

Kiralite Kavramı ve İlaç Güvenliliği İlişkisi: Geleneksel Derleme

The Concept of Chirality and its Association with Drug Safety: Traditional Review

^{id} Ayfer BAHAR^a, ^{id} N. İpek KIRMIZI SÖNMEZ^b, ^{id} Caner VIZDIKLAR^a, ^{id} Volkan AYDIN^c,
^{id} Ahmet AKICI^a

^aMarmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, İstanbul, Türkiye

^bİstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, İstanbul, Türkiye

^cİstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, İstanbul, Türkiye

ÖZET Literatürde biyolojik sistemlerde yer alan objelerin ayna görüntüleriyle örtüşmeme durumları üzerinden ifade edilen kiralite, ilaçların vücutta ortaya çıkardığı etkiler bakımından önemli bir rol oynamaktadır. 1950'li yıllarda sentetik ilaç üretiminde görülen artışla birlikte izomer karışımı formundaki ilaçların piyasada yaygınlaştığı görülmektedir. İlacın yapısında bulunan her bir izomerin, farmakolojik olarak birbirinden farklı etki ve advers ilaç reaksiyonlarına yol açtığı bilinmektedir. Bu durum, klinikte ilaç etkililiğini olumsuz yönde değiştirebilmesi riskinin yanı sıra potansiyel güvenlik sorunlarına da zemin hazırlayabilir. Örneğin farmakovijilans tarihçesinde önemli bir kilometre taşı olan talidomid trajedisinde de farklı klinik sonuçlar alınmasında molekülün farklı izomerlerinin rol oynadığı literatürde gösterilmiştir. Kiralite kavramı ile ilgili söz konusu gelişmeler ışığında uluslararası sağlık otoriteleri, yeni üretilen ilaçların mümkün olduğunca saf enantiyomer olarak üretilmesi yönünde pek çok tavsiyede bulunmuştur. Farmasötik teknoloji alanında kaydedilen ilerlemelerin de katkısıyla piyasaya giren yeni ilaçlarda saf izomerlerin payı eskiye kıyasla giderek artmıştır. Ayrıca mevcut olan izomer karışımı formundaki ilaçların saflaştırılarak piyasaya sürülmesi prensibine dayanan "kiral dönüşüm" örnekleri de ilaç pazarında görülmeye başlanmıştır. Hâlihazırda ilaçların saf izomer olarak geliştirilmesi gibi bir zorunluluk bulunmamakla birlikte, izomer karışımlar ile ilgili güvenlik endişelerinin gelecekte yeni yaklaşımlara kapı aralamasının mümkün olabileceği düşünülmektedir. Bu derlemede; kiralite kavramı ve söz konusu kavramın ilaçlardaki güvenlik sorunları ile olası ilişkisi ele alınmıştır.

ABSTRACT Chirality, which is expressed in terms of non-overlapping of mirror images of objects in biological systems, plays an important role for drugs to exert their effects on the body. With the increase in the manufacture of synthetic drugs in the 1950s, drugs in the form of isomeric mixtures became widespread in the market. Each isomer in the structure of the drug can cause pharmacologically different effects and adverse drug reactions. This situation may adversely affect the clinical efficacy of the drug, as well as lay the groundwork for safety problems. For example, in the thalidomide tragedy, which is an important milestone in the history of pharmacovigilance, different isomers of the molecule have been shown to play a role in obtaining different clinical outcomes. In the light of these developments in chirality concept, health authorities have recommended that new drugs be produced as pure enantiomers as much as possible. With the contribution of the advances in pharmaceutical technology, the share of pure isomers in new drugs entering the market has gradually increased. In addition, examples of "chiral switch" based on the purification of existing isomeric mixture drugs have begun to be introduced. Although there is currently no obligation to develop drugs as pure isomers, it is possible that safety concerns regarding isomeric mixtures will lead to new approaches in the future. In this review, the concept of chirality is discussed from the perspective of its possible relationship with the safety problems in drugs.

Anahtar Kelimeler: Kiralite; ilaç güvenliliği; farmakovijilans; stereokimya; enantiyomer

Keywords: Chirality; drug safety; pharmacovigilance; stereochemistry; enantiomer

Biyolojik sistemlerde nesnelerin önemli geometrik özelliklerinden birisi olan kiralite, bir maddenin ayna görüntüsü ile örtüşmemesi veya üst üste

çakışmamasıdır. Moleküldeki atomların 3 boyutlu düzenlenmelerinin doğada pek çok farklı örneği ile karşılaşılır. İlaçların yanı sıra amino asitlerden, kar-

Correspondence: Ahmet AKICI

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, İstanbul, Türkiye

E-mail: aakici@marmara.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 17 Jan 2022 **Accepted:** 27 Jan 2022 **Available online:** 03 Feb 2022

2630-5569 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



bonhidratlara, lipidlerden diğer vücut bileşenlerine kadar biyolojik sistemlerde bulunan pek çok madde ve oluşumda bu özellik gözlemlenebilir.¹ Daha kolay bir örnek vermek gerekirse, sağ ayağa giyilen bir ayakkabı tekinin ayna görüntüsü sol ile uyumlu gözükse de bu tekin sol ayağa giyilmesi sorun oluşturur.

Kiral ilaçların enantiyomerlerinin biyolojik aktivitesi, farmakoloji ve toksikolojinin ilgi çekici konuları arasındadır. Sentetik ilaç üretiminin hız kazandığı 1950'li yıllarla birlikte izomer karışımı formunda piyasaya giriş yapan ilaçların sayısı artmıştır.² Bununla birlikte 1980'li yıllardan itibaren ilaçlarda rasemik veya nonrasemik izomer karışımları yerine saf enantiyomer kullanımı tercihinin önemi ortaya konulmuştur.³ Bazı ilaçlar için aynı preparat içinde farklı enantiyomerlerin varlığının terapötik açıdan etkisizliğe veya çeşitli güvenlilik sorunlarına yol açabileceği tespit edilmiştir.⁴ Rase-mat veya nonrasemik karışımları oluşturan her bir enantiyomerin birbirinden farklı farmakokinetik, farmakodinamik ve toksikolojik profile sahip olabileceği anlaşılmış ve bu alandaki incelemelerde söz konusu farklılıkların hesaba katılmasının gerekliliği tartışılmaya başlanmıştır.⁵ Bu tartışmalar sonucunda, 1 rasematta yer alan 2 enantiyomerin birbirinden ayrı ilaçlar olarak kabul edilebileceği yönünde görüşler dahi öne çıkmıştır.² Söz konusu gelişmeler ışığında, dünyada önde gelen sağlık otoriteleri konu ile ilgili yayımladıkları kılavuzlarda saf enantiyomer yapıda yeni ilaçların geliştirilmesini desteklemişlerdir.⁶ Aynı dönemde, farmasötik teknoloji alanında kaydedilen ilerlemeler saf enantiyomer formunda çok sayıda kiral ilacın piyasaya girmesini sağlamıştır.^{3,7} Karışım formunda piyasaya girmiş bazı ilaçlar da içerikleri yönünden yeniden değerlendirilerek saf izomer formunda piyasaya sunulmuştur.⁸

Ayna görüntüsü ile örtüşmeyen moleküllerin önemli bir özelliği olan kiralite, ilaç gibi biyoaktif moleküllerin tasarım ve geliştirme süreçlerindeki belirleyici rolü nedeniyle ilaç etkililiği ve güvenliliği açısından önemli bir unsur konumuna gelmiştir.^{7,9,10} Bu derlemede, kiralitenin güvenlilik sorunları ile olası ilişkileri perspektifinde ilaçlarda kiralite kavramının ele alınması amaçlanmıştır.

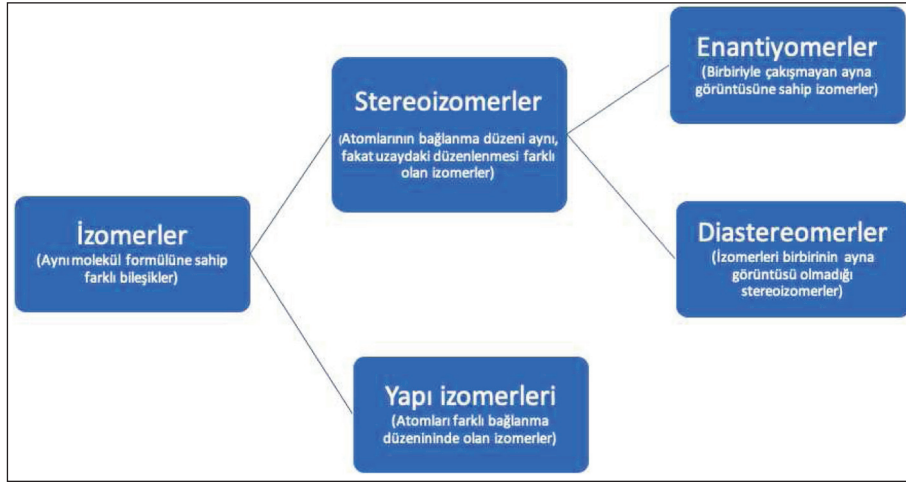
TEMEL TANIMLAR VE KAVRAMLAR

Stereokimya, bir molekülün özelliklerini içerisindeki atom ya da grupların 3 boyutlu uzaysal düzenlenmelerine göre inceleyen kimya alt dalıdır.^{7,11}

Aynı molekül formülüne sahip farklı bileşiklerin her biri, birbirinin **izomeridir**. İzomerler, yapı izomerleri ve stereoisomerler olmak üzere 2 ana grupta değerlendirilirler. **Yapı izomerleri**, atomların birbirine farklı sırayla bağlanmaları sonucunda oluşan izomerlerdir. **Stereoizomerlerin** ise yapılarındaki atomlar birbirlerine aynı sıra ile bağlanmış olmakla birlikte, bunlar yalnızca atomlarının uzaydaki düzenlenmeleri yönünden farklılık gösterir. Stereoizomerler; enantiyomerler ve diastereomerler olmak üzere 2 alt sınıfa ayrılır. **Enantiyomerler**, molekülleri birbirinin ayna görüntüsü olan ancak birbiriyle çakışmayan stereoisomerlerdir. **Diastereomerler** ise molekülleri birbirinin ayna görüntüsü olmayan stereoisomerler olarak tanımlanır (Şekil 1).¹¹

Kiralitenin biyolojik sistemlerdeki nesnelerin geometrik özelliklerinden biri olduğu bilinmektedir. Enantiyomer molekülleri tanımlamak için **kiral** terimi kullanılır. Bu özellik, bir molekülün ayna görüntüsü ile örtüşmediğini/üst üste çakışmadığını ifade eder.^{1,7} Sol elin sağ elle olan görsel ilişkisi kiraliteyi anlamak için kullanılan elverişli bir yoldur. Sol elin ayna görüntüsü bir sağ el görünümündedir (Resim 1). Bununla birlikte sol el ile sağ el ayaları, sahibinin yüzüne bakacak şekilde üst üste getirildiğinde bu eller birbirleriyle çakışmazlar (Resim 2). Akiral moleküller ise bu durumun aksine ayna görüntüleri ile örtüşürler.¹²

Bir kiral bileşiğe ait 2 enantiyomerin erime ve kaynama noktası, çözünürlük, kırılma indisi gibi fiziksel özellikleri aynıdır. Moleküller arası kuvvetlerin büyüklüğüne bağlı olan bu özellikler, birbirinin ayna görüntüsü olan moleküller için farklılık göstermezler. Bununla birlikte, enantiyomerlerin düzlem-polarize ışığa karşı davranışlarının farklı olduğu bilinmektedir. Molekülün enantiyomerlerinin her biri polarize ışığın polarizasyon düzlemini eşit miktarda fakat zıt yönde çevirir. "Optikçe aktif" terimi, polarize ışığın yayılma düzlemini belli bir açıyla sağa ya da sola çevirebilen bileşikler için kullanılmaktadır. Bu doğrultuda, enantiyomerlerin optikçe aktif bileşikler olduğu söylenebilir. "Saf izomer" ya da "saf



ŞEKİL 1: İzomerlerin sınıflandırılması.



RESİM 1: "Sağ elin ayna görüntüsünün sol el ile örtüşme özelliği"nin gösterimi.



RESİM 2: Ayaları aynı yöne bakarken sağ ve sol elin üst üste çakışmalarının gösterimi.

enantiyomer" ayna görüntüsüne sahip 2 izomerinden yalnız birine sahip olan bileşiklere denir.¹¹ Her iki enantiyomerini de eşit miktarda (1:1) içeren bileşikler ise "**rasemik karışım**" ya da "**rasemat**" olarak isimlendirilir.¹³

Stereoisomerler temelde 3 sistemden faydalanılarak adlandırılır. Bunlardan birisi 2 enantiyomerden düzlem-polarize ışığı sağa (saat yelkovanının ilerleme yönü) çevirenin isminin önüne (+) veya (**d**); sola (saat yelkovanının ilerleme yönünün tersi) çevireninkine ise (-) veya (**l**) getirilerek yapılır. Eşit miktarda içerdiği enantiyomerlerin optikçe aktivitelerinin birbirini etkisiz kılmasından dolayı "optikçe aktif olmayan rasematlar", bileşik isminin başına (\pm) simgesi veya (**dL**) getirilerek ifade edilir.^{14,15} Diğer adlandırma metodu Latince "sağ" anlamındaki "**rectus**" ve "sol" anlamındaki "**sinister**" kelimelerinden köken alan ve enantiyomer isminin, başına getirilen R ve S harfleri ile gösterildiği (**R-S**) sistemidir. Bu sistem, polarize ışığın yayılma düzlemi ile ilişkili bir adlandırma olmadığından bir stereoisomer (+)-S, (-)-S, (+)-R veya (-)-R şeklinde gösterilebilir.^{11,15} Adlandırmada 3. sistem ise çoğunlukla gliseraldehit molekülünün polarize ışığı sağa çeviren formu referans alınarak bu referansa benzerliğe göre karbonhidrat ve amino asitleri adlandırmada biyokimyada kullanılan "**Fischer projeksiyonu**" ya da "D/L sistemi"dir.¹⁵

İzomer karışımları, bazı durumlarda ilaç güvenliği sorunları ile ilişkili olabilir.^{7,10} **Advers ilaç reaksiyonu (AİR)**, Dünya Sağlık Örgütü tarafından,

“Hastalık profilaksisi, teşhisi ve tedavisinde ya da fizyolojik fonksiyonu değiştirmek amacıyla normal dozda alınan ilaca karşı insanda gelişen zararlı ve amaçlanmayan cevap.” şeklinde tanımlanmıştır.¹⁶

İlaç molekülünün kiralitesine ilişkin nitelikler, AİR’lerin gelişimine yol açabilecek unsurların arasında sayılabilir. AİR’ler yol açtıkları sağlık sorununun ciddiyetine göre sınıflandırılırlar. “Ciddi” olarak tanımlanan AİR’lerin tespiti, takibi ve gerektirdiği önlemler oldukça önem arz etmektedir. İlacın ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya/hastanede kalma süresini uzatmaya, kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe, doğumsal anomaliye veya doğumsal bir kusura yol açması **ciddi AİR** olarak nitelendirilir. Bir AİR’nin ciddi olması, ilaç güvenliliği (farmakovijilans) uygulamalarında özellikle bildirim ile ilgili yükümlülüklerin daha sıkı kurallara tabi tutulmasını gerektirir. Sağlık otoritelerinin kabul sınırlarını aşacak kadar ciddi AİR’lere neden olan ürünlerin kullanıcıya verebileceği zararın önüne geçmek için çeşitli tedbirlere başvurulur. İlacın taşıdığı risk ile ilişkili kullanım sınırlamalarına gidilmesi, uyarılarda bulunulması, endikasyonunun daraltılması ya da daha fazla tehlike oluşturanların piyasadan kaldırılması veya bu aşamadan önce fark edilirse piyasaya girmemesi gibi tedbirler söz konusu olabilmektedir.^{16,17}

STEREOKİMYA VE KİRALİTE KAVRAMLARININ KISA TARİHÇESİ

Louis Pasteur’ün 1850’li yılların sonlarında yaptığı çalışmalar ile farmasötiklerde stereokimya uygulamalarının ilk adımları atılmış ve kiral moleküllerin varlığı ilk kez ortaya konmuştur. Pasteur, doğal tartarik asidin polarize ışık düzlemini çevirirken laboratuvarında sentezlenen tartarik asidin bu ışık düzlemini etkilemediğini gözlemlemiştir. Bunun üzerine sentezlenen tartarik asit bileşiğini mikroskop yardımıyla pens kullanarak 2 ayrı saf kristal forma ayırmıştır. Bu 2 yeni formun ise polarize ışık düzlemini birbirine zıt yönde çevirdiğini tespit eden Pasteur, “doğal organik bileşiklerin kiral olduğunu ve bunların kendi ayna görüntüleriyle üst üste çakışmadığını” bildirmiştir.^{5,11,18} Stereokimyadaki gelişmeler Jacobus Henricus van’t Hoff ve Joseph-Achille Le Bel’in birbirinden bağımsız olarak yürüttüğü çalışmalarla devam etmiştir. Bu

çalışmalar ile moleküllerin 3 boyutlu yapısının optik aktivite ile ilişkili olduğu ortaya konulmuş, ayrıca optik aktivite moleküldeki asimetric karbon atomu varlığıyla ilişkilendirilmiştir.^{5,18}

Sentetik ilaç üretiminin ivme kazandığı XX. yüzyıl itibarıyla izomer karışımı formunda piyasaya sürülen yeni ilaç sayısındaki artışla birlikte, bunlara bağlı ciddi AİR gelişimi örnekleri de görülmeye başlanmıştır.² İlaç geliştirme düzenlemelerinde pek çok bakımdan dönüm noktası olan talidomid trajedisi, izomer karışımlarına bağlı ciddi AİR’lerin en bilinen örneğidir.^{7,19} Talidomidde bağlı fokomeli trajedisini takiben izomer karışımları ve ilaç güvenliliği ilişkisi temelinde, bu derlemenin ilgili bölümünde detaylandırılacak gelişmeler yaşanmıştır. Gelişen teknolojiler sayesinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)], rasematlar başta olmak üzere izomer karışımı niteliğindeki ilaçların her bir enantiyomerinin aktivitesinin değerlendirilmesini ve yeni kiral ilaçların mümkünse saf enantiyomer olarak geliştirilmesini önermektedir.^{7,20} Günümüzde kullanılan ilaçların yarısından fazlası kiral bileşiklerdir. Buna ek olarak, son yıllarda saf enantiyomer oranının dikkate değer düzeyde arttığı dikkat çekmektedir.^{21,22}

KİRALİTENİN FARMAKOKİNETİK VE FARMAKODİNAMİK ETKİLERE YANSIMALARI: KİRAL DÖNÜŞÜM ÖRNEKLERİ

Rasemat ve saf enantiyomer yapıdaki ilaçlar arasında bazı farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler farklılık göstermektedir. İlaçların 3 boyutlu yapıları nedeniyle oluşan farklılıklar farmakokinetik süreçlerin tamamında kendini gösterebilir.²³ İlaçların birçoğu gastrointestinal kanaldan konsantrasyon gradiyenti doğrultusunda pasif difüzyon ile emilir. Örneğin dihidroksifenilalanin (DOPA) enantiyomerlerinden olan D-DOPA’nın emilimi bu şekilde gerçekleşir. Ancak DOPA’nın Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan enantiyomeri L-DOPA’dır. L-DOPA, sindirim kanalından stereoselektif olarak aktif difüzyon ile emilir. Dolayısıyla biyolojik bariyerlerden geçiş özelliği enantiyomerinden farklıdır.^{7,24} Bir antihistaminik ilaç olan levosetirizin oral uygulamayı takiben hızla ve geniş ölçüde emilir, zayıf metabolize olur,

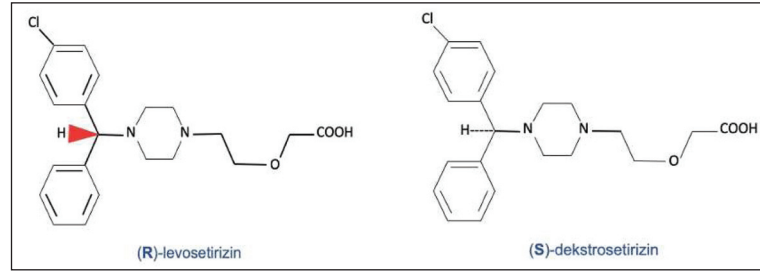
rasemat ile karşılaştırılabilir bir farmakokinetik profil sergiler ve daha uzun etkilidir.²⁵ Verapamilin 2 enantiyomerinden R izomerinin biyoyararlanımı, S izomerine göre 2 kattan fazladır. Karaciğerde ilk geçiş etkisine uğraması, S-verapamil biyoyararlanımındaki düşüşün nedenidir.^{26,27} Verapamilin kararlı duruma eriştiğindeki dağılım hacmi R izomerinin 2,74 iken S izomerininki 6,42'dir.²³ Başka bir kardiyovasküler sistem ilacı örneği olarak, bir rasemat olan varfarinin yapısında bulunan R-varfarin, plazma proteinine S-varfarine göre daha düşük oranda bağlanır, daha yüksek dağılım hacmine sahiptir.²⁸ Varfarinin S izomeri, R izomerinden 3-5 kat daha güçlü etkiye sahiptir.^{29,30} Varfarinin S izomeri halka oksidasyonu ile metabolize olurken, bu izomerden daha az potent olan R izomerinin yan zincir redüksiyonu ile metabolize olduğu bilinmektedir.³¹ İlaç metabolizmasında rol alan enzimlerde görülebilen polimorfizmlerden kaynaklanan bireysel farklılıklar da ilaç eliminasyonu açısından değinilmesi gereken bir diğer noktadır. Başlıca CYP2C9 enzimi tarafından metabolize edilen S izomeri, bu enzim polimorfizmi gözlenen popülasyonlarda varfarinin pozolojisi ve toksisitesi bakımından değişkenliklere daha açık konumdadır.^{23,29,30} Farmakokinetik değişikliklere verilebilecek bir diğer örnek yaygın kullanılan omeprazoldür. Omeprazolün S izomeri, R izomerine göre CYP2C19 enzimi ile daha az metabolize olduğundan S izomerin plazma konsantrasyonunun diğer izomere göre daha yüksek seyrettiği bilinmektedir.^{23,27} Bununla birlikte, beyaz ırk popülasyonunun yaklaşık %3, Asyalı popülasyonun ise %15-20'sinde eliminasyon hızını etkileyebilecek fonksiyonel CYP2C19 enzimi eksikliği bildirilmiştir.³² Beta bloker enantiyomerlerinin plazmadaki konsantrasyonlarının oransal büyüklüğü her koşulda sabit değildir. Grup içinde yer alan ilaçlar arasında değişkenlik gösterir. Üstelik bu durum; ilacın pozolojisiyle, hastanın genetiğiyle, fenotipiyle, altta yatan hastalıklarıyla vb. faktörlerle de etkileşerek ilacın hem farmakokinetiğini hem de farmakodinamiğini etkileyebilir.³³

Kiralitenin neden olduğu farmakodinamik farklılıklar bazı ilaçların etkisinde de kendisini gösterebilir. Örneğin beta blokerler en az bir kiral merkeze sahiptir ve beta-adrenerjik reseptöre bağlanmada yüksek derecede enantiomer selektifliği gösterirler. Bazı

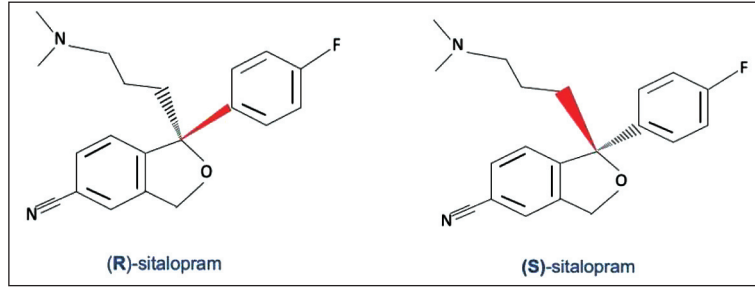
beta blokerlerin enantiyomerlerinin, antiaritmik aktiviteyi daha belirgindir ve bazıları ise alfa adrenerjik antagonist etkilidir.³³ L-propranolol beta bloker etkiye sahipken D izomeri inaktiftir. Karvedilolün (-)-S izomeri nonselektif beta-adrenoseptör bloker nitelikte iken, (-)-S ve (+)-R izomerleri tek başına neredeyse eşit alfa bloker etkiye sahiptir.³¹ Bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan kaptoprilin S izomeri, R izomerinden yaklaşık 100 kat daha fazla enzim inhibitörü gücüne sahiptir.³⁴ Bu belirgin fark nedeniyle kaptoprilin sadece S izomeri geliştirilip pazara sunulmuştur.³⁵ Antihistaminiklerden levosetirizin, dekstrosetirizinden daha aktif ve daha etkilidir.²⁵

Stereoizomerik özellikleri bakımından farklılık gösteren ilaçlarla yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, saf enantiyomer kullanımının doz azaltımı, doz-yanıt ilişkisinin daha yalın hâle getirilmesi, bireysel değişkenliğin azaltılması, inaktif enantiyomerlere bağlı olası toksisitenin azaltılması gibi etkililik ve güvenilirlik avantajları olduğunu göstermektedir.³⁶ Bu doğrultuda ilaç pazarında "**kiral dönüşüm**" olarak adlandırılan, daha önce piyasada yer alan rasematın etkin olan enantiyomerinin saflaştırılarak piyasaya sürülmesi durumuna sıklıkla rastlanabilmektedir.^{7,8,27,35}

Setirizin, 2. kuşak selektif H₁ reseptör antagonisti olan bir piperazin derivativesidir. Alerjik rinitin, idiyopatik ürtikerin semptomlarının tedavisinde kullanılır. Rasemat formunda 1989 yılında piyasaya çıkan setirizinin yapısındaki asimetric karbon atomu, S ve R enantiyomerlerinin varlığına neden olmuştur (Şekil 2). Aktif izomer olan R enantiyomerinin (levosetirizin) diğerine göre H₁ reseptörlerine 30 kat daha fazla afinite gösterdiği belirlenmiştir.³⁷ Bu afinitenin, levosetirizine ait disosiyasyon yarılanma ömrünün daha uzun olmasından kaynakladığı saptanmıştır. Ayrıca levosetirizinin S izomerine göre dağılım hacminin daha düşük ve renal klirensinin daha az olduğu saptanmıştır. Bu farmakokinetik veriler, levosetirizinin diğer izomere göre avantajlı olduğu sonucunu doğurmuştur. Aktif izomerin bahsedilen farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri levosetirizinin saf izomer formda 2001 yılında piyasaya çıkmasına zemin hazırlamıştır.²⁵ Günümüzde ilaç pazarında setirizin ve levosetirizin müstahzarlarının her ikisi de bulunmaktadır.



ŞEKİL 2: "Setirizin" in R ve S izomerlerinin kimyasal yapısı.



ŞEKİL 3: "Sitalopram" in R ve S izomerlerinin kimyasal yapısı.

Setirizine benzer şekilde sitalopram, taşıdığı bir asimetrik karbondan dolayı 2 enantiyomer içeren bir rasemik karışımdır. Enantiyomerler S (essitalopram) ve R izomerleridir (Şekil 3). Seçici serotonin geri alım inhibitörü grubundan bir anti-depresan olan ilacın etkisinin ağırlıkla essitalopram ve metabolitlerinden kaynaklı olduğu belirlenmiştir. Vücutta essitalopram ve metabolitleri, R izomer ve metabolitlerine göre daha hızlı elimine edilmektedir. Rasematın aşırı doz kullanımına bağlı görülebilen AİR'lerin R izomerinin metabolitlerinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Saflaştırılmış S izomeri olan essitalopram, rasematına kıyasla yarar/risk oranının daha yüksek olabileceği öngörüsüyle 2001 yılında pazara sunulmuştur.^{27,35,38} Günümüzde sitalopram ve essitalopram müstahzarlarının her ikisi de ilaç pazarında yer bulmaktadır.

Saf enantiyomer formundaki ilaçlar, ilaç şirketleri tarafından yalnızca yeni ilaç geliştirilmesinde değil, aynı zamanda jenerik ilaçla rekabette savunma stratejisinin bir parçası olarak da kullanılabilir. "Kiral dönüşüm"ün sağladığı farmakokinetik ve farmakodinamik avantajlar ile ilacın yaşam süresini uzatan bir yol olduğu bilinmek-

tedir.^{8,22,36,39} İlaç pazarında saf enantiyomer içeren preparat sayısı yıllar içinde artmıştır. 1985-1988 yılları arasında piyasaya giren ilaçlardan saf enantiyomer olanlar %11,8 iken, 2001-2004 yıllarında saf enantiyomerlerin payı artarak %39,0'a ulaşmıştır.⁴⁰ Bu artış trendinin devam ettiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. 2010 yılında FDA tarafından onaylanmış yaklaşık 10 ilaçtan 7'sini saf enantiyomer ilaçların oluşturduğu raporlanmıştır.¹⁹ Maliyet yönünden de saf enantiyomerlerin payı artış göstermektedir. 2005 yılında dünyada saf enantiyomer terapötiklerin maliyeti, tüm ilaç pazarının %37'sini oluşturmuştur. 2000-2005 yılları arasında saf enantiyomer terapötiklerin satışında yıllık büyüme oranı %11 olarak belirtilmiştir.⁷

İLAÇ GÜVENLİLİĞİ VE KİRALİTENİN İLAÇ GÜVENLİLİĞİYLE İLİŞKİSİ

Kiral moleküllerin kendilerine özgü tekil bir yapıya sahip olduğu bilinmektedir. Yapı-aktivite ilişkisinin önemi değerlendirildiğinde, rasemik karışımların veya ayrı ayrı stereoizomerlerden oluşan ilaç müstahzarlarının özellikleri, ilaç etkisini değiştirebilecek şekilde farklılık gösterebilmektedir.⁵ Nitekim kiralite,

ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştirebileceği gibi ilaç etkileşimleriyle veya toksikolojik yanıtlarıyla çeşitli güvenlik sorunlarına da zemin hazırlayabilir.^{10,20,23,41}

Bazı kiral bileşiklerde enantiyomerlerden biri istenen terapötik etkiyi oluştururken, diğeri bu terapötik etkiden yoksun olabildiği gibi çeşitli güvenlik sorunlarına da yol açabilir. Örneğin D-penisilamin söz konusu nedenden ötürü saf izomer formunda piyasaya giren bir ilaçtır. D-penisilamin; sistinüri, romatoid artrit ve Wilson hastalığı tedavisinde kullanılan bir ilaç olup, optik nörit gibi ciddi AİR'lerin daha çok L enantiyomerinden kaynaklandığı belirlenmiştir. Bu izomerin piridoksin-bağımlı enzimleri inhibe ettiği tespit edilmiştir. Bu verilerin ışığında L enantiyomeri rasemattan ayrılmış ve ilaç D-penisilamin olarak piyasaya çıkmıştır.^{42,43} Benzer bir durum L-DOPA için de söz konusudur. Çalışmalarda rasemat formundaki DOPA, Parkinson hastalığının tedavisinde farmakolojik olarak etkili bulunmuştur. Bununla birlikte, ilaca bağlı granülozitopeni insidansının oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir. L-DOPA tek başına uygulandığında ise bu AİR insidansının azaldığı ve farmakolojik etkinin devam ettiği saptanmıştır. Bu tespit, rasemat yerine L-DOPA'nın ilaç pazarında yerini bulmasını kolaylaştırmıştır.^{22,31} Tüberküloz enfeksiyonu tedavisinde kullanılan bir antibiyotik olan etambutol de ilk olarak rasemik formda piyasaya çıkmış, ancak kısa süre sonra ilacın görme bozukluğuna yol açtığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar, ilacın D izomerinin tüberküloz farmakoterapisinde etkili olduğunu, L izomerinin ise sözü edilen toksik etkiden daha çok sorumlu olduğunu göstermiştir.⁴⁴

Talidomid trajedisi stereoizomerik yapı nedeniyle karşılaşılan güvenlik problemlerinin en bilineni olarak sayılabilir. 1950'li yıllarda hiperemesis gravidarum tedavisinde kullanılmaya başlanan rasemik karışım yapısındaki talidomid, gebeliğin erken dönemlerinde kullanıldığında, çoğunluğu Avrupa ülkelerinde olmak üzere 10.000'den fazla bebekte fokomeli başta olmak üzere çeşitli konjenital deformitelere neden olmuştur.⁴⁵ Daha sonra yapılan çalışmalarda, talidomidin R enantiyomeri sedatif, S enantiyomerinin ise teratojenik etki ile ilişkilendirilmiş ve konu tıp literatüründe sıklıkla yer almıştır.^{2,7,10}

Talidomid günümüzde sıkı farmakovijlans uygulamaları çerçevesinde oluşturulan risk yönetim planıyla multipl miyelom ve ciddi eritema nodozum tedavisinde kullanılmaktadır.⁴⁶

Stereokimyasal yapısal özellikler ile ilaç etkililiği ve güvenliliği farklılıkları arasındaki ilişki giderek daha fazla dikkat çekmekte olan bir durumdur. Konu ile ilgili teknolojik gelişmelerin ve literatür bilgisinin zenginleşmesinin, saf enantiyomerlerin çoğunlukta olduğu daha etkili ve güvenli ilaçların geliştirilmesine zemin hazırlayabileceği öngörülebilmektedir.^{4,31,35}

SONUÇ

Uygun şekilde üretilen saf enantiyomerlerin izomer karışımlarına göre daha etkili ve güvenli olduğunu bildiren çalışmalar, literatürde yer alıyor olmakla birlikte günümüzde hâlen saf izomer formunda ilaç geliştirilmesi zorunluluğu bulunmamaktadır. Öte yandan, rasemat formundaki ilaçlar ile ilgili giderilememiş endişeler nedeniyle gelecekte karışımların piyasaya sunulmaları yeni bilimsel doğrulamalar gerektirebilir.⁹ Sağlık otoritelerinin de piyasada bulunan çok sayıda kiral ilaç ile ilgili stereoizomerizm temelinde prelinik ve klinik yeni araştırmalar isteyebileceği de öngörülebilmektedir. Sonuç olarak kiral moleküllerin etkililikleri, güvenlilikleri, uygunlukları ve maliyetleri gibi yönlerinin gelişen yeni teknolojiler ışığında araştırılmasına duyulan ihtiyaç varlığını korumaktadır. Dolayısıyla mevcut durum göz önüne alındığında ilaçların kiralitesi, orta vadeli bir bakış açısıyla değişik yönlerden tartışılmayı sürdürecektir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi

bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Ayfer Bahar, Volkan Aydın, Ahmet Akıcı; **Tasarım:** Ayfer Bahar, Volkan Aydın, Caner Vızdıklar, Ahmet Akıcı; **Denetleme/Danışmanlık:** N. İpek Kırmızı Sönmez, Volkan Aydın,

Ahmet Akıcı; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ayfer Bahar, Volkan Aydın, Caner Vızdıklar, Ahmet Akıcı; **Analiz ve/veya Yorum:** N. İpek Kırmızı Sönmez, Volkan Aydın, Volkan Aydın, Ahmet Akıcı; **Kaynak Taraması:** Ayfer Bahar, Caner Vızdıklar, Volkan Aydın; **Makalenin Yazımı:** N. İpek Kırmızı Sönmez, **Eleştirel İnceleme:** Ahmet Akıcı; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** N. İpek Kırmızı Sönmez.

KAYNAKLAR

- McConathy J, Owens MJ. Stereochemistry in drug action. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2003;5(2):70-3. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Blaser HU. Chirality and its implications for the pharmaceutical industry. Rend Fis Acc Lincei. 2013;24(3):213-6. [Crossref]
- Caner H, Groner E, Levy L, Agranat I. Trends in the development of chiral drugs. Drug Discov Today. 2004;9(3):105-10. [Crossref] [PubMed]
- Ariëns EJ. Stereochemistry, a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology. Eur J Clin Pharmacol. 1984;26(6):663-8. [Crossref] [PubMed]
- Smith SW. Chiral toxicology: it's the same thing...only different. Toxicol Sci. 2009;110(1):4-30. [Crossref] [PubMed]
- Gal J. Single-isomer science: the phenomenon and its terminology. CNS Spectr. 2002;7(4 Suppl 1):8-13. [Crossref] [PubMed]
- Lin GQ, Zhang JG, Cheng JF. Overview of chirality and chiral drugs. In: Lin GQ, You QD, Cheng JF, eds. Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action. 1st ed. Hoboken, N.J: John Wiley & Sons. 2011. p.3-28. [Crossref] [PMC]
- Tucker GT. Chiral switches. Lancet. 2000;355(9209):1085-7. [Crossref] [PubMed]
- Singh K, Shakya P, Kumar A, Alok S, Kamal M, Singh SP. Stereochemistry and its role in drug design. IJPSR. 2014;5(11):4644-59. [Link]
- Yang G, Bu HZ. Toxicology of chiral drugs. In: Lin GQ, You QD, Cheng JF, eds. Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action. 1st ed. Hoboken, N.J: John Wiley & Sons. 2011. p.381-99. [Crossref]
- Solomons TWG, Fryhle CB, Snyder SA. Stereochemistry: chiral molecules. Organic Chemistry. 12th ed. USA: Wiley; 2016. p.193-239.
- Pidcock E. Achiral molecules in non-centrosymmetric space groups. Chem Commun (Camb). 2005;(27):3457-9. [Crossref] [PubMed]
- Sanganyado E, Lu Z, Fu Q, Schlenk D, Gan J. Chiral pharmaceuticals: a review on their environmental occurrence and fate processes. Water Res. 2017;124:527-42. [Crossref] [PubMed]
- Roos G, Roos C. Isomers and stereochemistry. Organic Chemistry Concepts. 1st ed. Academic Press; 2015. p.43-54. [Crossref] [PubMed]
- Caldwell J, Wainer IW. Stereochemistry: definitions and a note on nomenclature. Hum Psychopharmacol. 2001;16(S2):S105-S107. [Crossref] [PubMed]
- Rehan HS, Chopra D, Kakkar AK. Physician's guide to pharmacovigilance: terminology and causality assessment. Eur J Intern Med. 2009;20(1):3-8. [Crossref] [PubMed]
- Akıcı A, Oktay S. Rational pharmacotherapy and pharmacovigilance. Curr Drug Saf. 2007;2(1):65-9. [Crossref] [PubMed]
- Mozga T, Prokop Z, Chaloupková R, Damborský J. Chiral aliphatic hydroxy compounds in nature: a review of biological functions and practical applications. Collect Czechoslov Chem Commun. 2009;74(7):1195-278. [Crossref]
- Agranat I, Wainschein SR, Zusman EZ. The predicated demise of racemic new molecular entities is an exaggeration. Nat Rev Drug Discov. 2012;11(12):972-3. [Crossref] [PubMed]
- FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs. Chirality. 1992;4(5):338-40. [Crossref] [PubMed]
- Calcaterra A, D'Acquarica I. The market of chiral drugs: chiral switches versus de novo enantiomerically pure compounds. J Pharm Biomed Anal. 2018;147:323-40. [Crossref] [PubMed]
- Nguyen LA, He H, Pham-Huy C. Chiral drugs: an overview. Int J Biomed Sci. 2006;2(2):85-100. [PubMed] [PMC]
- Dong H, Guo X, Li Z. Pharmacokinetics of chiral drugs. In: Lin GQ, You QD, Cheng JF, eds. Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action. 1st ed. Hoboken, N.J: John Wiley & Sons; 2011. p.347-79. [Crossref]
- Nerurkar SG, Dighe SV, Williams RL. Bioequivalence of racemic drugs. J Clin Pharmacol. 1992;32(10):935-43. [Crossref] [PubMed]
- Tillement JP, Testa B, Brée F. Compared pharmacological characteristics in humans of racemic cetirizine and levocetirizine, two histamine H1-receptor antagonists. Biochem Pharmacol. 2003;66(7):1123-6. [Crossref] [PubMed]
- Hanke N, Türk D, Selzer D, Wiebe S, Fernandez É, Stopfer P, et al. A Mechanistic, enantioselective, physiologically based pharmacokinetic model of verapamil and norverapamil, built and evaluated for drug-drug interaction studies. Pharmaceutics. 2020;12(6):556. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Somogyi A, Bochner F, Foster D. Inside the isomers: the tale of chiral switches. Aust Prescr. 2004;27(2):47-9. [Crossref]
- Yacobi A, Levy G. Protein binding of warfarin enantiomers in serum of humans and rats. J Pharmacokinetic Biopharm. 1977;5(2):123-31. [Crossref] [PubMed]
- Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. Clin Pharmacokinet. 2001;40(8):587-603. [Crossref] [PubMed]
- Brunton LB, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. [Link]
- Chhabra N, Aseri ML, Padmanabhan D. A review of drug isomerism and its significance. Int J Appl Basic Med Res. 2013;3(1):16-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. Br J Clin Pharmacol. 2001;52(4):349-55. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mehvar R, Brocks DR. Stereospecific pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-adrenergic blockers in humans. J Pharm Pharm Sci. 2001;4(2):185-200. [PubMed]
- Chirumamilla RR, Marchant R, Nigam P. Captopril and its synthesis from chiral intermediates. J Chem Technol Biotechnol. 2001;76(2):123-7. [Crossref]

35. Liu Y, Gu XH. Pharmacology of chiral drugs. In: Lin GQ, You QD, Cheng JF, eds. *Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action*. 1st ed. Hoboken, N.J: John Wiley & Sons; 2011. p.323-45. [[Crossref](#)]
36. Agranat I I, Caner H. Intellectual property and chirality of drugs. *Drug Discov Today*. 1999;4(7):313-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Chmielewska A, Konieczna L, Bączek T. A novel two-step liquid-liquid extraction procedure combined with stationary phase immobilized human serum albumin for the chiral separation of cetirizine enantiomers along with M and P parabens. *Molecules*. 2016;21(12):1654. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Sánchez C, Bøgesø KP, Ebert B, Reines EH, Braestrup C. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;174(2):163-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Nerkar AG, Lade KS, Gadhawe NA, Sawant SD. Chiral switches: a review. *J Pharm Res*. 2011;4(4):1300-3. [[Link](#)]
40. Murakami H. From racemates to single enantiomers-chiral synthetic drugs over the last 20 years. *Top Curr Chem*. 2007;269:273-99. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Abram M, Jakubiec M, Kamiński K. Chirality as an important factor for the development of new antiepileptic drugs. *ChemMedChem*. 2019;14(20):1744-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Eidelman C, Lowry JA. D-Penicillamine. In: Brent J, Burkhart K, Dargan P, Hatten B, Megarbane B, Palmer R, eds. *Critical Care Toxicology*. 2nd ed. Cham: Springer International Publishing; 2016. p.1-7. [[Link](#)]
43. Kean WF, Lock CJ, Howard-Lock HE. Chirality in antirheumatic drugs. *Lancet*. 1991;338(8782-8783):1565-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Lim SA. Ethambutol-associated optic neuropathy. *Ann Acad Med Singap*. 2006;35(4):274-8. [[PubMed](#)]
45. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015;105(2):140-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Tokunaga E, Yamamoto T, Ito E, Shibata N. Understanding the thalidomide chirality in biological processes by the self-disproportionation of enantiomers. *Sci Rep*. 2018;8:17131. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]