii clinice. Doar unul din stereoizomerii moleculei preparatului poate interacționa cu receptorul proteinei, în timp ce alt izomer poate avea o activitate mai mică din cauza neformării legăturilor chimice complete cu receptorul, în acest caz se vorbește despre stereoselectivitate. Dacă vom folosi un preparat în forma de racemat, înseamnă că folosim un amestec, deci vom obține un alt efect decât cel așteptat. Metodele moderne permit de a obține sub formă pură (a unui singur enantiomer) substanțele medicamentoase, și alegerea celei cu cea mai bună acțiune farmacologică, și totodată cu reacții adverse și toxicitate minimă. Exprimarea proprietăților farmacodinamice, farmacocinetice a diferitor izomeri duce la perfecționarea substanțelor medicamentoase deja existente.

### Actualitatea temei

La momentul actual se cunosc aproximativ 20 mln de compuși chimici precum și o mulțime de izomeri ai lor. Food and Drug Administration din Statele Unite ale Americii a stabilit în 1992 că numai enantiomerii activi terapeutic să fie comercializați și că fiecare enantiomer al substanței medicamentoase chirale să fie testat farmacologic separat. Pentru comercializarea de substanțe chirale ca racemați este necesară o cerere riguros justificată.

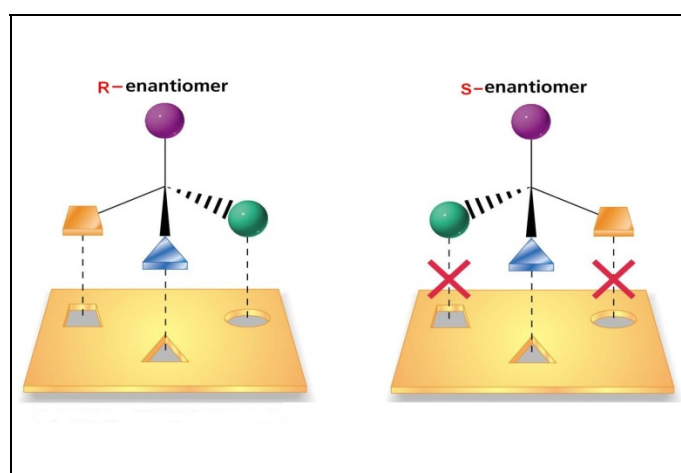
## Obiectivele lucrării

În legătură cu tendința companiilor farmaceutice de a crea medicamente noi dar și prin valorificarea celor deja existente considerăm necesară atragerea atenției asupra importanței cunoașterii structurii moleculelor și a activității farmacologice a diferitor enantiomeri ai substanțelor medicamentoase.

## Materiale și metode de studiu

Izomeri sunt compuși chimici care au aceeași formulă chimică dar se deosebesc după poziționarea spațială ale atomilor. Deosebim două grupe principale de izomeri: izomeri constitutionali și stereoizomeri. Partea de mister a compoziției lor chimice este activitatea lor biologică adică capacitatea de a participa în reacțiile biochimice din organism, și influența lor asupra funcțiilor fiziologice. O grupă importantă a compușilor biologic activi este reprezentată de substanțele medicamentoase și medicamente.

Stereochimia se ocupă cu aranjarea în spațiu a atomilor componenți ai unei molecule și cu studiul proprietăților fizice și chimice care decurg din această aranjare în spațiu. Stereochimia este deci o parte integrantă a teoriei structurii chimice; stereoizomeri sunt substanțele care au aceeași compoziție moleculară și ordine de legare între atomi dar o diferită dispunere spațială a atomilor; astfel, simpla cunoaștere a modului de legare a atomilor între ei fără cunoașterea amplasării spațiale a atomilor în moleculă este astăzi de neconceput.

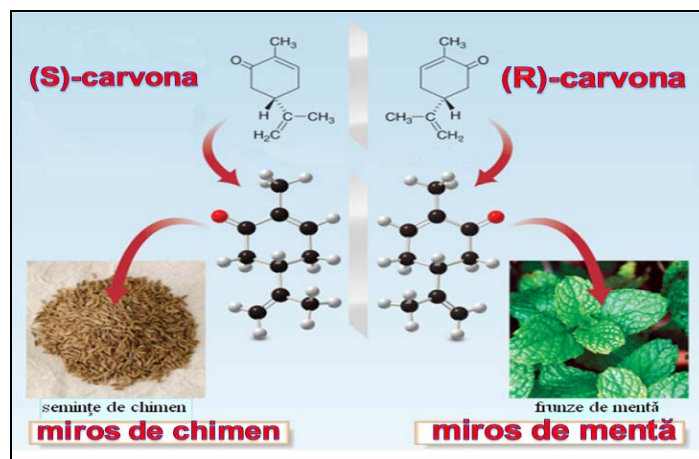


*Fig.1 Interacțiunea enantiomerilor cu receptorii*

În natură moleculele se găsesc fie sub forma unui singur enantiomer, ca cele de proteine, hidrați de carbon și ADN, fie sub forma a doi enantiomeri, ca mentolul, limonenul, carvona, etc. Interacția cu organismul uman a enantiomerilor este diferită. Nu este surprinzător faptul că cei doi enantiomeri ai unui medicament au efecte foarte diferite asupra organismului. Majoritatea moleculelor naturale chirale folosite ca medicamente se găsesc în natură sub forma unui singur enantiomer. Moleculele de sinteză, chirale, folosite ca medicamente se comercializează ca amestecuri racemice.

În aspect farmacocinetic stereoizomerii compușilor chimici se pot deosebi după: absorbție, distribuție, excreție, metabolizare, iar în aspect farmacodinamic aceștia pot manifesta acțiune farmacologică diferită, acțiune antagonistă, pot să nu manifeste acțiune farmacologică sau pot fi toxici.

Ca exemple pentru demonstrarea stereoselectivității receptorilor este folosit unul din cei mai sensibili receptori ai organismului uman și anume—receptorii simțului olfactiv: Exemplu 1: R-limonenul este prezent în fructele de portocal și oferă mirosul caracteristic de portocale, pe când L-limonenul posedă miros de lămâie și oferă mirosul specific acestor fructe. Un alt exemplu de stereoselectivitate a enantiomerilor poate fi observat în gustul a doi compuși: R-carvona posedă gust a uleiului de mentă, pe când S-carvona posedă gust de coriandru.



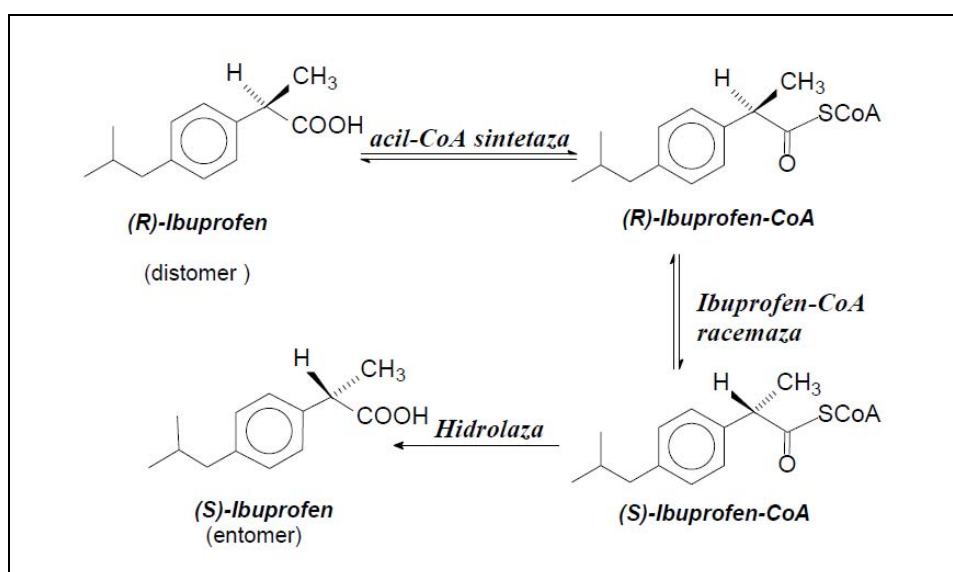
**Fig.2 Deosebiri între substanțe enantiomere**

Un alt exemplu este : losartan (inhibitor al angiotensinei II), doar R-enantiomerul posedă acțiune farmacologică. În cazul citalopramului (acțiune antidepresantă): S-citalopram inhibă transportorul serotoninei și este de 40 de ori mai activ decât R-citalopram.

Deosebirile în timpul absorbției se observă în cazul metotrexatului: D-metotexat și L-metotexat se absorb în cantități mici din intestin dar L-metotexatul este transportat activ prin pereții intestinului pe când D-metotexat nu este transportat. In acest fel L-metotexat este absorbit mai bine decât D-metotexat. În cazul adrenalinei: R-(-)-adrenalina posedă o absorbție mai mare ca S-(+)-adrenalina și totodată este de 11-20 de ori mai activă.

În timpul distribuției în organism fomarea complexului D-propanololului cu albumina plasmatică are loc mai intens decât în cazul L-propanololului. S-warfarina se leagă cu albuminele mai intens dar legătura cu proteinele este mai stabilă în cazul R-warfarinei. Aceasta condiționează diferite viteze de distribuție și clearance pentru diferiți enantiomeri.

Ca exemplu de substanțe ce posedă activitate farmacologică poate servi warfarina. Formele farmaceutice ale warfarinei constau din prezenta a S- și R- enantiomerilor în raport 50/50, dar S- forma este de 4 ori mai activă decât R-Warfarina, și totodată posedă o toleranță mai bună. Alt exemplu poate servi ibuprofenul. Forma S- a ibuprofenului posedă proprietăți analgezice și antiinflamatoare mai mari ca R-izomerul. Dar în organismul uman R-izomerul este modificat în S- forma.



**Fig.3 Metabolizarea (R)-ibuprofenului**

Acțiune antagonistă a stereoizomerilor posedă labetololul. S,R-labetolol manifestă proprietăți de blocant puternic al receptorilor  $\alpha$ -adrenergici, pe când R,R-labetolol blochează receptorii  $\beta$ - adrenergici, iar S,S- și R,S- izomerii sunt inactivi, iar forma R,R-labetolol posedă acțiune hepatotoxică. Un alt exemplu este propranololul: forma S-propranolol are acțiune antihipertensivă pe când R-propranolol posedă acțiune contraceptivă. Alte substanțe pot manifesta acțiuni grave cum este în cazul etambutolului: S,S-etambutol posedă acțiune tuberculostatică iar R,R-etambutol provoacă orbirea.

Metabolizarea stereoizomerilor cu participarea diverselor izoenzime ale citocromului P 450 se întâlnește în cazul warfarinei: S-warfarina în organismul uman este metabolizată de către izoenzima CYP2C9, iar R-warfarina de către CYP 1A2, CYP3A4.

Argumente ale necesității cunoașterii profunde a acțiunii substanțelor medicamentoase mai ales a celor „noi” (originale) este cazul talidomidei care era utilizată în anii 60 ca hipnotic (împotriva insomniei). Prescrisă multor femei gravide, talidomida a provocat nou-născuților focomelii (malformații ale membrilor, mâinile și picioarele fiind legate direct de trunchi). Astfel S-talidomida are acțiune teratogenă pe când R-talidomida posedă proprietăți hipnotice și sedative.



**Fig.4 Copii cu focomelii ale membrilor**

Prin nomenclatura medicamentelor se poate de înțeles care sunt medicamentele existente sub forma unui singur enantiomer: dexametazon, dexamfetamin, dextrometorfan (substanțe dextrogire) sau levamisol, levonorgestrel, levodopa s.a.

Producția de medicamente enantio-pure a crescut continuu ajungând la vânzări de peste 100 mlrd de dolari SUA în cursul anului 2000. Multe medicamente se mai comercializează ca amestecuri racemice și în continuare.

### **Concluzii**

Exprimarea proprietăților farmacodinamice, farmacocinetice a diferitor izomeri duce la perfecționarea substanțelor medicamentoase deja existente. Pe piața europeană a medicamentelor numai 15% dintre substanțele active sunt prezente sub forma de un singur enantiomer, restul (85%) reprezintă amestec de izomeri. Totodată metodele moderne permit de a obține sub formă pură (a unui singur enantiomer) substanțele medicamentoase, și alegerea celei cu cea mai bună acțiune farmacologică, și totodată cu reacții adverse și toxicitate minimă.

## Bibliografie

1. Andrew J. Hutt Stereochemistry and biological activity.-Departement of Pharmacy.- King's College.- London.-2003
2. Andrew J. Hutt, Valentava J. The chiral switch: the development of single enantiomer drugs from racemates.- Department of Pharmacy.- King's College.-London, Department of Chemical Theory of Drugs.- Faculty of Pharmacy.- Comenius University.-Bratislava.-2003
3. Chandra Sahajwalla Regulatory considerations in drug development of stereoisomers.-Food and Drug Administration.- Rockville.-Marylan.-USA.-2004
4. Chimie.- Revista trimestrială pentru elevi.- Nr.2, martie.- București.-2003
5. Jonathan McConathy, Michael J. Owens Stereochemistry in drug action.- Department of Psychiatry and Behavior Science.- Emory University School of Medicine.- Atlanta.-2003
6. Philip W. Salbutamol enantiomers: early clinical evidence in humans.- Division of Respiratory Medicine.-London.-2008
7. В.В. Алексеев Оптическая изомерия и фармацевтическая активность лекарственных препаратов.- Химия.- Сорский образовательный журнал.-№ 1.-1998

## DETERMINAREA SPECTROFOTOMETRICĂ A COEFICIENTULUI DE DISTRIBUȚIE AL NITRATULUI DE PROPICONAZOL ÎN SISTEMUL BINAR OCTANOL – APĂ LA VALORI DIFERITE ALE pH-ului FAZEI APOASE

Ghenadie Nisteanu<sup>1</sup>, Petru Grosu<sup>2</sup>

1. Catedra Tehnologia medicamentelor,
2. Catedra Chimie farmaceutică și toxicologică

### Abstract

#### *The spectrophotometric determination of distribution coefficient of propiconazole nitrate in the binary system octanol-water at different pH values of aqueous phase*

In this paper is proposed and tested an UV spectrophotometric method for determination of constant distribution of propiconazole nitrate between an aqueous buffer phase with different pH value and a lipid phase(octanol). In the case of propiconazole nitrate incorporation in simple or multiple pharmaceutical emulsions systems is needed to know the octanol/water partition coefficient of this substance because their liberation from this system is a result of the partitioning phenomena between aqueous and lipid phase. This method can be applied also for other active substances incorporated in various immiscible binary systems.

### Rezumat

În această lucrare se propune și se testează o metodă spectrofotometrică în UV în vederea determinării coeficientului de partiție a nitratului de propiconazol între o fază apoasă tamponată la valori diferite de pH și o fază lipidică (octanol). Cunoașterea coeficientului de partiție al nitratului de propiconazol în sistemul binar menționat este necesară în cazul încorporării acestuia în sisteme farmaceutice emulsionate (simple sau multiple) pentru că cedarea sa se realizează în urma fenomenelor de partiție între faza apoasă și cea lipidică. Metoda prezentată în lucrare se poate aplica și pentru alte substanțe active încorporate în diverse sisteme binare nemiscibile.

### Actualitatea temei

Din punct de vedere chimic, nitratul de propiconazol este (4-propil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-metil)-2-(2,4-diclorfenil)-1,3-dioxolan nitrato). Se prezintă ca o pulbere cristalină albă sau albă cu nuanță gălbuie fără miros; este ușor solubil în dimetilsulfoxid, ușor solubil în acid nitric diluat, solubil în alcool etilic, foarte puțin solubil în apă și cloroform, practic insolubil în hexan, ciclohexan și tetraclorură de carbon [2]. Cunoașterea coeficientului de distribuție al nitratului de