



Методологические особенности создания лекарственных препаратов на основе стереоизомеров

А.А. Спасов

Санкт-Петербург

Стереохимия

- Отрасль химии, исследующая пространственное строение молекул и его влияние на физические и химические свойства веществ

Фундаментальные открытия в области стереохимии

- Открытие оптической активности (Ж. Био, 1815)
- Первое разделение стереоизомеров (Л. Пастер, 1848)
- Теория тетраэдрического строения атома углерода (Я. Вант-Гофф, Ж. Ле Бель, 1874)
- Первый асимметрический синтез (В. Марквальд, 1904)
- Исследование стереохимии реакций (Э. Хьюз, К. Ингольд, В. Прелог, 1930-1950-е годы)
- Ведение понятия хиральности; создание R-S-номенклатуры (Р. Кан, К. Ингольд, В. Прелог, 1966)
- Развитие конформационного анализа (О. Хассель, Д. Бартон, Нобелевская премия 1969)
- Разработка методов стереоселективного синтеза (В. Прелог, Дж. Корнфорт, Нобелевская премия 1975)
- Создание хиральных катализаторов (У. Ноулес, Б. Шарплесс, Р. Нойори, Нобелевская премия 2001)

Методы разделения стереоизомеров

- Отбор кристаллов
- Самопроизвольная кристаллизация
- Использование оптически активных растворителей
- Разделение через диастереомеры
- Адсорбционное (хроматографическое) разделение
- Биохимическое разделение (включая биотехнологическое)
- Асимметрический синтез

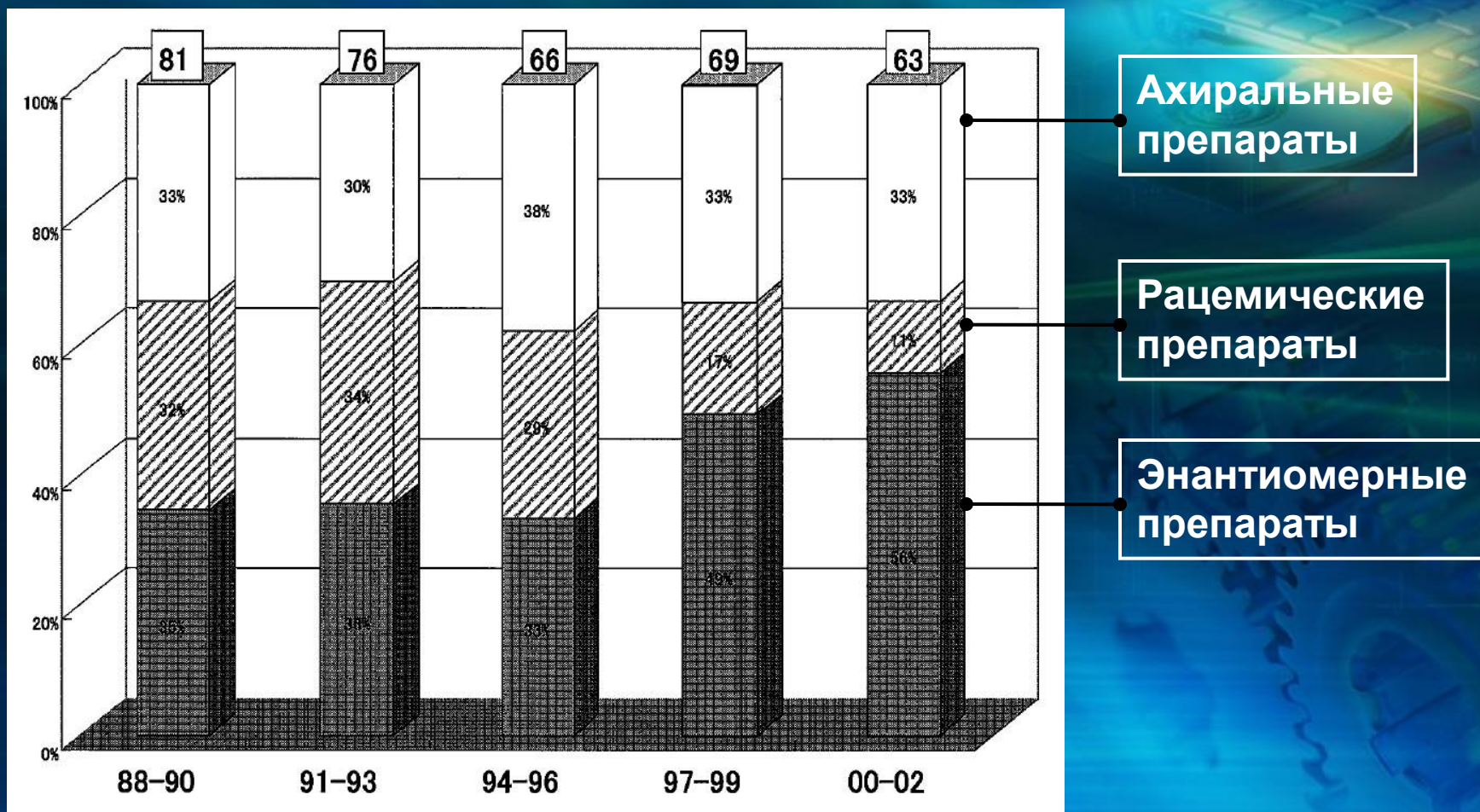
Термины стереофармакологии

- **Хиральность** - свойство объекта (молекулы) быть несовместимым со своим отображением в идеально плоском зеркале
- **Стереоизомерия** (стереохимическая, пространственная изомерия) – возникает в результате различий в стереохимической конфигурации молекул; соответствующие изомеры называются **стереоизомерами**
- **Энантиомер** - зеркальный стереоизомер; элементом хиральности в этом случае является центр (как правило, асимметрический атом углерода)
 - **Эвтомер** – биоактивный энантиомер или энантиомер с повышенной фармакологической активностью
 - **Дистомер** – неактивный энантиомер
- **Рацемат** – эквимольная смесь двух энантиомеров
- **Энантиоселективность** – процесс, при котором один энантиомер экспрессируется исключительно или преимущественно через другой
- **Диастереоизомеры** – стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга
- **Хиральная инверсия** – явление, когда некоторые энантиомеры могут переходить из одной энантиомерной конфигурации в другую

Классификация лекарственных средств с позиций стереохимии

- **Ахиральные лекарственные средства:**
 - не содержат асимметрических атомов углерода.
- **Рацемические лекарственные препараты:**
 - с одним основным биоактивным энантиомером (эвтомер), остальные неактивны (дистомеры);
 - с одинаковыми по биоактивности энантиомерами;
 - с хиральной инверсией.
- **Стереоселективные (хиральные) лекарственные средства:**
 - природного происхождения (аналоги нейротрансмиттеров, эндогенных гормонов, ферментов и т. д.);
 - синтетические вещества, полученные методами хирального разделения и асимметрического синтеза.

Динамика регистрации стереоселективных средств



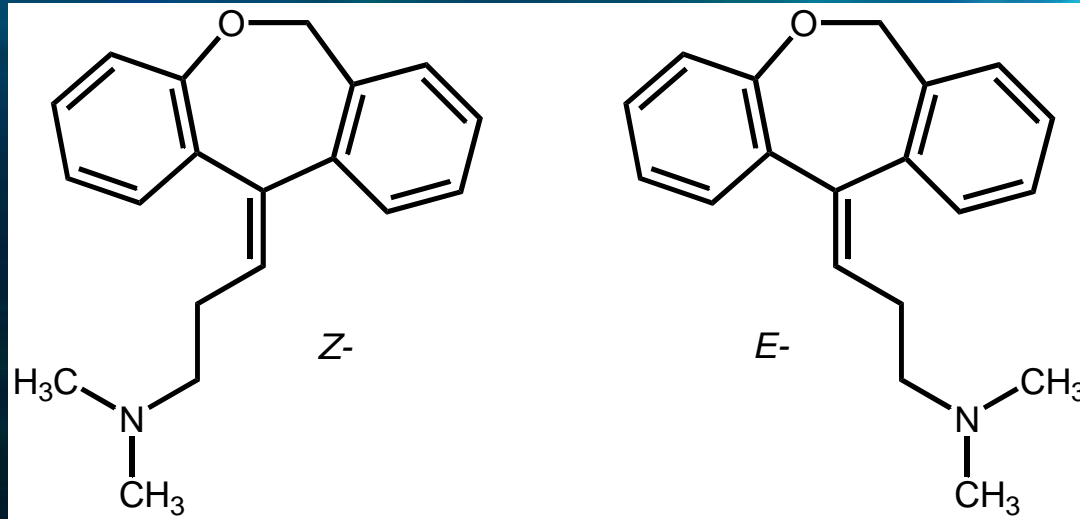
Япония, 1988 – 2002 гг.; J. Health Sci., 2008, 54(1), 23-29.

Типы стереоизомерии

- Геометрическая (цис-транс)
- Конформационная
- Центральная (оптическая)
- Аксиальная
- Планарная
- Спиральная
- Топологическая

Стереои́зомерия лекарственных средств

Геометрическая (цис-транс)



Z-Доксепин - эвтомер

E-Доксепин - эвтомер

Конформационная



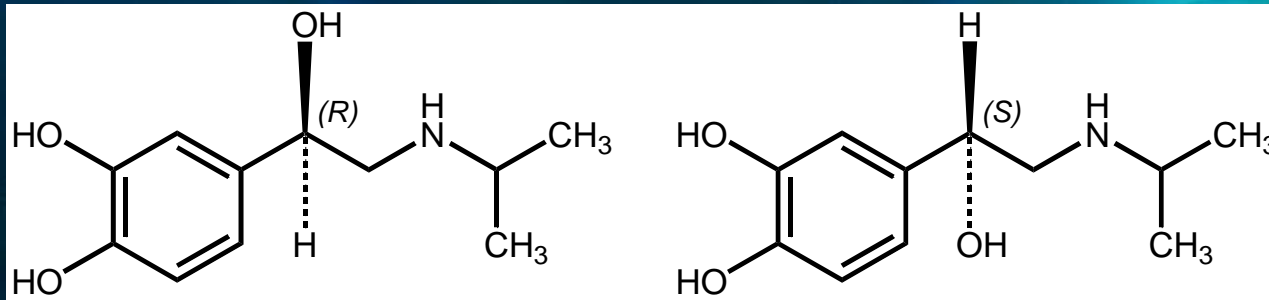
**Тип андростана
(Стеро́лы)**

**Тип тестана
(Желчные кислоты)**

Стероиды

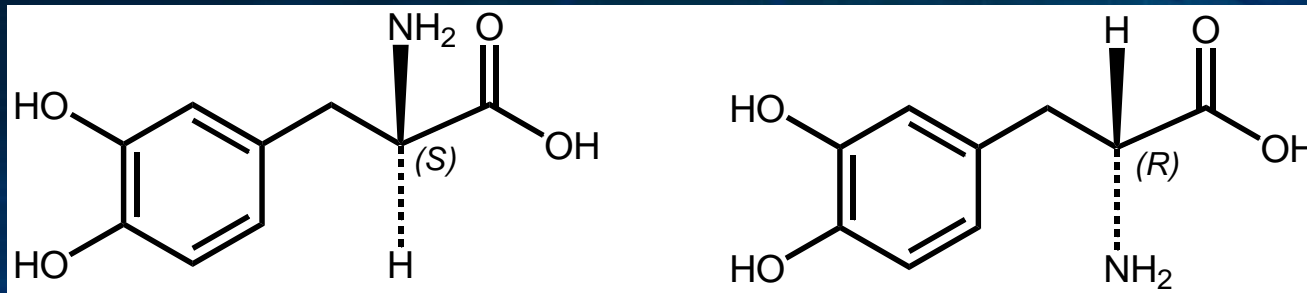
Стереоизомерия лекарственных средств

Оптическая Энантиомеры



(R(D))-Изадрин Эвтомер
Активнее в 1600 раз

(S(L))-Изадрин Дистомер

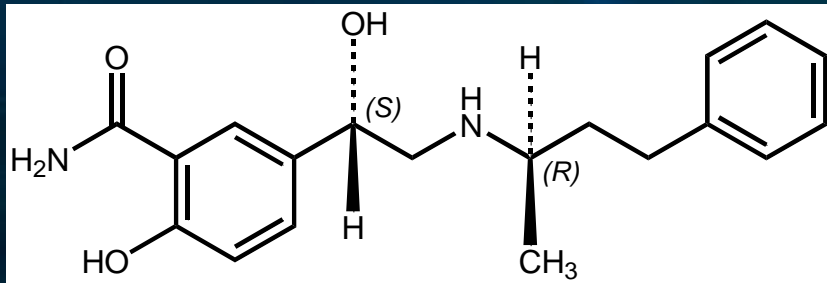


S(L)-ДОФА (Леводопа) - активен

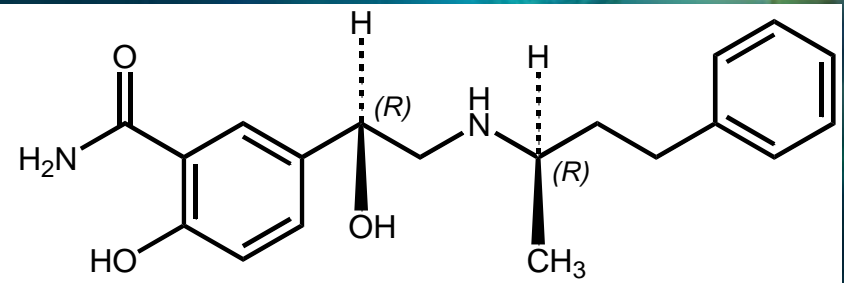
R(D)-ДОФА - токсичен

Стереизомерия лекарственных средств

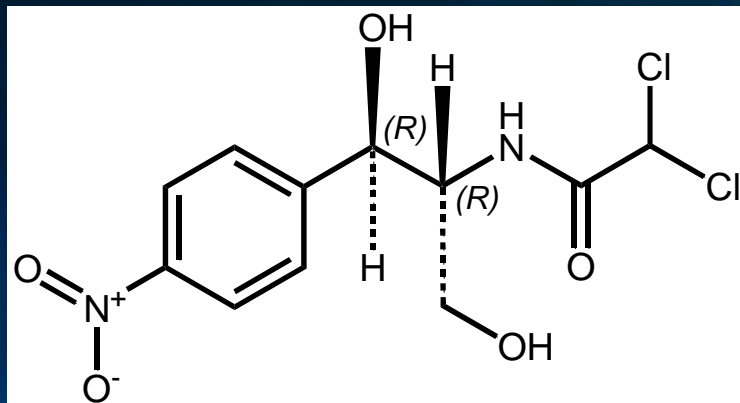
Оптическая Диастереомеры



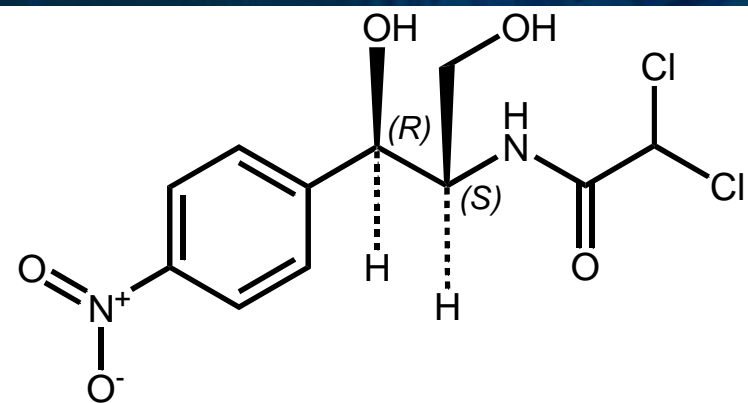
S,R-Лабеталол



R,R-Лабеталол (Дилевалол)



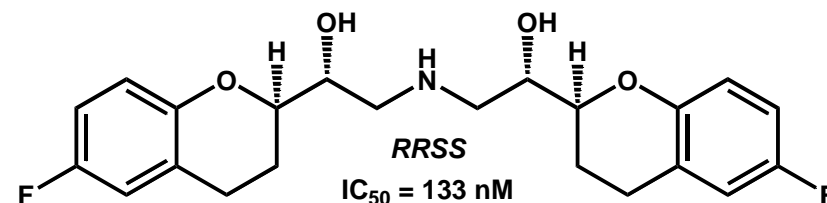
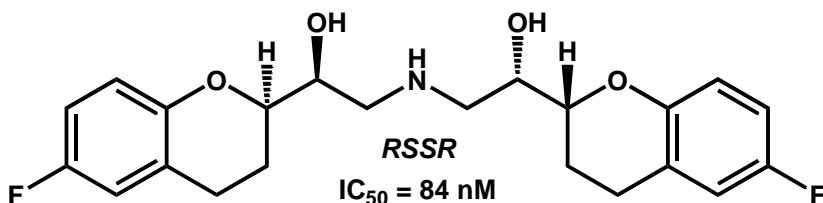
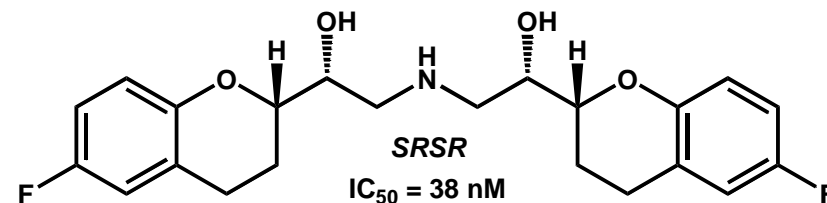
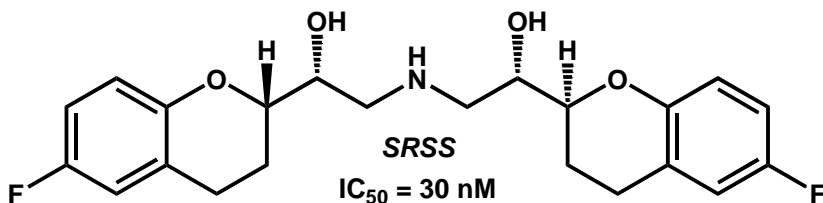
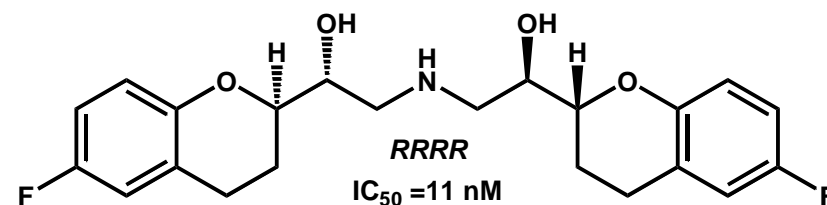
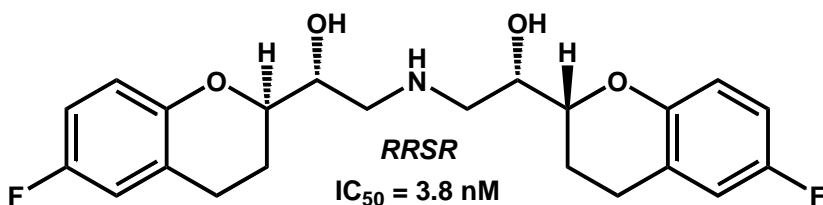
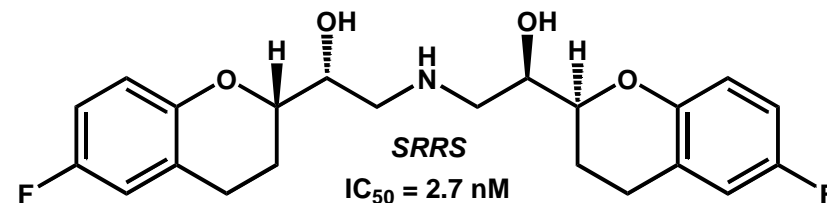
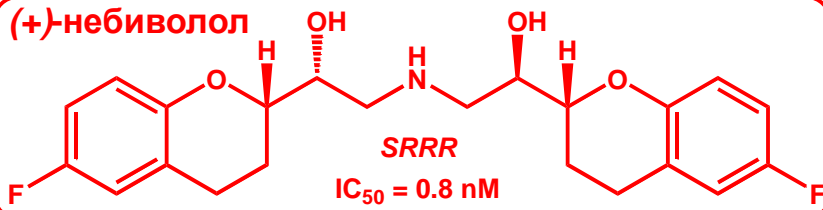
R,R-Левомецетин - активен



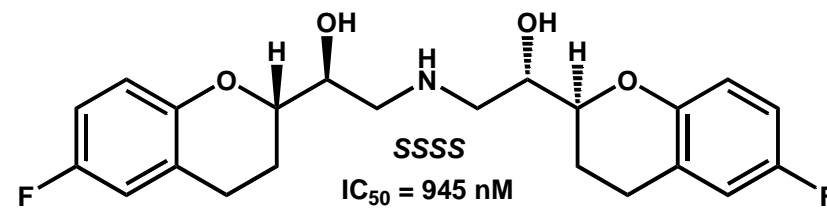
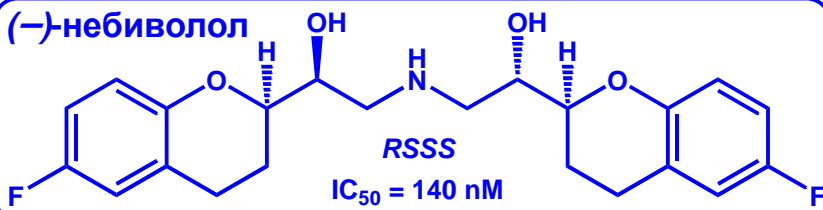
R,S-Левомецетин - неактивен

Стереоизомеры небиволола

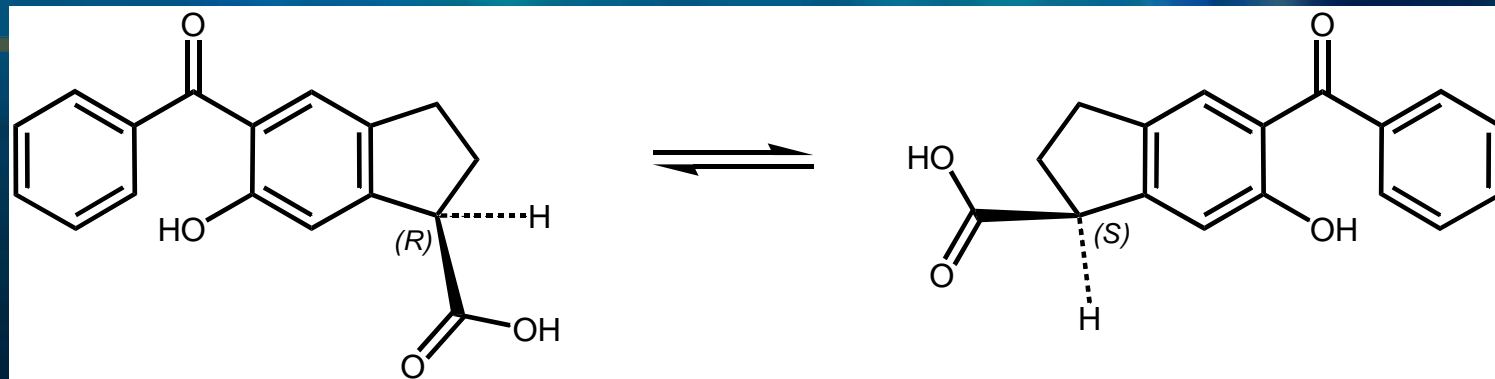
(+)-небиволол



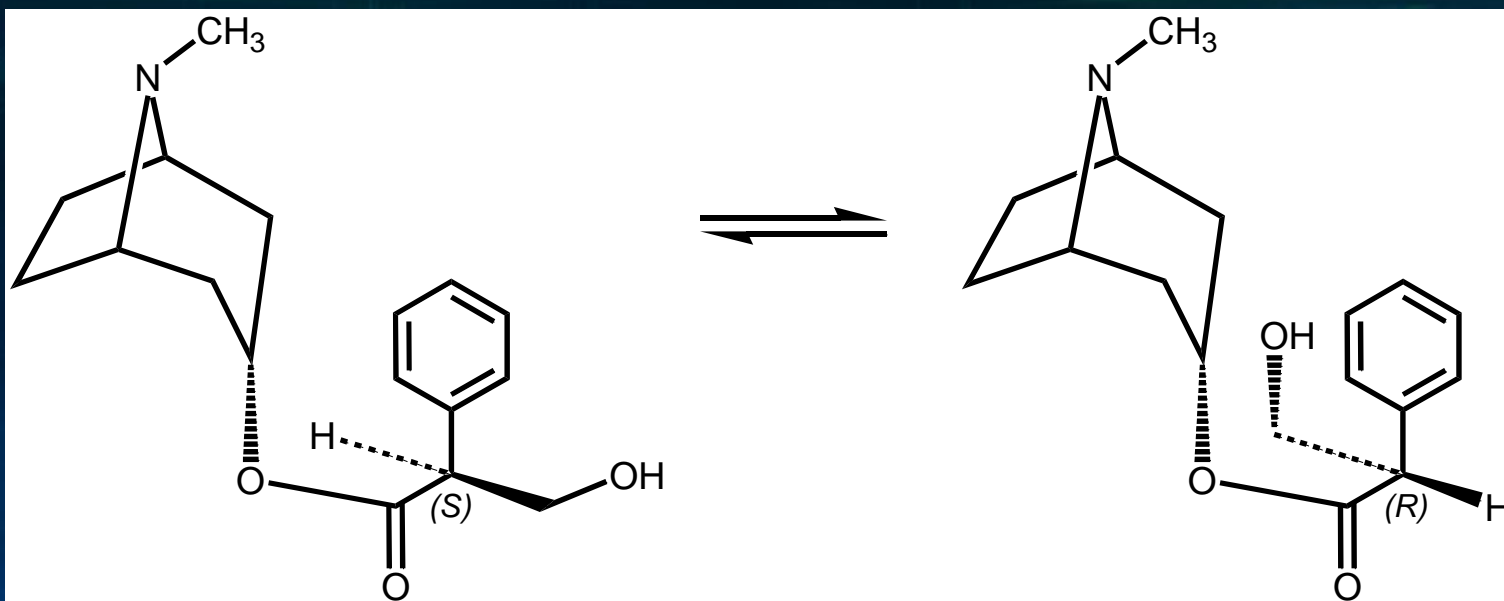
(-)-небиволол



Хиральная инверсия



Оксинданак

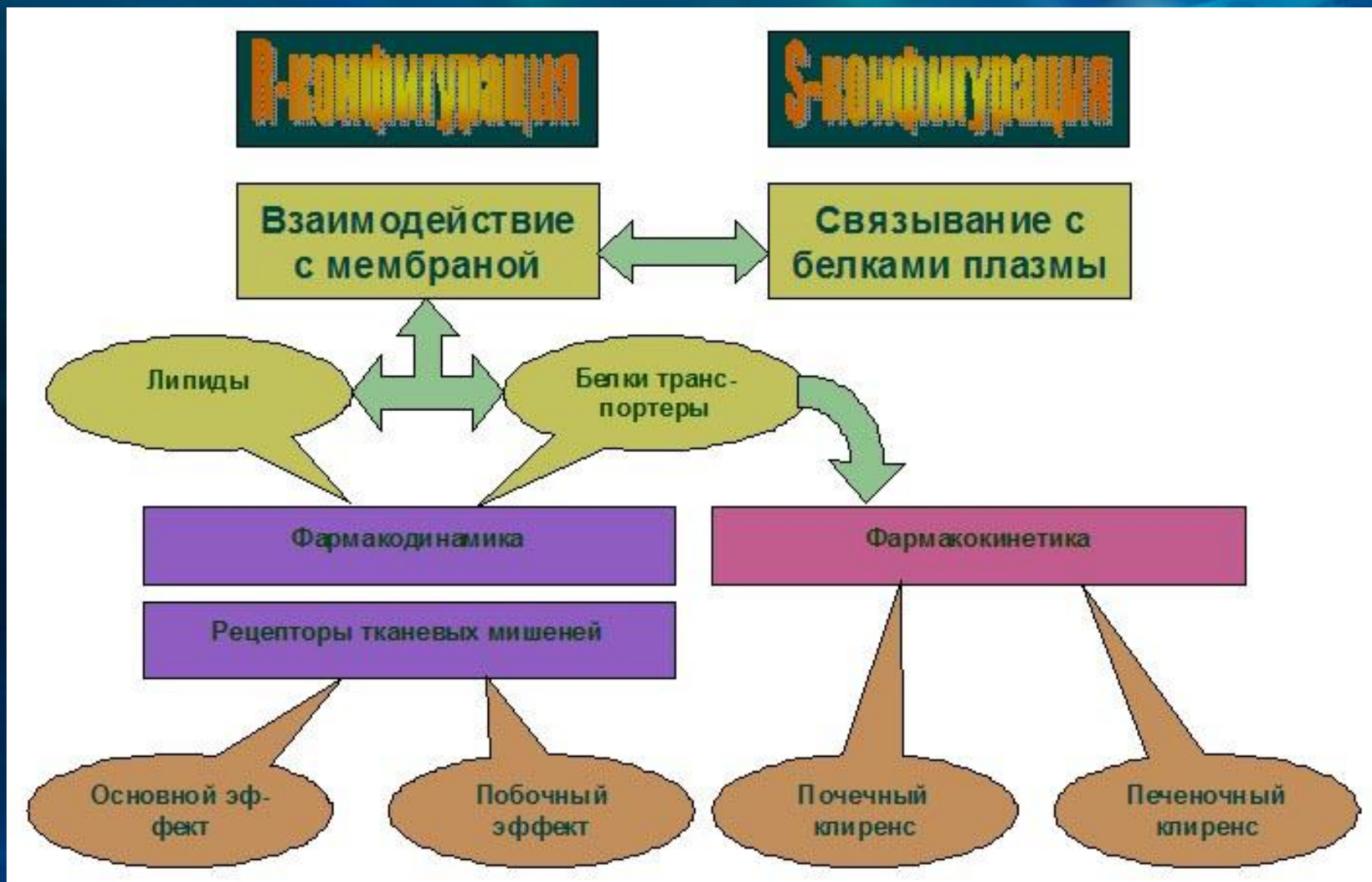


L-(-)-Гиосциамин

Атропин

D-(+)-Гиосциамин

Возможные причины стереофармакологических различий биологически активных веществ



Основные задачи, решаемые при создании стереоселективных средств

- Повышение эффективности
- Снижение токсичности
- «Обновление» патента

Международные нормативы



May 2000
CPMP/ICH/367/96

ICH Topic Q 6 A
Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances

Step 5

NOTE FOR GUIDANCE SPECIFICATIONS: TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR NEW DRUG SUBSTANCES AND NEW DRUG PRODUCTS: CHEMICAL SUBSTANCES
(CPMP/ICH/367/96)

TRANSMISSION TO CPMP	September 1997
TRANSMISSION TO INTERESTED PARTIES	September 1997
DEADLINE FOR COMMENTS	March 1998
FINAL APPROVAL BY CPMP	November 1999
DATE FOR COMING INTO OPERATION	May 2000

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 85 75 Fax (44-20) 75 23 70 40
E-mail: mail@emea.eu.int <http://www.emea.eu.int>

©EMEA 2006 Reproduction and/or distribution of this document is authorised for non commercial purposes only provided the EMEA is acknowledged

Нормативы Европейского сообщества

3CC29a ■

INVESTIGATION OF CHIRAL ACTIVE SUBSTANCES

Guideline Title	Investigation of Chiral Active Substances
Legislative basis	Directive 75/318/EEC as amended
Date of first adoption	October 1993
Date of entry into force	April 1994
Status	Last revised 1993
Previous titles/other references	<i>Clinical Investigation of Chiral Active Substances/ III/3501/91</i>
Additional Notes	This note for guidance considers active substances with one or more stereogenic centres which display chirality but not constitutional isomerism or cis/trans isomerism. It should be read in conjunction with Directive 65/65/EEC as amended and Directive 75/318/EEC as amended. Its contents are additional to the notes for guidance on quality, safety and efficacy which, where relevant, should be read in conjunction with this note.

CONTENTS

1. INTRODUCTION
2. DEFINITIONS AND NOMENCLATURE
3. SYNTHESIS
4. QUALITY ASPECTS
5. PRE-CLINICAL STUDIES
6. CLINICAL STUDIES
7. STATUS OF APPROVED RACEMATE

Нормативы США

U.S. Department of Health & Human Services

FDA U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

At to Z Index | Follow FDA | FDA Voice Blog

SEARCH

Most Popular Searches

Home Food Drugs Medical Devices Radiation-Emitting Products Vaccines, Blood & Biologics Animal & Veterinary Cosmetics Tobacco Products

Drugs

Home Drugs Guidance, Compliance & Regulatory Information Guidances (Drugs)

Guidance, Compliance & Regulatory Information

- Guidances (Drugs)
- Advertising
- Bioequivalence Recommendations for Specific Products
- Biopharmaceutics
- Biosimilarity
- CMC - Microbiology (Chemistry, Manufacturing, and Controls)
- Chemistry, Manufacturing, and Controls (CMC)
- Clinical / Antimicrobial
- Clinical / Medical
- Clinical Pharmacology
- Combination Products
- Concept Papers
- Current Good Manufacturing Practices (CGMPs)/Compliance
- Drug Safety
- Electronic Submissions
- FDAAA (Food and Drug Administration Amendments Act)
- Generics
- Good Review Practices
- Industry Letters
- International Conference on Harmonisation - Efficacy
- International Conference on Harmonisation - Joint Safety/Efficacy (Multidisciplinary)
- International Conference on Harmonisation - Quality
- International Conference on Harmonisation - Safety
- Investigational New Drug Applications
- Labeling
- Microbiology
- Modernization Act
- Over-the-Counter
- Pharm / Tox
- Procedural
- Small Entity Compliance Guides
- User Fees

Development of New Stereoisomeric Drugs

Publication Date: 5/1/1992

I. INTRODUCTION AND BACKGROUND

Stereoisomers are molecules that are identical in atomic constitution and bonding, but differ in the three-dimensional arrangement of the atoms. For the purpose of this document, the stereoisomeric pairs of greatest interest are those with one or more asymmetric (chiral) centers whose enantiomers (individual stereoisomers) are mirror images. They have essentially identical physical (except for optical rotation) and chemical (except in a chiral environment) properties.

This document focuses on issues relating to the study and pharmaceutical development of individual enantiomers and racemates. Such stereoisomers usually require specialized chiral techniques for their correct identification, characterization, separation and measurement. They are often readily distinguished by biological systems, however, and may have different pharmacokinetic properties (absorption, distribution, biotransformation, and excretion) and quantitatively or qualitatively different pharmacologic or toxicologic effects.

When stereoisomers are biologically distinguishable, they might seem to be different drugs, yet it has been past practice to develop racemates (i.e., compounds with 50:50 proportion of enantiomers). The properties of the individual enantiomers have not generally been well studied or characterized. Whether separated enantiomers should be developed was largely an academic question because commercial separation of racemates was difficult. Now that technological advances (large scale chiral separation procedures or asymmetric syntheses) permit production of many single enantiomers on a commercial scale, it is appropriate to consider what FDA's policy with respect to stereoisomeric mixtures should be. Development of racemates raises issues of acceptable manufacturing control of synthesis and impurities, adequate pharmacologic and toxicologic assessment, proper characterization of metabolism and distribution, and appropriate clinical evaluation.

It should be noted that the term "stereoisomers" is a general one for all isomers that differ only in the orientation of the atoms in space. Stereoisomers include not only the mirror image enantiomers, but also geometric (cis/trans) isomers and diastereoisomers (isomers of drugs with more than one chiral center that are not mirror images of one another). Diastereoisomers and geometric isomers are both chemically distinct and pharmacologically different (unless they are interconverted *in vivo*) and are generally readily separated without chiral techniques. Geometric isomers and diastereoisomers therefore should, with the rare exception of cases where *in vivo* interconversion occurs, be treated as separate drugs and developed accordingly. There is no reason to consider developing mixtures of geometric isomers or diastereoisomers unless they fortuitously represent a reasonable fixed dose combination (see 21 CFR 300.50). Even in that case, whether the optimal ratio of the two isomers is the ratio produced by an undirected or unmodified synthesis should be critically examined. In general, geometric isomers have been developed as single isomers. Practice with respect to diastereoisomers has been variable. These categories of stereoisomers will not be considered further in this document. Examination of cases in which the properties of enantiomers have been evaluated reveals instances in which both members had similar desirable activities:

- both enantiomers of dobutamine are positive inotropes;
- both ibuprofen enantiomers are anti-inflammatory agents;
- both enantiomers of warfarin and phenprocoumon are anticoagulants;
- the enantiomers of bupivacaine both produce local anesthesia;
- the enantiomers of the quinolones and the β -lactam antibiotics are all antibacterial instances in which one member of a pair was pharmacologically active and the other inactive (l-propranolol is a β -blocker; d-propranolol is not);
- the enantiomers had completely different activities (d-sotalol is a type 3 antiarrhythmic while l-sotalol is a β -blocker) or
- had different concentration-response relationships for a given property.

While inactivity of one member of a pair might be considered trivial, there are instances in which toxicity has been linked to one member of a pair of stereoisomers, not necessarily the active isomer (granulocytopenia is related to the d-isomer of levodopa; vomiting is caused by the d-isomer of levamisole, and myasthenia gravis symptoms were no longer observed when the d-isomer was removed from d,lcarnitine), and there are examples of an effect on the disposition of one member of a pair by the other. In addition, there are many cases in which enantiomers have been shown to have different pharmacokinetic behavior. Differences in pharmacokinetic behavior may not pose a major therapeutic problem although it can make non-chiral blood level assays difficult to interpret with respect to activity and confuse interpretation of non-clinical data if the pharmacokinetic properties of the isomers in animals differ from those in humans.

While some enantiomeric pairs have had interesting and useful therapeutic properties (e.g., d-sotalol, d-dobutamine), there is no reason to expect the optimum ratio of the components to be the 1:1 ratio of a racemate (i.e., the dose response curves would not usually be expected to be congruent).

Despite the problems identified with some racemates, the common practice of developing racemates has resulted in few recognized adverse consequences. Although it is now technologically feasible to prepare purified enantiomers, development of racemates may continue to be appropriate. However, currently available information suggests that the following should be considered in product development:

Причины предпочтения рацематов перед стереоизомерами

- Отсутствие различий между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами отдельных изомеров
- Полезное действие полностью связано с энтомером, дистомер не проявляет никаких побочных свойств
- Положительное синергетическое взаимодействие между изомерами
- Наличие быстрой хиральной инверсии в растворе
- Сложность синтеза индивидуальных изомеров
- Использование рацемата экономически более выгодно

Особенности создания инновационного лекарственного средства на основе стереоизомера

- **Количественный анализ всех изомеров и рацемической смеси**
- **Определение наличия хиральной инверсии**
- **Фармакодинамические свойства всех изомеров и рацемата (в зависимости от хиральной инверсии)**
- **Фармакокинетические свойства всех изомеров и рацемата (в зависимости от хиральной инверсии)**

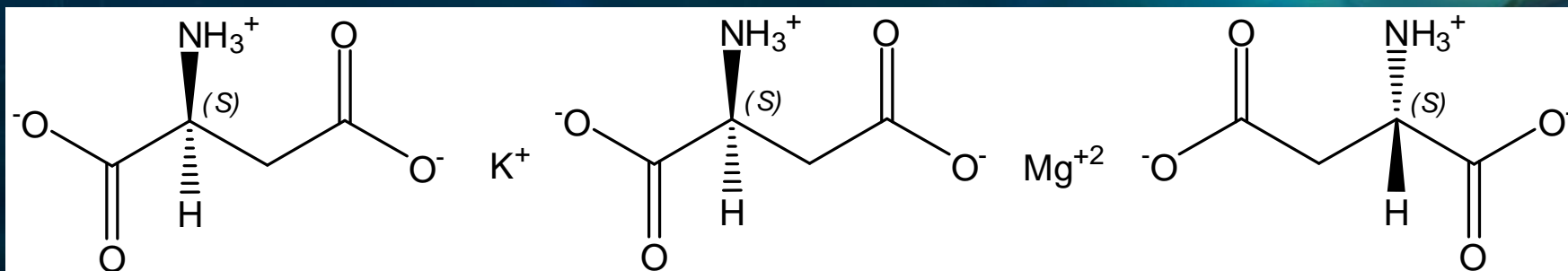
Особенности доклинических исследований при создании препарата на основе стереоизомера, выделенного из рацемата

- **Количественный анализ всех изомеров в лекарственной форме**
- **Определение наличия хиральной инверсии**
- **Острая токсичность**
- **Хроническая токсичность (до 3-х месяцев)**
- **Местное и аллергенное действие**
- **Фармакодинамика**
- **Фармакокинетика (в зависимости от хиральной инверсии)**


Особенности клинических исследований при создании препарата на основе стереоизомера, выделенного из рацемата

- Литературное и экспериментальное обоснование преимуществ стереоизомера перед рацемическим препаратом
- Сравнительное изучение биоэквивалентности или терапевтической эффективности стереоизомера и рацемического препарата

Аспаркам-L

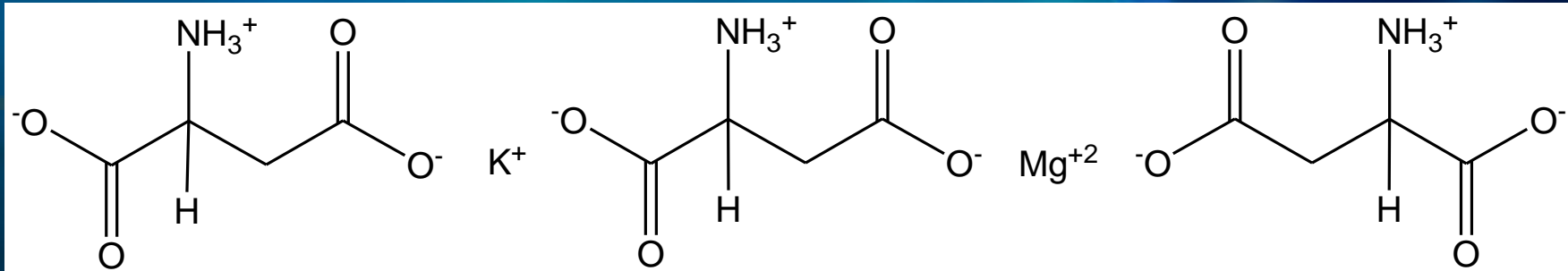


калия, магния L-аспарагинат

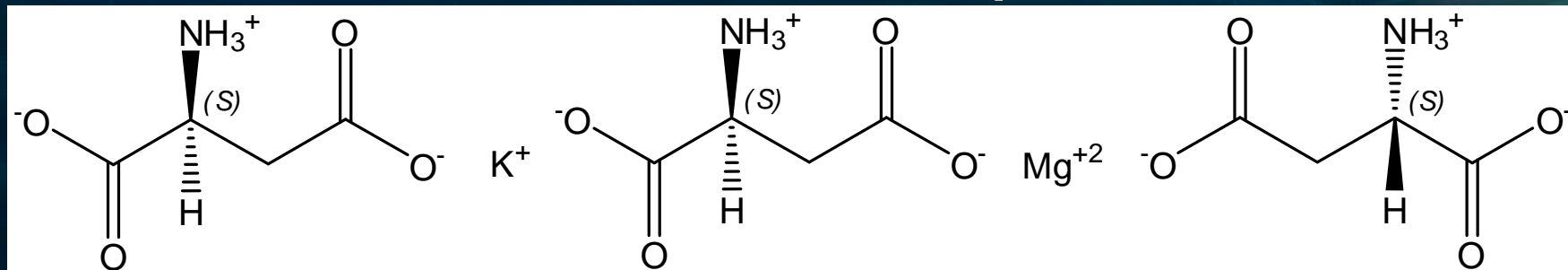


***Экспериментальные
исследования***

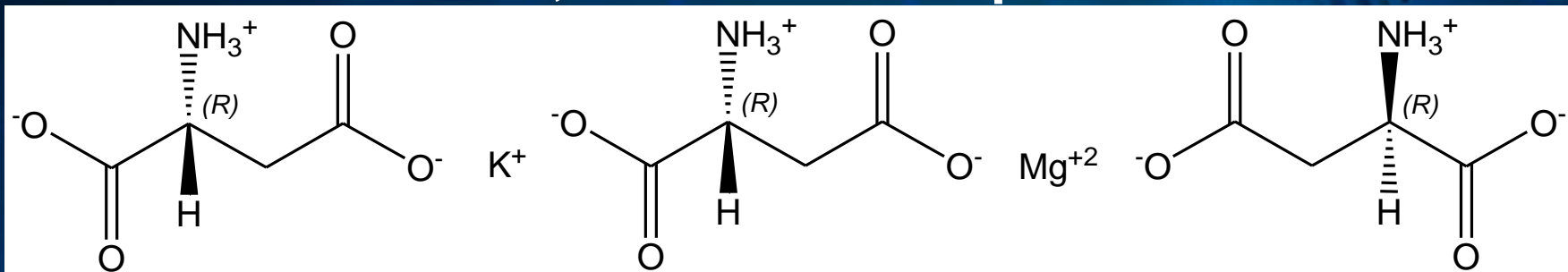
Калия, магния D,L-аспарагинат



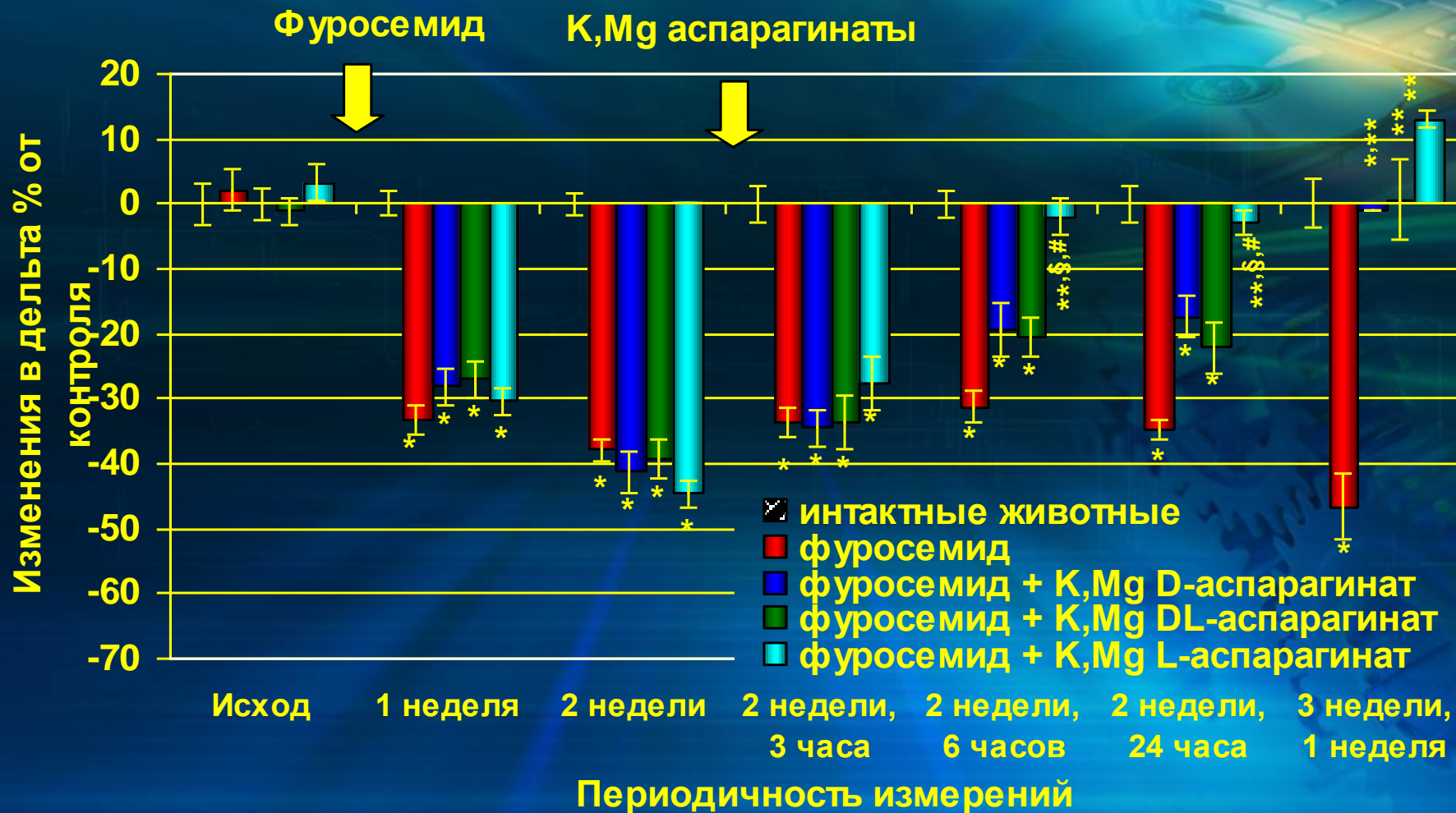
Калия, магния L-аспарагинат



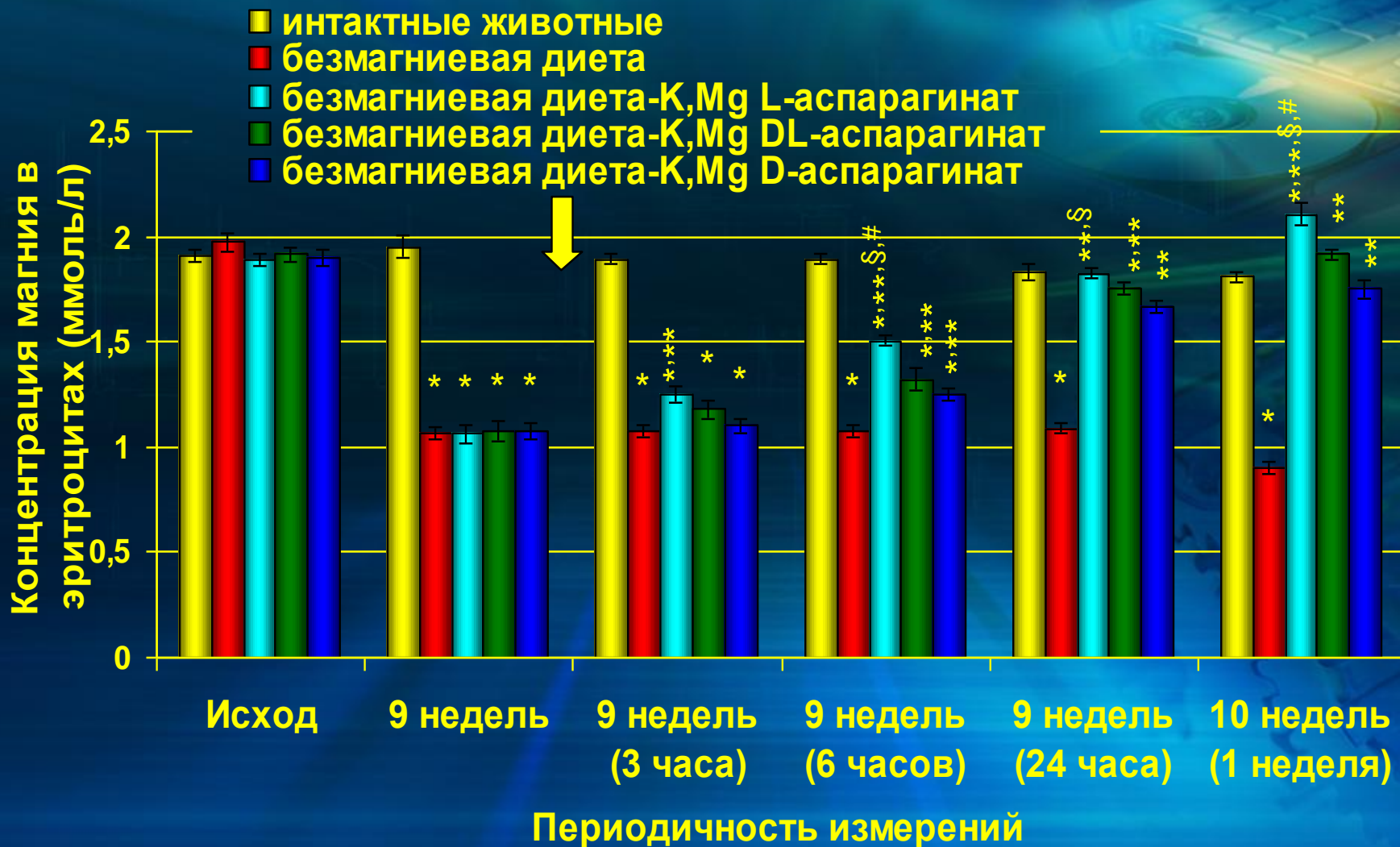
Калия, магния D-аспарагинат



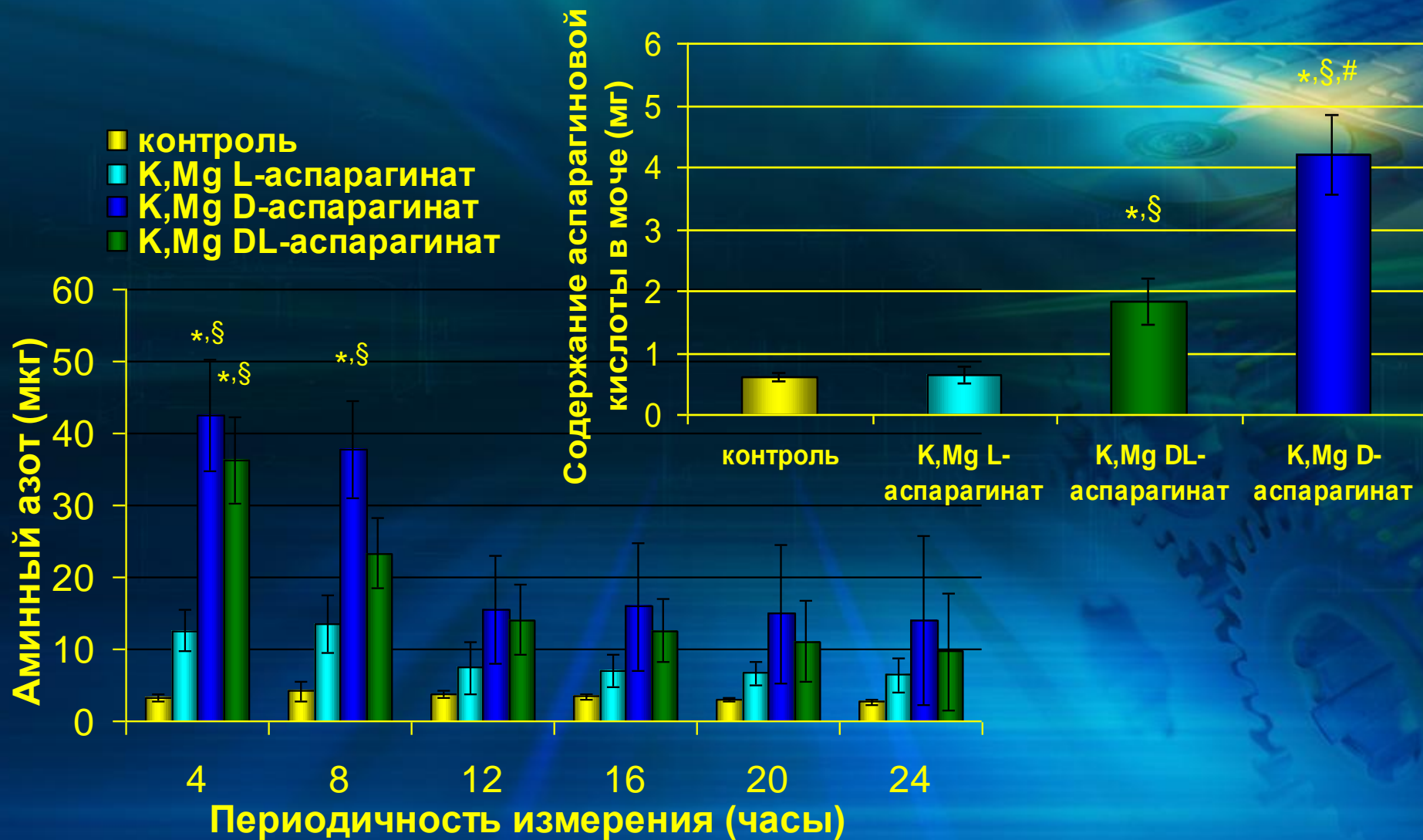
Влияние калий магниевых солей L-, D- и DL-стереоизомеров аспарагиновой кислоты (100 мг/кг) на изменение содержания магния в эритроцитах при двухнедельной интоксикации фуросемидом



Влияние калий магниевых солей L-, D- и DL-стереоизомеров аспарагиновой кислоты (100 мг/кг) на изменение содержания магния в эритроцитах при алиментарной гипомagneзиемии



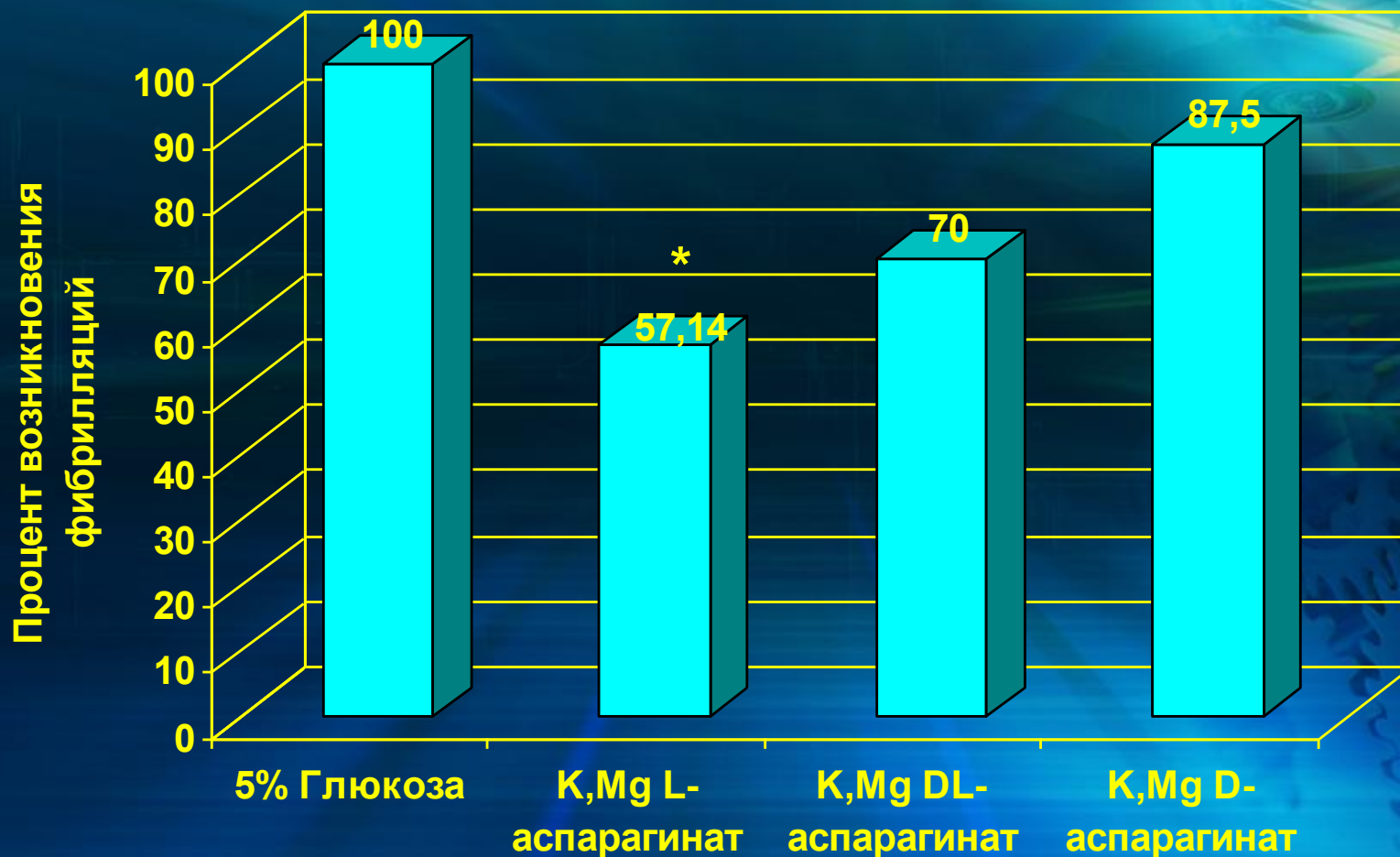
Влияние калий магниевых солей L-, D- и DL-стереоизомеров аспарагиновой кислоты (100 мг/кг) на скорость экскреции аминного азота и содержание аспарагиновой кислоты в моче



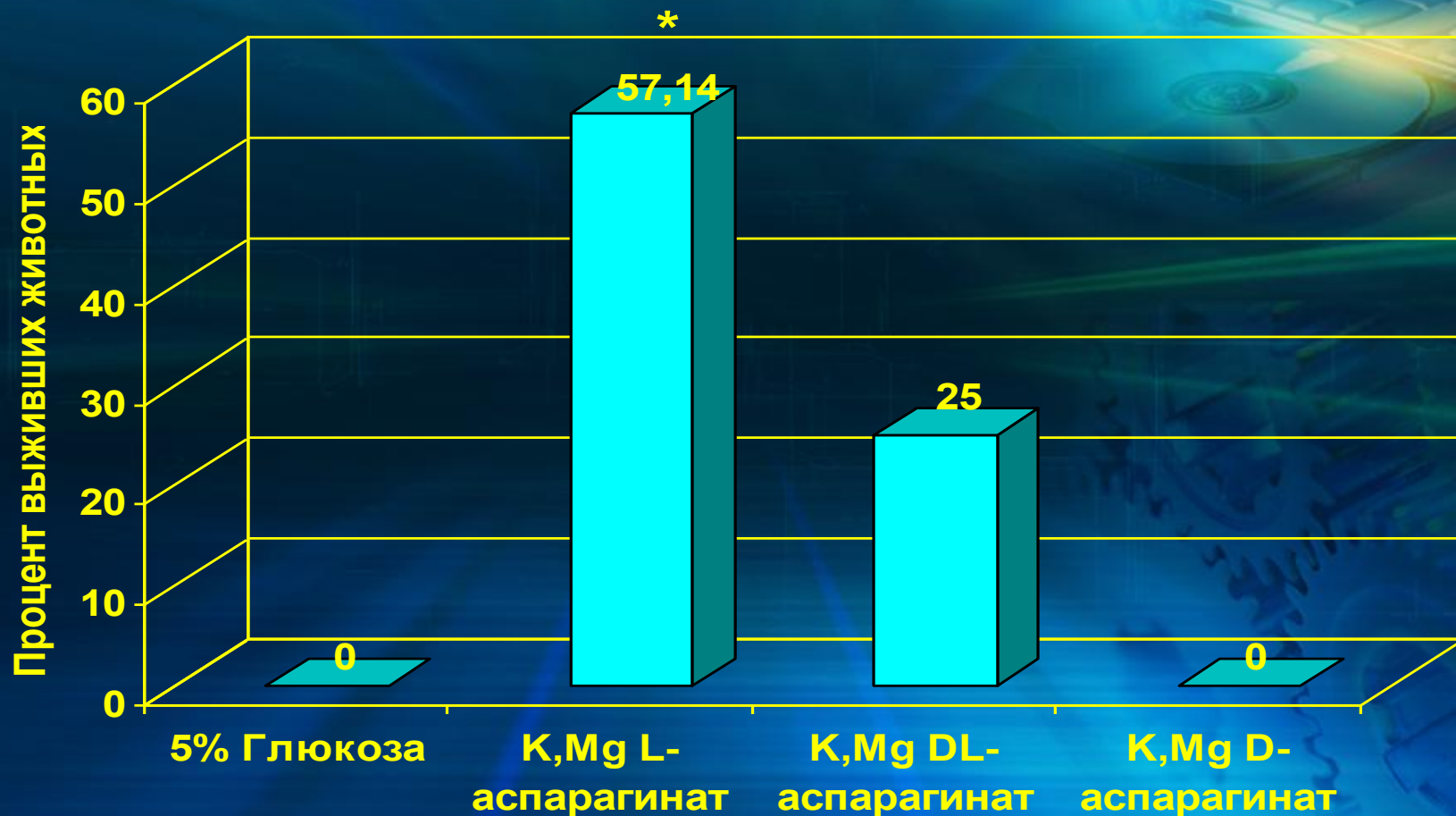
Влияние калий магниевых солей L-, DL- и D- стереоизомеров аспарагиновой кислоты (50 мг/кг) на модели строфантиновой аритмии у морских свинок (M±m)

Изучаемый препарат	n	Начало нарушения ритма (мин.)	Продолжительность аритмии у животных (мин.)	Продолжительность жизни от начала аритмии до смерти (мин.)
Контроль (глюкоза 5%)	14	2,23±0,1	15,11±1,99	15,11±1,99
К, Mg L-аспарагинат	11	3,5±0,52	20,28±4,92	46,5±6,69 ^{*,**}
К, Mg DL-аспарагинат (Asparkam®)	11	2,99±0,33	17,77±2,58	36,14±6,31 [*]
К, Mg D-аспарагинат	7	2,23±0,75	15,06±5,06	20,63±6,08

Частота возникновения фибрилляций у крыс на модели хлоридкальциевой аритмии при профилактическом введении стереоизомеров К,Мg аспарагината (50 мг/кг)



Выживаемость животных на модели хлоридкальциевой аритмии при профилактическом введении стереоизомеров К,Мg аспарагината (50 мг/кг)



Параметры острой токсичности (LD_{50}), эффективная антиаритмическая доза (ED_{50}) и антиаритмический индекс калий магниевого аспарагината L-, DL- и D- стереоизомеров аспарагиновой кислоты на модели аконитиновой аритмии

Изучаемый препарат	LD_{50} (мг/кг)	ED_{50} (мг/кг)	Антиаритмический индекс (LD_{50}/ED_{50})
К, Mg L-аспарагинат	437,076 (396,18 ÷ 483,084)	85,53 (69,61 ÷ 105,08)	5,11
К, Mg DL-аспарагинат (Asparkam®)	398,74 (374,88 ÷ 423,44)	94,16 (70,96 ÷ 124,96)	4,23
К, Mg D-аспарагинат	351,876 (302,46 ÷ 408,96)	291,94 (188,63 ÷ 451,84)	1,21

Аспаркам-L раствор для инъекций и инфузий



- Аспаркам-L раствор для инъекций в ампулах 5мл или во флаконах 10 мл в упаковке № 5 и № 10
- Состав: 1 мл раствора для инъекций содержит калия L-аспарагината 45 мг, магния L-аспарагината - 40 мг, сорбита - 50 мг.
- Рег. номер: 05/02/1143 от 22.02.2005
- Производитель: ОАО «Биосинтез» (г.Пенза) <http://www.biosintez.com/>
ЗАО Биоамид (Россия) <http://bioamid.ru/products/pharmaceutical/14/>



***Клинические
исследования***

Клинические исследования

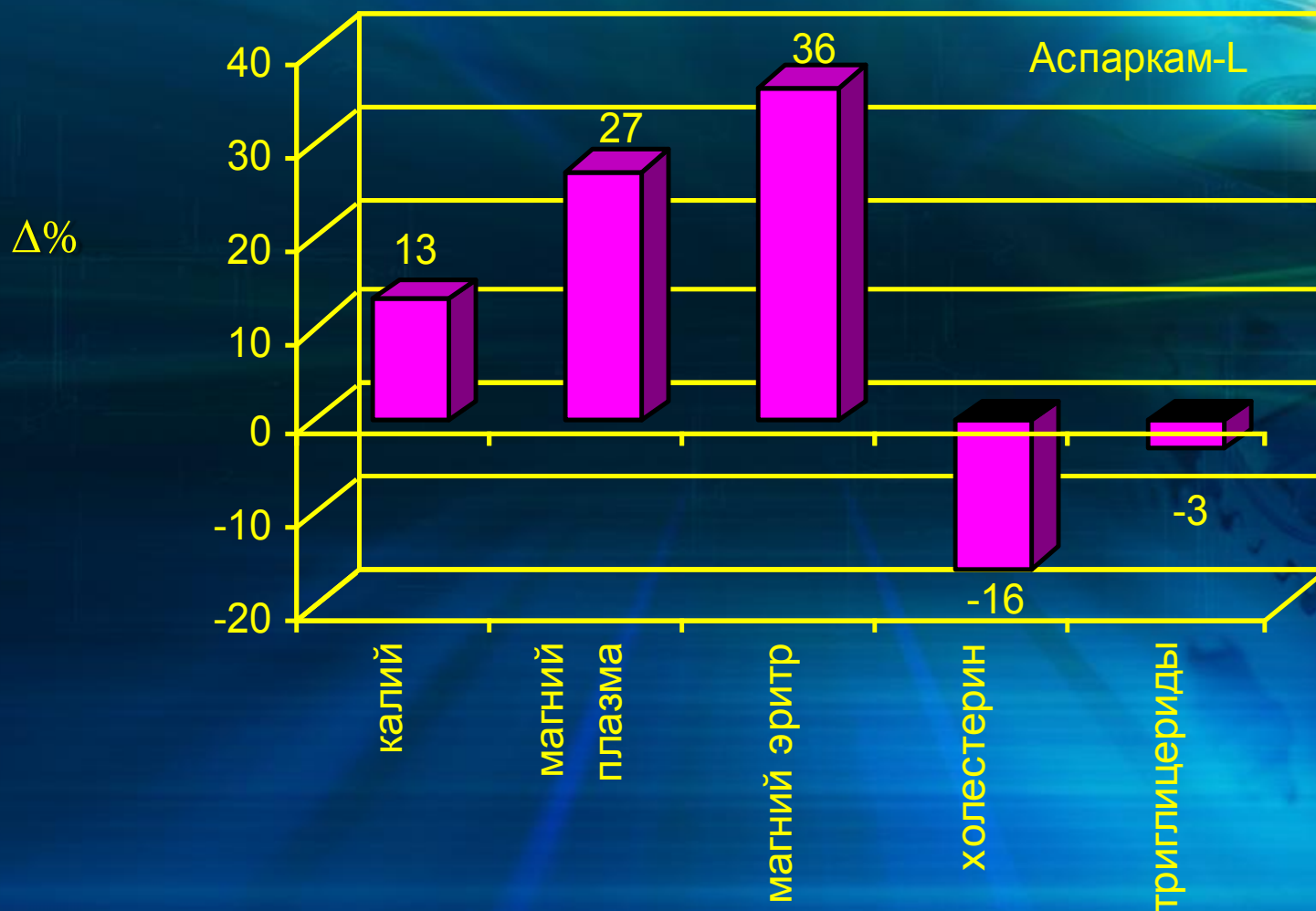
- Многоцентровое, открытое, контролируемое (рандомизированное, сравнительное, проводимое в параллельных группах) исследование
 - эффективности
 - безопасности

препарата аспаркам-L – раствор для инъекций и инфузий (биосинтез, г. Пенза, Россия) в сравнении с препаратами Панангин – раствор для инъекций (Геден Рихтер, Будапешт, Венгрия) и К,Мг-аспарагинат – раствор для инфузий (Берлин-Хеми, Германия)

Клинические исследования

- 182 больных с инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии получали аспаркам-L или препараты сравнения
 - ФГУ Саратовский НИИ кардиологии
 - Московский государственный медико-стоматологический университет
 - Волгоградский государственный медицинский университет

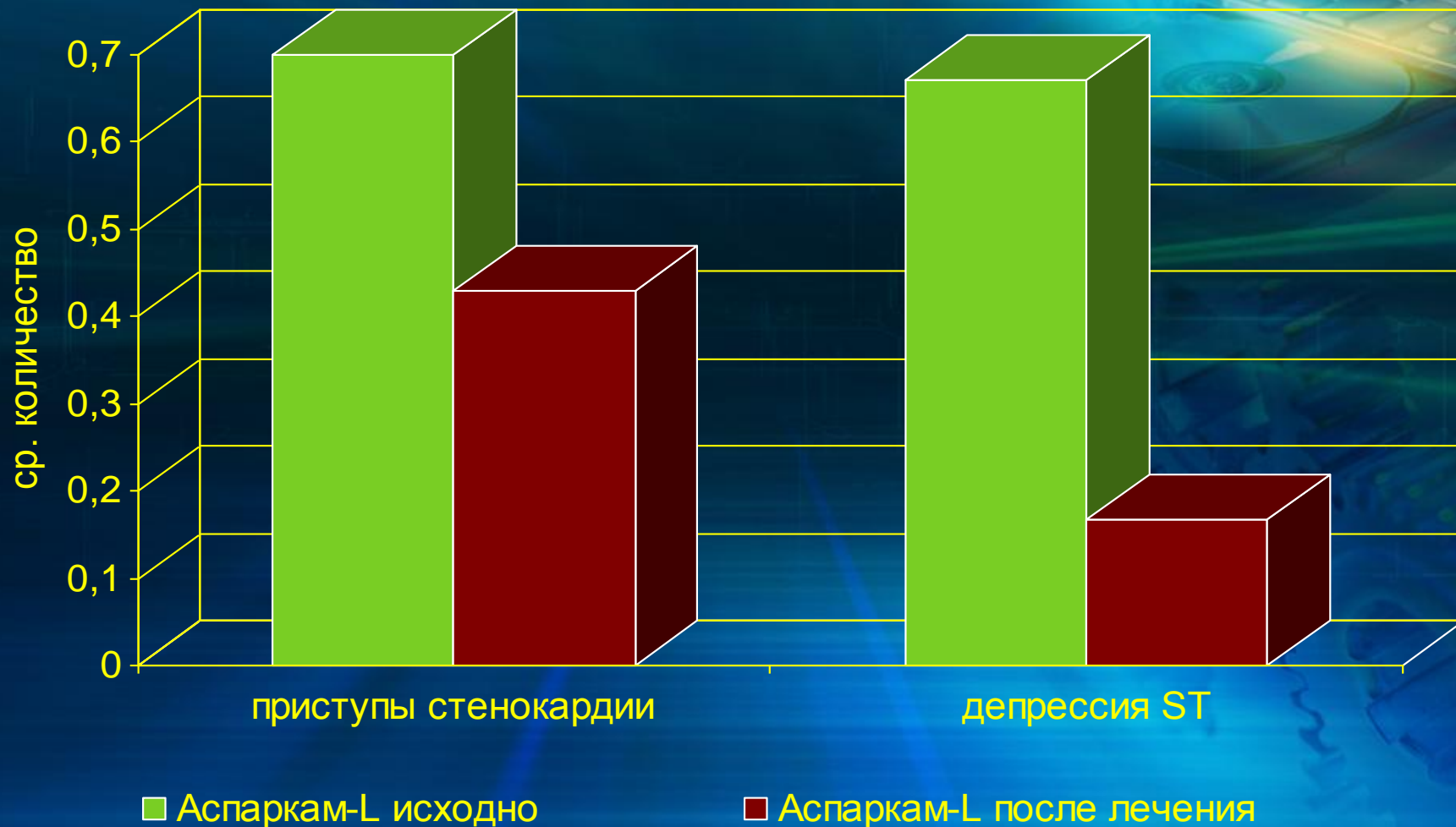
Динамика биохимических показателей у больных инфарктом миокарда после 10 дней лечения



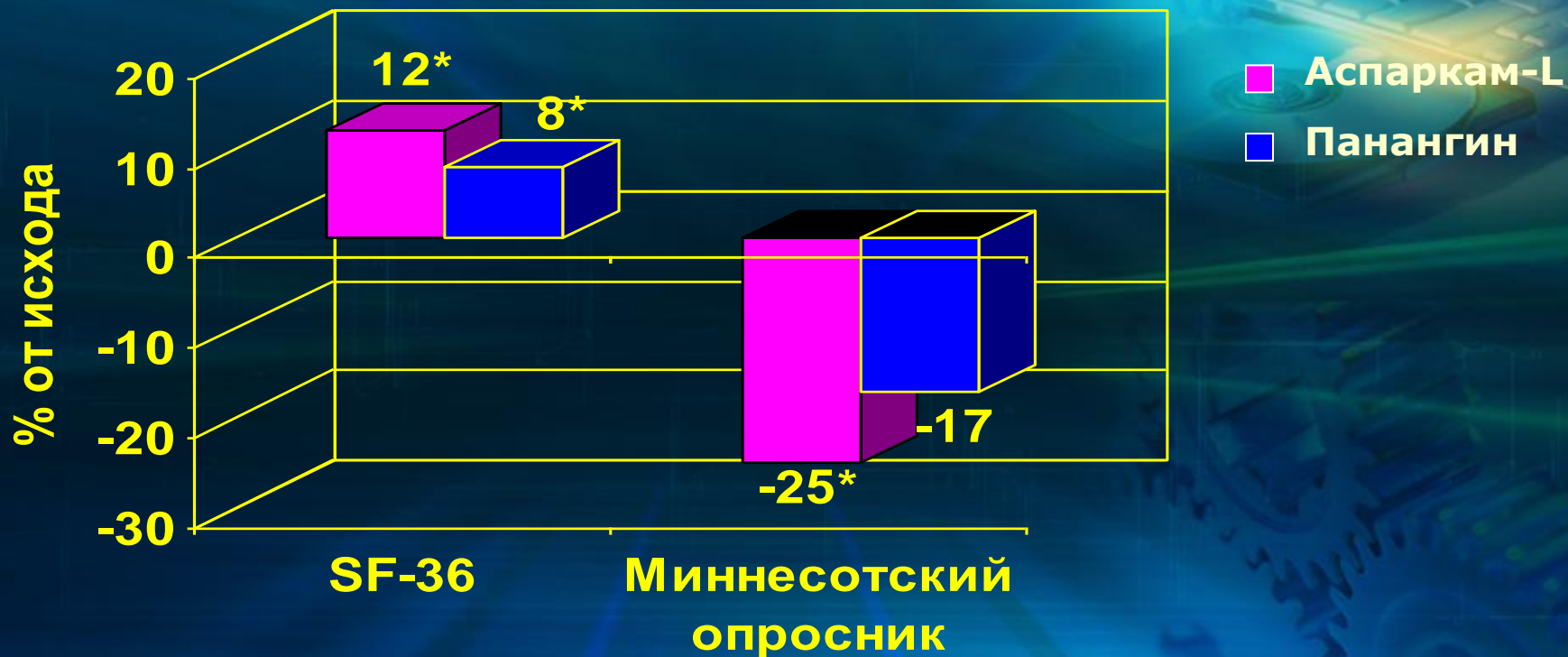
Динамика нарушений ритма у больных инфарктом миокарда после 10 дней лечения



Динамика показателей ишемии у больных инфарктом миокарда после 10 дней терапии



Динамика качества жизни у больных инфарктом миокарда после 10 дней терапии



* - изменения относительно исходного значения статистически достоверны ($p < 0,05$)



Авторы работы:

Петров В.И.

Спасов А.А.

Иежица И.Н.

Воронин С.П.

Синолицкий М.К.

Соловьева Н.В.

Харитоновна М.В.

Кравченко М.С.

Бугаева Л.И.

Васильев П.М.

Бакумов П.А.

Косолапов В.А.