

## 의약품의 손대칭성과 생리 활성

권순경\*

덕성여자대학교 약학대학

### Chirality of Drug Molecules and Biological Activity

Soon-Kyoung KWON\*

College of Pharmacy, Duk-Sung Women's University

(Received July 11, 1996; accepted september 10, 1996)

**Summary** – Chirality is important in the context of biological activity because at a molecular level, asymmetry dominates biological process. While most pharmaceuticals of natural origin are single enantiomers, most of the synthesized chiral drugs are used in the form of racemic mixtures of two or more diastereomers. The enantiomers of a racemic drug generally differ in pharmacodynamic and pharmacokinetic properties as a consequence of stereoselective interaction with optically active molecular components of living organism. In pharmacokinetics and pharmacodynamics enantioselectivity plays an important role.

The information on the sum of eutomer and distomer in a racemic drugs is very important in the estimation of therapeutic advantage and/or toxicity of racemates. The choice of preferentially developing a single enantiomer should be based on actual therapeutic advantages and especially improved safety.

**Keywords** □ chirality, drug molecule, biological activity

#### 비대칭성과 생리활성

Pasteur는 “우주는 비대칭이다(The universe is dissymmetrical).”라고 간파(看破)했지만 의약품에 있어서도 비대칭성의 중요성이 점차 고조되고 있다(Hegstrom 등, 1990; Mason, 1984; Bradley, 1994).

역사적으로 고찰해 볼때 화합물의 광활성(optical activity)은 1815년 불란서 물리학자 Biot에 의해서 처음 발견되었다. 광활성이란 화합물이 광선의 편광면을 회전시킬수 있는 능력을 말하며, 이러한 현상은 분자의 비대칭성에 기인한다는 사실이 Biot의 제자였던 Pasteur에 의해서 확인되었다(Weyer, 1974; Wainer, 1993).

화학분자가 비대칭이 되기 위해서는 원자나 원자단의 3차원적 배열이 달라야 하며 특히 흥미 있는 것은 입체이성체가 쌍을 이룰 경우인데 분자구조 중에 비대칭 탄소(asymmetric carbon)가 있을 경우 이들은 서로 거울상의 관계에 있게 되며 이를 손대칭현상(chirality) 또는 거울상이성현상(enantiomerism)이라 한다. 비대칭탄소가 n개 일때는 대칭면이 없을 때 2<sup>n</sup>개의 입체이성체가 있을 수 있다. 거울

상의 관계에 있는 이성체를 거울상 이성질체(enantiomer)라고 하고 이 이성체는 물리적 성질과 화학적 성질이 같으며 오로지 편광면의 회전 방향이 서로 반대일 뿐이다. 편광(偏光)은 진동면이 하나인 광선을 말한다(Ariens, 1986b).

자연에 존재하는 물질들은 모두 광활성을 갖고 있는 단일 이성체로 존재하는데 광활성이 발견된지 150여년이 지난 지금까지도 그 이유를 완전히 이해하지 못하고 있다. 다만 생화학적 관점에서 보았을 때 단일이성체의 반응속도는 동일화합물의 racemate보다 빠르다는 사실이 잘 알려져 있고 또한 수백만년 동안의 진화과정에서 생체계는 입체특이적 방법을 활용하므로써 어느 한쪽 이성체만이 더욱 더 효과적으로 합성되므로써 결국 단일 이성체만이 형성되도록 진화한것이라고 생각할 수 있다(Williams, 1990; Pifferi, 1995).

의약품의 비대칭성이 중요한 것은 화합물이 분자수준에서 생리활성을 나타낼 때 중요한 역할을 하기 때문이다. 비대칭성이 생리活性的의 전제조건은 아니나 비대칭 중심을 갖고 있는 분자에서는 거울상 이성질체의 생리활성에 있어서 커다란 차이가 있을 수 있다(Sheldon, 1993; Wainer, 1993; Testa, 1986).

입체 이성질체가 생물체 내에서 흡수, 분포, 대사, 배설과정과 같은 약동력 성질과 또는 수용체나 효소와의 상호작용

\* To whom correspondence should be addressed.

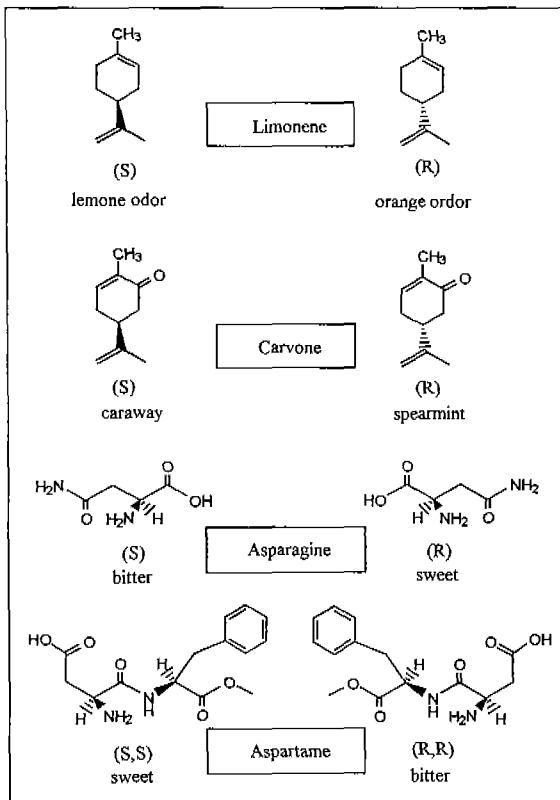


Fig. 1. Enantioselectivity in taste and odor perception(Sheldon, 1993).

용으로 인해 나타나는 약효와 독성에 있어서도 차이가 있을 수 있기 때문이다(Brodie, 1972; Simonyi 등, 1984; Testa 등, 1986; Ariens 등, 1986a; Drayer, 1986; Jamali 등, 1989).

이것은 모든 생리활성 물질에 적용할 수 있는 일반현상으로서 의약품 뿐만 아니라 살충제, 제초제, 향료 그리고 식품첨가물에서 관찰된다(Ariens 등, 1988; 1990; Eichelbaum, 1988).

생체기관을 형성하는 대부분의 단위분자 자체가 이미 비대칭이라는 사실을 감안할 때 생리활성 물질과 생체구성 분자와의 상호작용에 있어서 비대칭성이 중요한 역할을 하리하는 것은 쉽게 이해할 수 있다(Williams 등, 1985; Ariens, 1987).

보통 합성 화합물들은 거울상 이성질체가 50:50으로 구성되어 있으며 이를 라세미체(racemate)라 한다. 라세미체로부터 물리적 성질과 화학적 성질이 같은 거울상 이성질체를 둘로 분리한다는 것은(分割, resolution) 매우 어려워서 과거에는 대개 학술적 차원에서 다루었을 뿐이다. 그러나 오늘날에는 라세미체를 분할할 수 있는 다양한 기술이 개발되어 단일이성체 생산이 가능해졌고 적지 않은 수의 의약품들이 개발 초기 단계부터 단일 이성체로 개발되어 시중에 판매되고 있는 실정이다(Ariens 등, 1984; Walle 등, 1986; Ariens

등, 1986a; Drayer 등, 1986, 1987, 1988) (Fig. 1).

### 효소의 거울상 이성질체 선택성(Enantioselectivity)

의약품은 외부에서 체내로 투입되는 이질적인 화학물질이며 이러한 이질적인 화학물질이 생리활성을 나타내기 위해서는 3가지 과정을 거치게 된다(Ariens, 1988). 즉 노출과정(exposer phase), 약동력 과정(pharmacokinetic phase) 그리고 약물동태 과정(pharmacodynamic phase)으로서 일단 약물이 투여되면 흡수, 분포, 대사, 배설과정인 약동력 과정을 거치게 되며 노출과 약동력 과정을 합쳐서 약물의 생체이용(bioavailability)이라 한다. 또한 약물은 표적 조직(target tissue)의 작용부위 즉 수용체나 또는 효소와 상호작용을 통해 생리활성을 발현하게 되는데 이런 과정을 약물동태과정이라 한다.

약동력과정과 약물동태과정에서 중요한 것은 약물과 혈청단백의 결합이며 chiral약품에 있어서 입체이성체들은 혈청단백과의 친화력에 차이가 있으므로 비결합상태의 약물 농도에 차이가 생기게 된다(Kragh-Hansen, 1988; Tucker 등, 1990). 약물결합과 주로 관련이 있는 혈청단백은 HSA(Human Serum Albumin)와 AGP( $\alpha_1$ -Acid glycoprotein)이다. 논란의 여지가 없는 것은 아니지만(Brodersen 등, 1984; Honore, 1990; Kragh-Hansen, 1988) HSA에는 2개의 결합부위(major binding site) 즉 warfarin-azapropazone과 indolebenzodiazepine이 그리고 AGP에는 1개의 결합부위가 있는 것으로 추정되고 있다(Muller, 1975, 1979; Sudlow 등, 1975; Fehske 등, 1981; Sjöholm 등, 1979; Brunner 등, 1985).

효소의 거울상 이성질체 선택성(enantioselectivity)은 약물동태에서 뿐만 아니라 약동력과정에서도 매우 중요하다. 외부인자(xenobiotics)인 약물은 체내에서 효소에 의해 대사되어 다른 물질로 변하는데 키랄분자인 경우 여러개의 이성체 중에서 특정 이성체만이 선택적으로 효소의 작용을 받게 되며 선구키랄성 분자(prochiral molecule)에서도 역시 마찬가지다(Jamali, 1989; Lee 등, 1990). 이런 효소의 작용을 거울상 이성질체 선택성이라 한다. 중심원자에 동일한 원자 또는 원자단이 결합되어 있어서 그 중 하나만을 다른 치환기로 바꾸면 비대칭 중심이 될 수 있는 것을 선구키랄성이라고 하고 그러한 중심원자를 갖는 분자를 선구키랄성 분자라 한다. 이렇게 대사되어 형성된 물질 즉 대사체는 바람직하지 않은 부작용 즉 독성을 나타낼 수 있다(Tucker 등, 1990; Low 등, 1978).

거울상 이성질체 특이성으로 형성된 대사물이 독성을 나타내는 예로 국소마취제인 prilocaine을 예들들어 설명하면 Prilocaine은 생체내에서 amide 분해효소의 작용을 받아 분해되며 이때 메트헤모글로빈 혈증(methemoglobinemia)의 원인 물질인 o-toluidine이 형성된다(Reynolds, 1987). Pri-

locaine은 비대칭탄소가 하나이므로 2개의 거울상 이성질체가 존재할 수 있으며 그 중에서 [R]-이성체는 분해속도가 너무나 빨라서 o-toluidine의 생성이 급격히 증가하므로서 독성을 나타내게 된다. 그러나 [S]-이성체는 대사가 완만해서 부작용이 거의 없다(Takada 등, 1966; Benoit 등, 1972) (Fig. 2.).

약리학적으로 매우 중요한 생체변환과정(biotransformation)으로서 선구키랄성 입체 특이성(prochiral stereospecificity)과 관련된 예로서 dopamine에서 [R]-noradrenaline이 형성되는 것을 들 수 있다. Dopamine이 β-hydroxylase에 의해서 선택적으로 [R]-form만이 형성되며 이 생체물질은 중요한 hormone이다.

결과적으로 약물의 약리효과는 pharmacodynamic과 pharmacokinetic 과정 모두의 영향을 받지만, 효소의 enantioselectivity는 어느 경우에도 핵심적 역할을 하고 있다. 그래서 라세미체 중에서 치료작용을 갖지 않거나 약한 이성체를 distomer라 하고 잠재적으로 독성의 원인이 될 수 있으므로 불필요한 불순물이라고 할 수 있다. 활성이 강한 이성체를 eutomer(Hansch, 1973)라 하고 두 거울상 이성질체를 eutomer와 distomer의 작용강도비를 "eudismic ratio (ER)"라고 한다. Eutomer의 활성도가 크면 클수록 ER도 커진다. 또한 두 enantiomer의 활성도 차는 약용량과 직접적인 관계가 있으며 약용량이 작으면 작을수록 enantiomer의 활성도차는 더 커진다. 이것은 일종의 경험법칙으로서 Pfeiffer법칙이라 한다(Pfeiffer, 1956).

이미 설명한 바와 같이 라세미체의 거울상이성체들은 광활성 생체거대분자와의 입체선택적 상호작용으로 말미암아 약물동태 및 약동력 성질에 차이가 있게 된다. 그러나 불행히도 의약관련자들은 대부분의 의약품이 라세미체라는 사실을 알지 못하거나 아니면 알고도 그 의미를 이해하지 못해 오랫동안 무시해 왔다. 그 결과 단일거울상이성질체 보다는 라세미체를 의약품으로 아무런 비판없이 사용되어 왔던 것이다(Drayer, 1987). Chiral의약품에서 흔히 경험하는

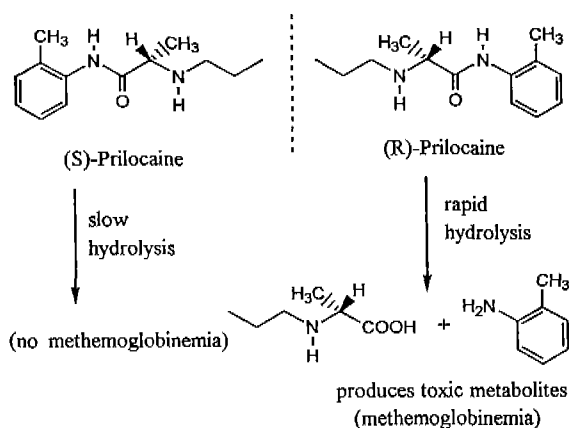


Fig. 2. Enantiospecific biotoxification in prilocaine.

사실이지만 문헌에서 절대배열을 나타내는 D, L과 R, S 그리고 편광면의 회전방향을 나타내는 (+), (-)와 d, l을 혼동하므로써 이러한 부호들을 잘못 사용하거나 또는 생략하는 경우가 많아서 혼란이 더욱 더 가중되어 왔다(Gal, 1988)

### 입체이성체의 약효와 독성관계

라세미체를 구성하는 두개의 거울상 이성질체의 생리활성 관계에서 아래와 같이 여러가지 경우로 나누어 생각할 수 있다. 지금까지 알려진 바로는 약효면에서 라세미체로 투여하는 것이 유리할 경우도 있고 또는 단일 이성체로 투여하는 것이 유리한 경우도 있다.

#### Distomer의 독성이 심각하지 않은 경우

2개 이성체 중의 하나가 치료효과가 없을 뿐만 아니라 독성도 전혀없는 distomer를 isomeric ballast라 한다(Ariens, 1986a). 이러한 예의 대표적인 것으로 최근 개발사용되고 있는 vigabatrin을 들 수 있다. Vigabatrin(gamma-vinyl-GABA)은 정신분열증과 신경질환치료에 사용되는 의약품으로서 γ-aminobutyric acid transaminase의 비가역 억제제이다. γ-Aminobutyric acid transaminase는 신경전달물질인 γ-aminobutyric acid(GABA)분해와 관련이 있는 효소이다(Grant 등, 1991). Vigabatrin은 stereocenter가 1개이므로 R-와 S-이성체가 있으며 약리효과와 잠재적 독성을 갖는 것은 S-vigabatrin이고 R-vigabatrin은 치료효과나 독성이 거의 없으므로 R-vigabatrin은 "isomeric ballast"에 해당된다. 인체에 약효와 독성이 모두 없는 R-vigabatrin을 제거한 활성형 S-vigabatrin을 개발하는 것은 비용면에서 전혀 유리하지 않으므로 racemate로 판매되고 있다(Fig. 3).

Aryloxypropranolamine계 혈압강화제는 β-차단제로서 화학구조적으로는 아드레날린 효능 호르몬인 noradrenaline의 구조와 유사하며 대부분 [S]-거울상 이성질체만이 강압효과를 갖고 있다.

즉 propranolol의 경우 [S]-이성체가 [R]-이성체 보다 130배 강압효과가 강하므로 [R]-이성체는 약효가 거의 없다고 할 수 있다. 그러므로 [R]-이성체를 distomer라 할 수 있는데 이 distomer는 부작용이 거의 없으므로 라세미체로 사용되고 있다(Barrett 등, 1968; Albani 등, 1984).

또한 라세미체로 사용되는 것은 이성체의 분리가 고전적

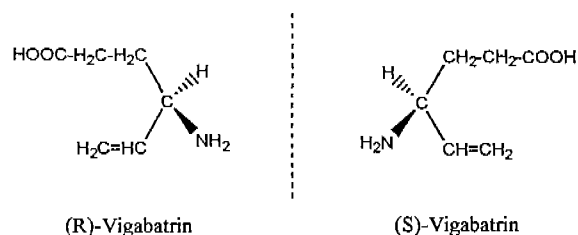


Fig. 3. Enantiomers of vigabatrin.

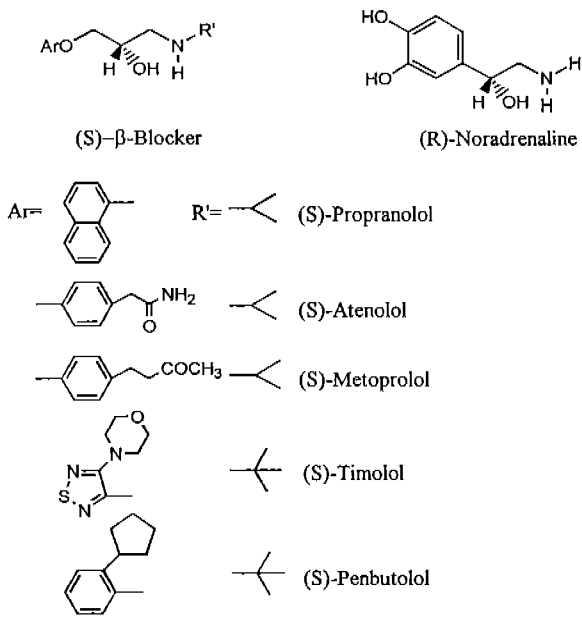


Fig. 4. Structures of the eutomers of β-blockers and β-adrenergic stimulant, noradrenaline.

인 방법으로는 쉽지 않다는 이유도 있었다. Atenolol (Hanson 등, 1973)과 metoprolol(Koch-Weser, 1979; Benfield 등, 1986)도 이 계통약물로서 거울상 이성질체의 생리활성비(eudismic ratio, ER)가 각각 12와 270이지만 이들 약물도 현재 라세미체로 사용되고 있다.

혈압 강하제 이외에 주로 녹내장 치료제로 사용되고 있는 timolol은 처음부터 순수한 [S]-이성체로 도입 판매되고 있다(Keats, 1984). 녹내장 치료 목적으로 사용될 때는 안구 내 압력 감소 작용이 원하는 약효이고 β-차단작용은 오히려 원하지 않은 부작용일 수 있다(Franciosa 등, 1972; Ulrich 등, 1972).

또한 penbutolol도 (S)-(-)-이성체로 도입되어 이용되고 있으며 사용빈도가 높은 β-차단제 중에서 친유성이 가장 강하다(Kaiser 등, 1980; Lund-Johansen, 1979).

만일 오늘날 Aryloxypropanolamine계 β-차단제가 신약으로 개발된다면 분명히 단일 이성체로 개발될 것으로 생각된다. 왜냐하면 부작용이 적다고는 하지만 치료효과에 아무런 기여도 하지 못하는 성분이 절반이나 혼합되어 있다는 것은 바람직하지 않기 때문이다. 또한 회귀하거나 아직 밝혀지지 않은 잠재적인 부작용물질일 가능성도 배제할 수 없기 때문이다(Fig. 4).

**Distomer의 독성이 심각한 경우**

Distomer가 독성을 나타내는 경우로서 이때는 라세미체로는 사용할 수 없고 처음부터 단일 이성체로 개발해야만 한다.

대표적인 예로서 1960년대 수면제로 사용되던 thalidomide의 비극적인 약화사고를 들 수 있다(Lenz, 1988).

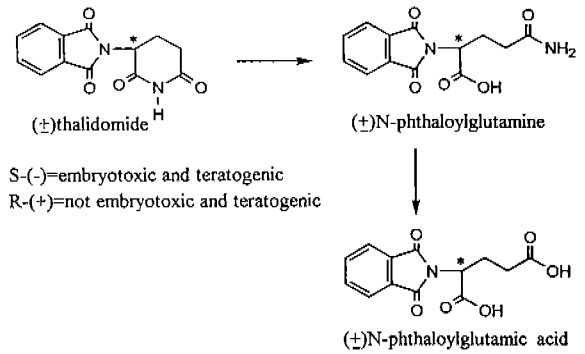


Fig. 5. The metabolic pathway of thalidomide in mice and rats(Lien, 1995).

Thalidomide는 비대칭 탄소가 있으므로 키랄분자이고 수면제로 도입되던 초기에는 별다른 부작용을 감지하지 못했으므로 라세미체로 판매되었다. 그러나 판매량이 증가함에 따라 해표상 기형아(phocomelia)의 출생이 급증했고, 그 후 조사 연구된 바에 의하면 [R]-이성체는 수면효과 이외에 별다른 부작용이 없었으나, [S]-이성체는 인간 태아에 대해 고도의 기형유발 작용을 갖고 있고 이로 말미암아 태아 기형형성의 원인이 된다는 사실을 불행히도 뒤늦게 알게 되었다(Fabro 등, 1967).

Thalidomide도 racemate를 분할하여 의약품으로 사용했다면 약화사고를 막을 수 있었을 것이다(Lien 등, 1976, 1995; Soudijn 등, 1983). S(-)-Thalidomide는 생체내에서 (-)-N-phthaloylglutamine를 거쳐 (-)-N-phthaloylglutamic acid로 대사되며 이 두 대사물질은 mouse와 rat의 태아에 기형유발작용이 있음이 밝혀졌다. R-(+)-이성체도 동일한 형태로 (+)-N-phthaloylglutamine를 거쳐 (+)-N-phthaloylglutamic acid로 대사되며 이 대사물질은 태아기형유발작용이 없다(Blaschke 등, 1979; Ockenfelds 등, 1970, 1976, 1977).

다른 한편 New Zealand산 토끼에서는 thalidomide의 3가지 광학이성체 (+), (-), (±) 모두가 태아기형작용을 유발한다는 것이 밝혀진 바 있다(Fabro, 1967). 동물의 종류에 따른 차이가 밝혀지므로써 독일 Munster대학 연구팀은 시험관에서 생체 pH조건하에서 뿐만 아니라 토끼생체내에서 R-(+)와 S(-)-이성체가 라세미화 된다는 사실을 발견했다. 따라서 사람에게 있어서도 라세미화 될 가능성이 있으므로 독성이 없는 것으로 알려졌던 R-(+)-thalidomide도 태아기형화작용을 유발할 수 있음을 시사하고 있다(Stinson, 1994) (Fig. 5).

혈압 강하제인 α-methyldopa는 단일이성체로 개발된 대표적인 고전적 합성 키랄약품이다. L-dopa에서 탄산기가 떨어지므로써 혈압상승작용을 나타내는 noradrenaline이 생기게 되는데 α-Methyldopa가 바로 decarboxylase의 촉매작용을 억제하므로써 noradrenaline의 형성을 저지한다(Finch 등, 1972; Day 등, 1972).

α-Methyldopa의 (S)-(-)-이성체만이 aromatic amino acid

decarboxylase의 기질이 되므로서 혈압강하 작용을 나타낼 수 있게 되므로 [S]-이성체만이 개발되어 판매되고 있다. [R]-이성체는 독성의 원인이 되므로 처음부터 단일체로 개발된 약이다.

마취제와 진통제로 널리 사용되고 있는 ketamine은 화학적으로는 남용약물인 phencyclidine과 매우 유사하다. 이 약물은 마취 효과 이후에 나타나는 부작용으로 환각작용과 흥분작용이 알려져 있다. Ketamine은 키랄 분자이며 과거에는 라세미체로 사용해 왔다. 두 거울상 이성질체를 비교연구한 바에 의하면 [S](+)-ketamine은 마취작용만을 갖고 있으며, 환각작용과 같은 부작용은 대부분 [R](-)-이성체와 관련이 있다는 것이다(White 등, 1980, 1985; Meliska 등, 1980).

Distomer의 독성 때문에 단일 이성체로만 투여해야 하는 약물로 관절염에 사용되는 penicillamine과 폐결핵 치료제인 ethambutol을 들 수 있다. 합성 아미노산인 penicillamine의 [S]-이성체가 eutomer이고 [R]-이성체가 distomer이다. 이 distomer는 돌연변이 유발작용이 매우 높아서 독성이 강하므로 치료제로 사용되는 eutomer는 높은 순도(ee=99.98%)가 요구되고 있다(Knabe, 1995). Ethambutol의 경우는 [S,S](+)-이성체가 폐결핵 치료 효과를 갖고 있으며

ER는 약 200이다. [R,R](-)-이성체는 폐결핵 치료효과는 거의 없으나 시신경염을 일으켜서 실명의 원인이 될 수 있다(Karlson, 1961).

Parkinson씨 병 치료제인 L-dopa는 [S](-)의 순수한 단일 이성체로 고도의 순도가 요구되는데 왜냐하면 D-이성체는 과립구감소증(granulocytopenia)을 일으키기 때문이다(Sheldon, 1993; Knabe, 1995).

Levamisole은 원래 구충제로 도입된 의약품으로 면역자극효과가 추가로 밝혀졌으며(Verhaegen 등, 1973) 구충제 이외에 류마치스성 염증질환치료제로 사용되고 있다(Huskisson 등, 1976; Basch 등, 1975; Trabert 등, 1975; Schuermans, 1975).

[S](-)-이성체만이 이러한 약효를 갖고 있으며 R-(+)-이성체는 부작용으로 구토유발작용이 있다(Forsyth, 1968). Racemate인 tetramisole의 분할로 제조된다.

지금까지 언급한 약물들은 distomer가 부작용의 원인이 되므로 단일이성체로만 판매되어야만 한다는 것은 자명한 일이라 하겠다(Fig. 6).

**두 이성체가 서로 다른 치료 효과를 갖는 경우**

키랄약품의 두 이성체가 생리활성이 달라서 각각 다른 치료 목적으로 사용되는 경우이다. 이러한 현상은 천연성분 뿐만 아니라 합성 의약품에도 동일한 예가 있다.

구나피 성분인 quinine과 quinidine의 화학구조는 동일하나 비대칭 탄소의 입체배열이 다르다. 화학구조에서 알 수 있듯이 4개 비대칭 중심, 즉 3, 4, 8, 9번 탄소가 있으며 따라서 이론적으로는 16개의 이성체가 존재할 수 있으나 천연성분 중에는 3번과 4번 탄소의 입체배열은 동일하고 8번과 9번의 배열만이 차이가 있을 뿐이다. 그러나 이 물질의 약리효과는 달라서 치료영역도 다르다.(8S, 9R)배열의 quin-

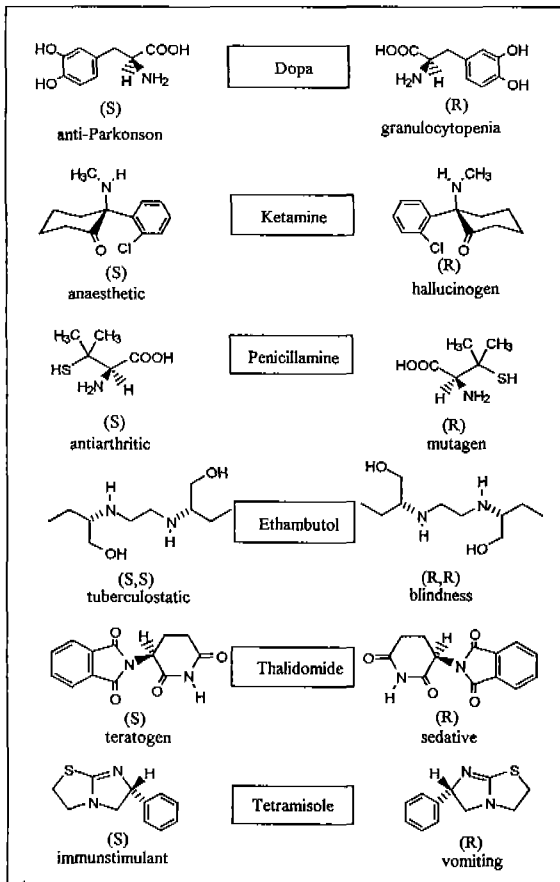


Fig. 6. Examples of chiral drugs where the distomer exhibits undesirable or toxic side effects(Sheldon, 1993).

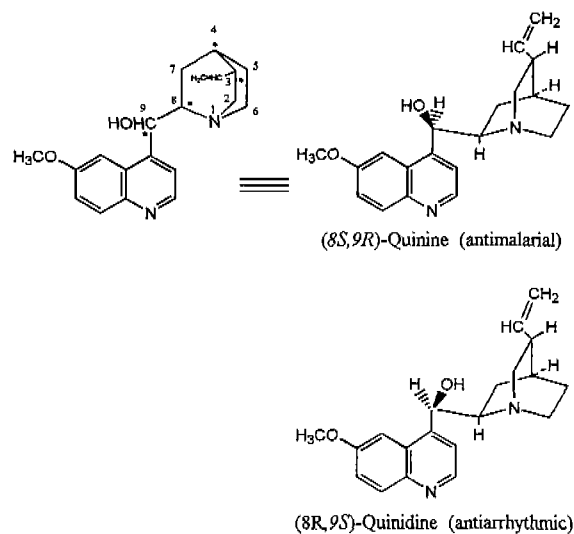


Fig. 7. Enantiomers exhibiting different therapeutic effect (quinine and quinidine).

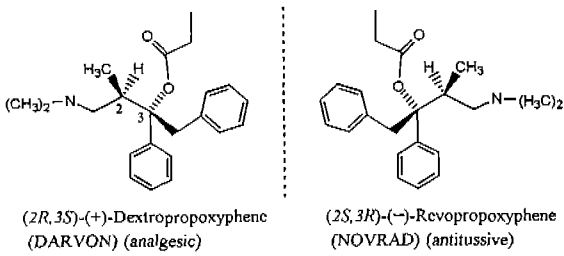


Fig. 8. Propoxyphene enantiomers exhibiting different therapeutic effect.

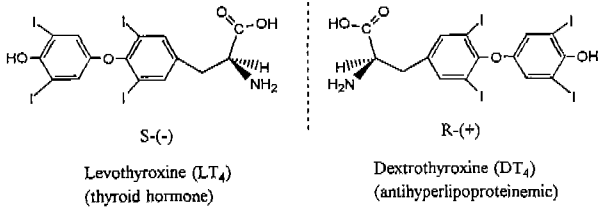


Fig. 9. Thyroxine enantiomers exhibiting different therapeutic effect.

ine은 좌선성으로 항말라리아제로 사용되지만, (8R, 9S)배열의 quinidine은 우선성으로 부종맥 치료제로 사용되고 있다(Alexander 등, 1947; Klevans 등, 1977; White 등, 1983) (Fig. 7).

합성약품의 대표적인 예는 propoxyphene을 들 수 있다. 이 약품의 2개의 비대칭 중심을 갖고 있는데 2R, 3S 배열을 갖는 이성체는 우선성이므로 dextropropoxyphene이라하며 진통작용을 갖고 있고, 반면에 2S, 3R 배열을 갖는 이성체는 좌선성이므로 levopropoxyphene라 하며 진통효과는 없고 진해효과만을 갖고 있다. 따라서 개발회사인 Lilly는 두 이성체 모두 각각 다른 상품명으로 판매하고 있다. 즉 dextropropoxyphene은 Darvon이란 상품명으로 진통제로 그리고 levopropoxyphene은 Novrad라는 상품명으로 진해제로 판매하고 있다(Young, 1984; Murphy 등, 1976; Drayer, 1986) (Fig. 8).

갑상선 호르몬 성분인 thyroxine도 두 이성체의 생리활성에 차이가 있다. 천연산 thyroxine은 좌선성(*l*-혹은 S-thyroxine, LT<sub>4</sub>)으로서 levothyroxine이라 하며 갑상선기능저하증에 사용된다.

합성 thyroxine은 우선성(*d*-혹은 R-thyroxine, DT<sub>4</sub>)으로서 dextrothyroxine이라 하며 cholesterol저하제로 사용된다(Boyd 등, 1960a, 1960b; Cuthbertson 등, 1960a, 1960b; Schneeberg 등, 1962; Duncan 등, 1962). Dextrothyroxine은 심장독성이 있으므로 사용상의 엄격한 규제를 받고 있다(Coronary Drug Project Research Group, 1972) (Fig. 9).

Barbiturate의 일종인 DMBB(5-(1,3-dimethylbutyl)-5-ethylbarbituric acid)도 racemate분할에 따라 생리활성이 분리되는데 (S)-(+)-enantiomer는 순수하게 경련작용만을 나타내는 반

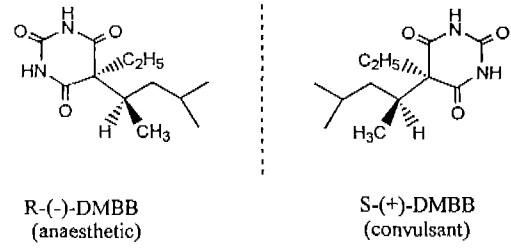


Fig. 10. Enantiomers of DMBB.

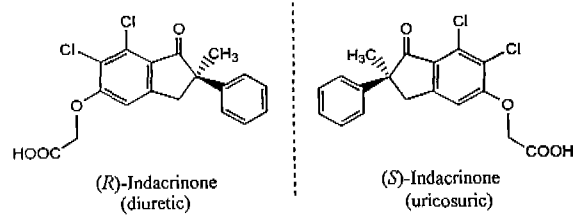


Fig. 11. Enantiomers of indacrinone.

면 (R)-(-)- enantiomer는 마취작용을 갖고 있다. 또한 LD<sub>50</sub>에 있어서도 차이가 있으며 (S)-(+)-DMBB는 3.1 mg/kg인 반면 R-(-)-DMBB는 72 mg/kg이다(Downes 등, 1970) (Fig. 10).

두 이성체가 치료효과 면에서 협력하는 경우

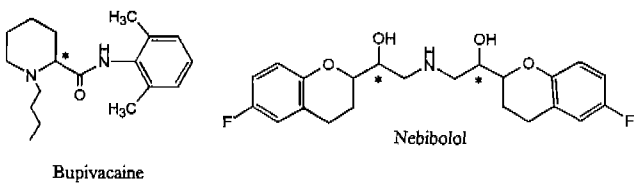
두 이성체의 작용기전이 다르지만 생리활성이 서로 보완적이어서 공동의 치료효과를 나타내는 키랄약품도 있다. 이뇨제로 개발중인 indacrinone은 distomer가 eutomer의 부작용에 길항제로 작용하므로서 오히려 eutomer의 부작용을 감소시키는 경우이다. [S]-(+)-이성체가 이뇨효과를 갖는 eutomer이고 [R]-(-)-이성체는 이뇨효과는 없지만 요산배설 촉진 작용을 갖고 있다. 보통 이뇨제는 요산축적과 같은 부작용을 나타내는데 [S]-indacrinone도 요산축적의 부작용이 있다(Irvin 등, 1980).

그런데 [R]-indacrinone은 요산 배설촉진 작용이 있어서 [S]-이성체의 요산 축적 작용과 같은 부작용을 길항적으로 억제한다(DeSolms 등, 1978; Vlasses 등, 1981, 1984). 이 경우는 [R]-거울상 이성질체가 부작용을 감소시켜 최적의 효과를 나타내고 있으므로 오히려 라세미체로 판매하는 것이 바람직 하다. [S]-이성체와 [R]-이성체의 뇨산의 축적과 배설에 관한 활성 강도가 동일하다면 라세미체의 이상적인 혼합비율은 1:1이라고 할 수 있다. 그러나 연구결과 두 이성체가 8:1(S:R) 비율일 때 최적의 치료효과를 나타낸다는 사실이 밝혀졌다(Tobert 등, 1981; Vlasses 등, 1984) (Fig. 11).

Janssen에서 개발한 β-차단형 고혈압치료제인 nebivolol의 경우 *d*-nebivolol은 β-차단 효과가 있지만 *l*-nebivolol은 β-차단효과는 없고 혈관확장 효과를 갖고 있다. 고혈압치료에는 β-차단효과와 혈관확장효과가 모두 바람직하므로 라세미체를 사용할 경우 두 이성체가 서로 다른 작용 기전에 의해서 혈압강하라는 동일 목표에 알맞아 약효가 배가(倍加) 될 수 있으므로 라세미체가 단일 이성체보다 오히려 유

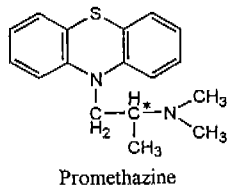
리하다(Van de Water 등, 1988; Saavedra 등, 1990; De Cree 등, 1990; Gill 등, 1990).

국소마취제 bupivacaine의 경우도 마찬가지다. *d*-이성체는 국소마취작용을 갖고 있으며 *l*-이성체는 혈관수축작용을 갖고 있다. Cocaine과 같은 천연 국소마취제는 혈관 수축 작용을 동시에 갖고 있지만 합성 국소마취제는 일반적으로 혈관을 확장시키는 부작용이 있으므로 혈관 수축제인 epinephrine을 일부러 첨가해서 사용한다. 국소 마취제를 투여할 때 혈관 수축이 중요한 이유는 약물수송 속도를 감소시켜 독성을 감소시키는 것은 물론 약물의 유효시간을 연장시키는 효과를 나타내기 때문이다. Bupivacaine의 경우는 *d*-이성체와 *l*-이성체가 반씩 섞인 라세미체를 사용하는것이 더 유리하다(Aps 등, 1978).



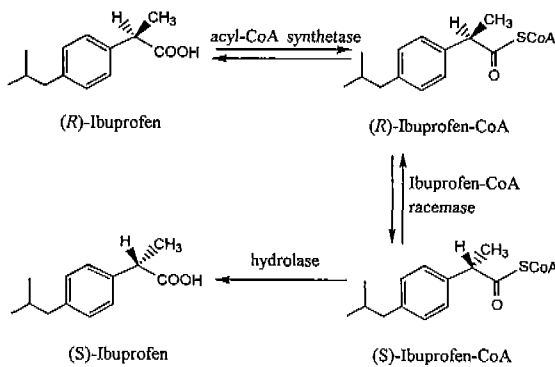
**두이성체의 약효강도와 독성이 거의 동일한 경우**

항히스타민제인 promethazine은 [R]-와 [S]-이성체의 약효가 거의 동일할 뿐만 아니라 독성도 동일하다. 따라서 이런 경우에는 구태여 racemate를 분할할 필요가 없다.



**약물대사가 일어날 때 입체배열이 반전되는 경우**

전형적인  $\alpha$ -Arylpropionic acid형 약물인 ibuprofen은 류마티스성 관절염과 진통제로 많이 사용되고 있는 OTC 약물이다. 이 약물은 비대칭 탄소를 갖고 있으므로 키랄 약물

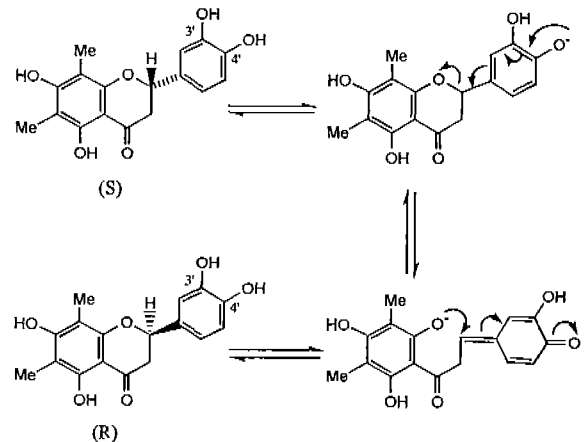


**Fig. 12.** Mechanism of metabolic inversion of ibuprofen and related anti-inflammatory drugs (Williams, 1990).

이며, 따라서 2개의 거울상 이성질체가 존재한다. 그런데 소염진통 효과를 나타내는 것은 [S]-이성체이다(Day, 1988; Jamali, 1988a, 1988b; Evans 등, 1989, 1992; Williams, 1986). 흥미있는 것은 소염진통 효과가 없는 [R]-이성체가 체내에서 대사를 받아 입체배열의 반전(反轉)이 일어나 [S]-이성체로 변한다는 사실이다(Adams 등, 1976). 즉 다른 말로 설명한다면 라세미체로 투여하더라도 distomer에 해당하는 [R]-이성체가 eutomer인 [S]-이성체로 변해서 약효를 나타내게 된다는 점이다. [R]-Ibuprofen이 [S]-Ibuprofen으로 반전되는데는 acyl CoA synthetase가 관여하며 이때 [R]-ibuprofen CoA thioester가 형성되었다가 라세미화가 일어난 후 이어서 가수분해되어 [S]-ibuprofen이 생성된다(Fig. 12. 참조)(Williams 등, 1985, 1986, 1990). 이와같은 현상은 정도의 차이는 있지만 ibuprofen 뿐만 아니라 ketoprofen, naproxen과 같은 다른  $\alpha$ -arylpropionic acid 유도체에서도 일어난다(Caldwell, 1988; Jamali, 1990a, 1990b; Foster 등, 1988). 특히 naproxen은 동물실험에서 해열, 진통, 항염 효과는 물론 prostaglandine과 thromboxane의 형성억제 및 혈소판 응집길항작용에 있어서 S-(+)-naproxen이 R-(-)-naproxen보다 훨씬 강하다. 두 enantiomer간의 약효강도 차이는 생체내에서 보다 체외실험에서 더 크게 나타나는데 그 이유는 생체내에서 S-이성체가 R-형으로 반전되기 때문인 것으로 보인다. 반면에 R-이성체의 S-이성체로의 반전되는 양은 극히 미미하므로 R-이성체의 약리효과는 적다도 할 수 있다(Evans 등, 1992).

$\alpha$ -Arylpropionic acid형 항염제는 의약품의 종류에 따라 차이는 있지만 생체내 반전현상으로 말미암아 단일 이성체가 더 좋다고 주장할 만한 이론적 근거가 약하다고 할 수 있다(Simonyi 등, 1984; Cox 등, 1991).

Cyrtomium속 양치류 성분인 3'-hydroxyfarrerol(Kishimoto, 1955)은 점액유동화 활성을 갖고 있다(Conti 등,



**Fig. 13.** Mechanism of racemization 3'-hydroxyfarrerol. (Pifferi and Perucca, 1995).

1990). 천연산은 (S)-이성체인 반면 합성체는 racemate이다. (R)-와 (S)-enantiomer는 수용액중에서 신속하게 라세미화되므로 효력의 차이가 없다(Magistretti 등, 1992; Ursini 등, 1992). 따라서 생산원가가 비싼 단일이성체를 개발할 필요가 없다 하겠다(Fig. 13).

**Enantiomer 의약품의 개발현황**

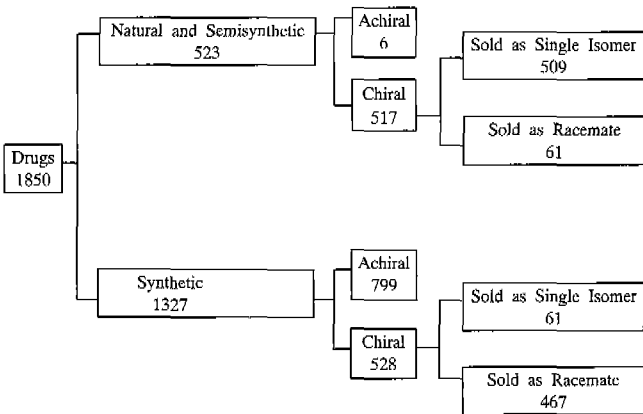
1992년 5월 FDA가 enantiomer의약품에 대한 정책방향을 제시한 후 전세계적으로 chiral drug의 enantiomer의약품시장은 급성장하고 있으며 1994년에는 93년도에 비하여 27% 증가했다(Announcement, 1992).

최신 통계에 의하면 현재 시판되고 있는 약품 1850종 중에서 천연산 또는 반합성 의약품의 절대다수는 chiral 화합물이며 더구나 천연상태에서는 거의 모두가 단일 이성체로 존재하므로 단일체로 분리되어 사용되고 있다. 그러나 이와는 대조적으로 합성 비대칭 약품은 보통 라세미체로 사용해 오고 있고 12%에 해당하는 61종만이 단일 이성체로

분리되어 사용되고 있다(Fig. 14. 참조).

환자들이 불필요한 약물혼합물에 더 이상 노출될 필요가 없게 하기 위해서 단일 enantiomer약물을 개발한다는 것은 현명할 뿐만 아니라 사려깊은 일이라고 할 수 있다. 환자들의 보다 안전하고 선택성 있는 의약품에 대한 요구도 점차 증대되고 있다. Fig. 15.에서 보는 바와 같이 racemate 의약품 수는 현격한 감소 추세를 보이고 있고 천연산의약품과 합성의약품중에서 enantiomer의약품수는 증가하고 있다 (Pifferi and Perucca, 1995). 금세기 말이나 21세기 초에는 racemate약물개발은 투자한 것 만큼 수익성이 없을 뿐만 아니라 시간낭비일 것이라는 사실을 많은 제약회사들은 잘 파악하고 있고, 또한 관찰당국에서도 racemate신약(NCE, new chemical entity)도입에 대해서는 예의 주시하고 있는 실정이다(Campbell, 1990a, 1990b) (Fig. 15).

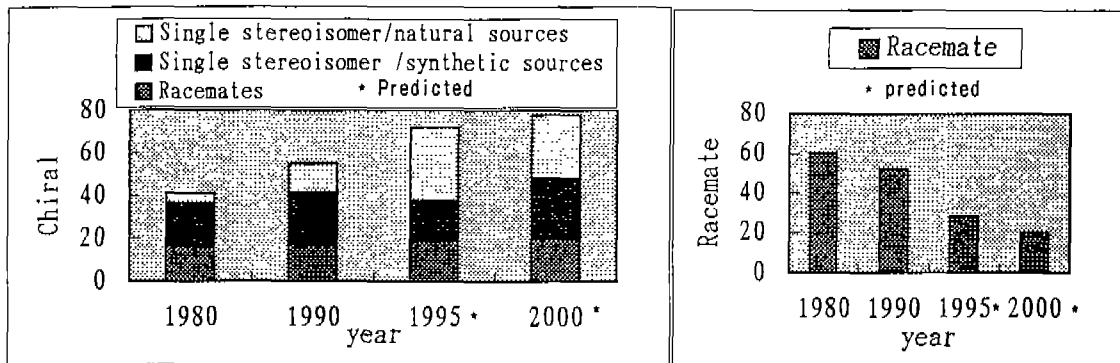
현재 FDA의 지침서에 의하면 racemate의약품의 개발과 판매를 금지하고 있는 것은 아니지만 최종적인 신약허가를 받으려면 라세미체에 관한 자료 이외에도 각각의 enantiomer의 약동력과 약물동태에 관한 완벽한 자료를 요구하고 있는 상황이므로 간접규제의 인상이 없는 것도 아니다



**Fig. 14.** Chirality of drugs and their application as single isomers or racemates prior to 1992 (Scrip Magazine, February, 1993, p. 16).

**Table I.** Six established drugs now sold as single enantiomers (Stinson, 1995).

Drug/brand name	Developer	Use	Launch
Levomoprolol/ Levotensin	Simes	Hypertension	Italy, 1981
Dexfenfluramine/ Isomeride	Servier	Obesity	France, 1985
Levodropropizine/ Levotuss	Dompe	Cough	Italy, 1988
Ibuprofen/ Serectil	G. Broschek Gebro	Analgesic	Austria, 1994
Levofloxacin/ Cravit	Daiichi Seyaku	Antibiotic	Japan, 1993
Barnidipine/ Hypoca	Yamanouchi	Hypertension	Japan, 1992

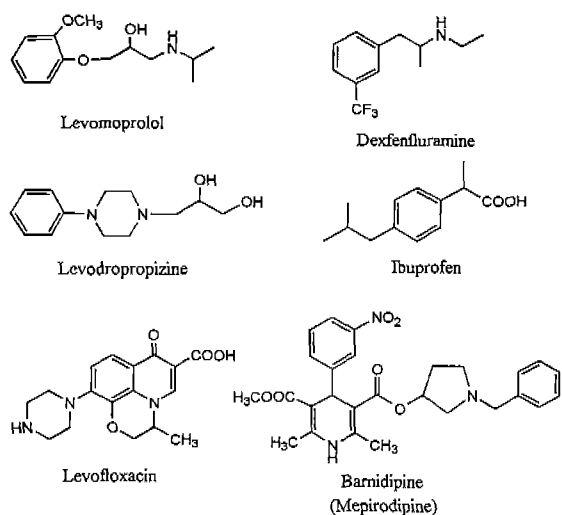


**Fig. 15.** Proportion of chiral and racemic drugs being developed by the pharmaceutical industry over the period 1980~2000(Pifferi and Perucca, 1995).



**Table II.** Twenty-two compounds which are redeveloping from racemic drugs as single isomers (Stinson, 1995).

Drug	Developer	Marketer	Status	Country	Launch date
(S)-Ketoprofen	Chiroscience	Menarini	Approved	Spain	1995
(S)-(+)-Ibuprofen	Merck	J&J Merck	NDA-submitted	U.S.	1995
Levosimecan	Bayer	Bayer	NDA-submitted	U.S.	1995
(R)-(-)-Verapamil	Orion-Farmos	Orion-Farmos	Phase III	U.S.	1997
	Knoll	Knoll	Phase III	Germany	1997
(R)-Loxiglumide	Rotta	Rotta	Phase III	U.K.	1997
(S)-Fluoxetine	Sepracor	None	Phase II	U.S.	1998
Dextroindobufen	Pharmacia	None	Phase II	U.S., Japan	1998
(R)-Ketoprofen	Sepracor	SmithKline Beecham	Phase II	U.S.	1998
(R)-Pyridinium	Eisai	Eisai	Phase II	Japan	1998
(R)-Albuterol	Sepracor	None	Phase II	U.S.	1998
Levobupivacaine	Chiroscience	Pharmacia	Phase II	U.K.	1998
Dexifosfamide	Chiroscience	None	Preclinical	Canada	1998
(S)-Ketoprofen	Sepracor	None	Phase I	U.S.	1999
Ondansetron	Sepracor	None	Preclinical	U.S.	2001
Cisapride	Sepracor	None	Preclinical	U.S.	2001
(R)-Salmeterol	Sepracor	None	Preclinical	U.S.	2001
(R)-Formoterol	Sepracor	None	Preclinical	U.S.	2001
Doxazosin	Sepracor	None	Preclinical	U.S.	2001
(S)-Amlodipine	Sepracor	None	Preclinical	U.S.	2001
Lomefloxacin	Sepracor	None	Preclinical	U.S.	2001
(R)-Ketorolac	Sepracor	None	Preclinical	U.S.	2001



**Fig. 16.** Structures of six established drugs now sold as single enantiomers.

개발하게 되며 한개 enantiomer만을 특허받거나 또는 2개 enantiomer를 각각 특허받을 수 있다. Racemic switches로 재개발되어 현재 판매중인 의약품은 Table I에서 보는 바와 같이 6종이다(Stinson, 1995) (Fig. 16).

분할된 단일 이성체의 약품명은 보통 기존의 racemate의 약품명 앞에 dex-나 levo-라는 접두사를 추가하여 만들어지고 있다. 그러나 약품명의 공식조정자 역할을 담당하고 있는 미국의약품명공인심의회(USAN)나 WHO는 이러한 관행에 대해 부정적이다. 왜냐하면 이러한 관행이 계속될 경우 몇년 후에는 dex-와 levo-로 시작하는 약품이 주류를 이루게 되어 혼란이 가중될 우려가 있기 때문이다. 좋은 예로서 cephalosporin계 항생제의 모든 약품명이 cef-로 시작되므로써 혼돈이 야기되고 있는 점을 들 수 있다. 앞에서 언급했듯이 racemic switches는 6개 정도이고 미국에는 아직 판매되는 것이 없지만 현재 20개 의약품이 단일이성체로 재개발중이며 미국시장이 주공략대상이다(Stinson, 1995; Gal, 1988) (Table II).

(PMA, 1990).

Racemic Switches는 처음 개발당시 racemate로 신약허가를 받았지만 후에 단일 enantiomer로 재개발된 의약품을 일컫는 말이다(Stinson, 1992, 1994). Racemate의 2개 enantiomer중 하나가 독성이 있거나 또는 2개의 enantiomer의 약리작용이 완전히 서로 다른 경우에 racemic switches를

### Racemic Switches개발의 모험성

현재 사용중인 라세미체 약물중에는 많은 수의 의약품이 특허만료되었거나 아니면 특허만료시점이 가까와오고 있다. 이러한 특허만료의약품(generic drugs)을 분할하여 단일

이성체로 개발한다면 새로운 특허를 취득할 수 있다. FDA 허가를 받은 라세미체 의약품으로부터 단일이성체의약품을 개발하는데는 시간과 비용이 적게 소요될 수 있다. 왜냐하면 FDA가 요구하는 추가시험사항이 비교적 적기 때문이다. 새로운 의약품개발에는 10~12년이라는 기간과 2억 4천만불의 비용이 드는 반면 "racemic switches" 개발에서는 4년 정도의 기간과 3백만불 정도의 비용(89분의 1)이 들 것으로 예측되고 있다. 따라서 특허만료 의약품만을 전문으로 하는 회사는 racemate를 enantiomer로 재개발하므로써 특허를 얻어 racemate 의약품 특허 소유회사를 오히려 앞지를 수도 있다. 이러한 임상시험상의 혜택이 있다고 해서 enantiomer개발이 racemate개발보다 더 유리하다고 단정하기는 힘들다. 왜냐하면 예상치 못했던 여러가지 문제점이 돌출할 가능성이 많기 때문이다(Stinson, 1992).

고혈압치료제인 알파- 및 베타-차단제 labetalol은 분자구조 중 2개의 stereo center가 있으므로 4개의 이성체 분리가 가능했고 Table III에서 보는 바와 같이 베타 차단효과는 주로 R,R-이성체때문이며 반면에 알파 차단효과는 주로 S,R-이성체때문임이 밝혀졌다(Tenero 등, 1989). S,S-와 R,S-이성체는 활성이 거의 없는 isomeric ballast였으므로(Brittain 등, 1982) R,R-이성체를 dilevalol로 개발하여(Sybertz 등, 1981; Baum 등, 1981) 베타 차단제로 도입했으나 불행히도 delevallol은 예기치 못한 간독성이 밝혀지므로써 판매중단되었다(Clark 등, 1990; Cavalla, 1996) (Table III).

이미 앞에서도 언급했지만 2개의 enantiomer가 약리기전은 서로 다르지만 상호 보완적으로 작용하여 약효를 증대시키는 경우이다. Jassen이 개발한  $\beta$ -차단형 고혈압치료제인 nebivolol의 경우 (+)-nebivolol은  $\beta$ -차단제이지만 (-)-nebivolol은 혈관확장작용이 있다. 고혈압치료에는 서로 다른 이 두가지 약리활성이 협력할 수 있어서 racemate가 enantiomer보다 더 유리하다. 따라서 구태여 많은 비용을 들여 enantiomer를 개발할 필요가 없는 케이스이다(Van de Water 등, 1988; Saavedra 등, 1990; Jansen, 1991).

Racemate를 구성하는 2개 enantiomer중 한쪽이 활성이 없는 경우, 활성이 있는 enantiomer만을 개발하는 것은 당연하다고 간단히 생각할 수 있으나 그렇지 않을 수도 있다.

활성이 있는 enantiomer의 효력은 racemate보다 2배 강한 것이므로 약용량은 반으로 감량될 수 있을 것이고(DeCrec 등, 1990; Gill 등, 1990), 투여량이 줄어들므로 해서 부작용의 가능성도 감소할 것이 기대되기 때문이다.

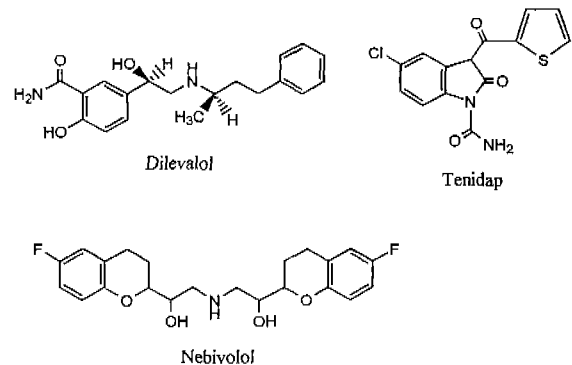
이것은 하나의 가설이지만 대사반응으로 인해 분해되는 약물구조부위가 chiral center가 아닌 다른 부위일 경우를 생각할 수 있고 이럴 경우 보통 2가지 enantiomer의 불활성 속도가 동일할 것이다. 그러나, 불활성인 enantiomer가 분해효소에 대한 기질로서의 작용이 더 강하다면 활성 enantiomer는 보호를 받는 입장이 되어 불활성화가 느리게 될 것이고 따라서 체내에서 약효지속시간이 길어지게 될 수 있다. 활성 enantiomer만을 투여했을 때 불활성 enantiomer의 보호작용이 없어지므로 활성 enantiomer의 불활성화가 빠를 수 밖에 없다. 따라서 동일한 약효를 나타내기 위해서는 활성 enantiomer를 racemate의 반량(半量)이 아닌 동일량을 투여해야 한다. 가격면에서 enantiomer는 racemate보다 고가(高價)이므로 득(得)보다 실(失)이 있을 뿐이다(Stinson, 1992).

보통 기대와는 다르게 racemic switches제품의 수익성이 보장된 것도 아니다. 예로서 비스테로이드성 항염제(NSAIDS)의약품은 포화상태이므로 경쟁제품이 너무 많아서 안정성 등 특별한 장점이 없는 한 높은 가격으로 판매할 수 없다. Pfizer가 개발한 tenidap은 약리기전이 다르며 염증질환치료제 분야에서 커다란 진전을 보이고 있어 ibuprofen이나 flubiprofen과 같은 NSAIDS의 racemic switches제품을 의미없게 할 수도 있다. Tenidap은 cyclooxygenase만을 억제하는 aspirin이나 indomethacin과는 달리 cyclooxygenase와 lipoyxygenase를 동시에 억제하는 작용기전을 갖고 있으므로 약효범위가 넓다고 할 수 있다(Blackburn 등, 1991).

특허기간이 지난 후에도 다른 회사가 generic drug를 생산하는 것이 용이하지 않은 경우도 있다. 왜냐하면 generic drug의 특허소유회사나 또는 방계회사가 합성중간체 공급자인 경우가 대부분이므로 경쟁업자입장에서 합성중간체를 공급받는다는 보장이 없으며 따라서 racemate합성이 곤란하고 단일이성체의약품의 개발도 힘들어지기 때문이다.

**Table III.** Pharmacological characterization of four isomers of labetalol (Pifferi and Perucca, 1995).

	pA2 values		
	Rabbit aortic strip ( $\alpha_1$ -adrenoceptors)	Guinea pig left atrium ( $\beta_1$ -adrenoceptors)	Guinea pig tracheal strip ( $\beta_2$ -adrenoceptors)
R,R-isomer	5.87	8.26	8.52
S,S-isomer	5.98	6.43	<6.00
R,S-isomer	5.50	6.97	6.33
S,R-isomer	7.18	6.37	<6.00



이상에서 개발상의 여러가지 위험요소를 언급했지만 유리한 점을 들어보기로 한다. 제일 먼저 생각할 수 있는 것이 특허기간의 연장효과이다. 특허기간이 지났거나 얼마 남지 않은 racemate약물의 enantiomer를 개발하여 특허를 받는다면 종전과 같이 독점적인 판매를 계속할 수 있다. 또한 마케팅 전략상 racemic switches약물의 약용량이 반으로 줄었다는 점을 강조하므로써 의사들 설득에 유리할 수 있다. 이미 의사들은 "단일이성체의약품(enantiomeric drugs)이 질적으로 더 좋다"고 생각하기 시작했다는 점이다. Ibuprofen의 경우 (S)-이성체만이 항염작용을 갖고 있고 (R)-이성체는 약효가 없지만 체내에서 (R)-이성체가 (S)-이성체로 변환되므로 racemate와 별로 다를 바 없다. 그러나 제약회사들은 (S)-ibuprofen은 단일이성체의약품이므로 비쌀 수 있다는 인식을 일반인들이 갖도록 선전하고 있다.

전 망

신약개발 범주에는 새로운 활성물질의 발견뿐만 아니라 이미 알려져 있는 의약품의 약효최적화도 포함된다. 약효의 최적화로 의약품의 질을 높이는 것 중의 하나로 중요한 것은 입체이성체가 존재할 경우 단일 enantiomer 의약품 개발이라 할 수 있다(Chafetz, 1991). 일반적으로 enantiomer는 약동력성질에 있어서 서로 차이가 있으므로 현재 많이 사용되고 있는 racemate의약품이 앞으로는 단일 enantiomer의약품으로 대체되는 것은 시기(時期)문제일 뿐이라고 생각된다(Campbell, 1990a, 1990b).

한편 앞에서 서술한 내용을 종합하면 distomer에 해당하는 enantiomer를 일률적으로 부정적으로 판단할 필요는 없다. Distomer가 독성의 원인인 경우도 있지만 유익하지도 해롭지도 않는 경우도 있고 또한 오히려 eutomer와 보완적으로 작용하므로써 약효를 증대시키기도 한다. 따라서 racemate와 enantiomer에 대한 광범위한 약동력학 연구를 통해 충분히 검토한 후에 racemic switches 여부를 결정해야 할 것이다. 최근 racemic switches에 회의적인 견해가 제기되기도 한다. 현재 사용중인 racemate의약품 중 단일 enantiomer로 개발될 가능성이 있는 후보약물은 20여종에 지나지 않으며, 단일 enantiomer로 개발되어야만 될 의약품은 처음부터 단일 이성체 의약품으로 이미 도입되었다는 것이다(Caldwell, 1995; Cavalla, 1996).

아직도 enantiomer의 제조는 대부분 고전적 방법인 racemate분할법에 의존하고 있으나 미래에는 입체선택적 합성법이 주류를 이룰 것으로 보이며 이 방면에 있어서 최근에 많은 발전이 있었으므로 수년전에 불가능했던 것들이 가능해진 상태이다. 특히 광활성 보조물질의 도입으로 광활성 촉매를 이용한 입체선택적 합성법이라 하겠다.

미국을 비롯한 유럽의 신약개발 선진국의 미래 의약품에 대한 정책방향은 이미 단일 enantiomer의약품 개발방향으로 정해진 상태임을 밝혀둔다(Ariens, 1991; Birkett, 1989; DeCamp, 1989; Weissinger, 1989; Shindo 등, 1991).

감사의 말씀

이 논문은 덕성여자대학교 학술연구기금의 지원으로 이루어 졌기에 감사합니다.

참고문헌

Adams, S. S., Bresloff, P. and Mason, G. G. (1976). Pharmacological difference between the optical isomers of ibuprofen: Evidence for the metabolic inversion of the (-) isomer. *J. Pharm. Pharmacol.* **28**, 256-257.

Albani, F., Riva, R., Contin, M. and Baruzzi, A. (1984). Stereoselective binding of propranolol enantiomers to human  $\alpha_1$ -acid glycoprotein and human plasma. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **18**, 244-246.

Alexander, F., Gold, H., Katz, L. N., Levy, R. L., Scott, R. and White, P. D. (1947). The relative value of synthetic quinidine, dihydroquinidine, commercial quinidine and quinine in the control of cardiac arrhythmias. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **90**, 191-201.

Announcement (1992). FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs. *Chirality* **4**, 338-340.

Aps, C. and Reynolds, F. (1978). An intradermal study of the local anaesthetic and vascular effects of the isomers of bupivacaine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **6**, 63-68.

Ariens, E. J. (1984). Stereochemistry: A basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **26**, 663-668.

Ariens, E. J. (1986a). Stereochemistry: A source of problems in medicinal chemistry. *Med. Res. Rev.* **6**, 451-466.

Ariens, E. J. (1986b). TIPS reviews on chirality. *Trends Pharmacol. Sci.* **7**, 200-205.

Ariens, E. J. and Wuis, E. W. (1987). Bias in pharmacokinetics and clinical pharmacology. *Clin. Pharmacol. Ther.* **42**, 361-363.

Ariens, E. J., Wuis, E. W. and Veringa, E. J. (1988). Stereoselectivity of bioactive xenobiotics, a pre-Pasteur attitude in medicinal chemistry, pharmacokinetics and clinical pharmacology. *Biochem. Pharmacol.* **37**, 9-18.

Ariens, E. J. (1990). Stereoselectivity in pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Schweiz. Med. Wochenschr.* **120**, 131-134.

Ariens, E. J. (1991). Racemic therapeutics—ethical and regulatory aspects, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **41**, 89-92.

Barrett, A. M. and Cullum, V. A. (1968). The biological properties of the optical isomers of propranolol and their effects on cardiac arrhythmias. *Br. J. Pharmacol.* **34**, 43-55.

Basch C. M., Spitzer, L. E. and Engleman, E. P. (1975). The

- Effects of levamisole in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **18**, 385-391.
- Baum, T., Watkins, R. W., Sybertz, E. J., Vemulapalli, S., Pula, K. K., Eynon, E., Nelson, S., Vliet, G. V., Glennon, J. and Moran, R. M. (1981). Antihypertensive and hemodynamic actions of SCH 19927, the R,R-isomer of labetalol. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **218**, 444-452.
- Benfield, P., Clissold, S. P., Brogden, R. N. (1986). Metoprolol. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in hypertension, ischemic heart disease and related cardiovascular disorders. *Drugs* **31**, 376-429.
- Benoit, P. W. and Belt, W. D. (1972). Effects of local anesthetic agents on skeletal muscle. *Exp. Neurol.* **34**, 264-278.
- Birkett, D. J. (1989). Racemates or enantiomers: Regulatory approaches. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **16**, 479-483.
- Blackburn, W. D. Jr., Heck, L. W., Loose, L. D., Eskra, J. D. and Carty, T. J. (1991). Inhibition of 5-lipoxygenase product formation and polymorphonuclear cell degranulation by tenidap sodium in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **34**, 204-210.
- Blaschke, V. G., Kraft, H. P., Fickentscher, K. and Kohler, F. (1979). Chromatographische Racemattrennung von Thalidomid und teratogene Wirkung der Enantiomere. *Arzneim.-Forsch., (Drug Res.)* **29**, 1640-1642.
- Boyd, G. S. and Oliver, M. F. (1960a). Various effects of thyroxine analogs on the heart and serum cholesterol in the rat. *J. Endocrinol.* **21**, 25-32.
- Boyd, G. S. and Oliver, M. F. (1960b). The effect of certain thyroxine analogs on the serum lipids in human subjects. *J. Endocrinol.* **21**, 33-43.
- Bradley, D. (1994). A new twist in the tale of nature's asymmetry. *Science* **264**, 908.
- Brittain R. T., Drew G. M. and Levy G. P. (1982). The alpha and beta-adrenoceptor blocking potencies of labetalol and its individual stereoisomers in anaesthetized dogs and in isolated tissues. *Br. J. Pharmacol.* **77**, 105-114.
- Brodersen, R., Honore, B. and Larsen, F. G. (1984). Serum albumin: A non-saturable carrier. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **54**, 129-133.
- Brodie, B. B. (1972). Mechanisms of drug absorption and of drug solution. *Pharmacology* **8**, 21-32.
- Brunner, F. and Muller, W. E. (1985). Prazosin binding to human  $\alpha_1$ -acid glycoprotein (orosmucoïd), human serum albumin, and human serum. Further characterisation of the 'single drug binding site' of orosmucoïd. *J. Pharm. Pharmacol.* **37**, 305-309.
- Caldwell, J., Hutt, A. J. and Fournel-Gigleux, S. (1988). The metabolic chiral inversion and dispositional enantioselectivity of the 2-arylpropionic acids and their biological consequences. *Biochem. Pharmacol.* **37**, 105-114.
- Caldwell, J. (1995). Regulation of chiral drugs. *Pharmaceutical News* **2**, 22-23.
- Campbell, D. C. (1990a). Stereoselectivity in clinical pharmacokinetics and drug development. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.* **15**, 109-125.
- Campbell, D. C. (1990b). The development of chiral drugs. *Acta Pharm. Nord.* **2**, 217-226.
- Cavalla, D. (1996). Has chirality been oversold?. *Scrip Magazine*. Apr. 1996, pp. 13-15.
- Chafetz, L. (1991). Optical rotation and drug standards. *Pharm. Forum.* **17**, 2676-2680.
- Clark, J. A., Zimmerman, H. J. and Tanner, L. A. (1990). Labetalol hepatotoxicity. *Ann. Int. Med.* **113**, 210-213.
- Conti, M. and Magistretti, M. J. (1990). IdB 1031, a novel flavanone with antioxidant and mucokinetic activities. *Pharmacol. Res.* **22**(suppl.2), 122-.
- Coronary Drug Project Research Group (1972). The coronary drug project: Findings leading to further modifications of its protocol with respect to dextrothyroxine. *J. Am. Med. Assoc.* **220**, 996-1008.
- Cox, P. G. F., Moons, W. M., Russel, F. G. M. and van Ginneken C. A. M. (1991). "Renal handling and effects of S (+)-ibuprofen and R(-)-ibuprofen in the rat isolated perfused kidney". *Br. J. Pharmacol.* **103**, 1542-1546.
- Cuthbertson, W. F. J., Elcoate, P. V., Ireland, D. M., Mills, D. C. B. and Shearley, P. (1960a). Effect of compounds related to thyroxine on serum and liver cholesterol and on atherosclerosis and heart weights in rats and mice. *J. Endocrinol.* **21**, 45-68.
- Cuthbertson, W. F. J., Elcoate, P. V., Ireland, D. M., Mills, D. C. B. and Shearley, P. (1960b). Effects of diet, of 3,5-diiodo-D-thyroxine and of 3,5-diiodo-4-(4-hydroxyphenoxy)phenylacetic acid on the formation and regression of atherosclerotic lesions in the rat. *J. Endocrinol.* **21**, 69-82.
- Day, R. O., Williams, K. M., Graham, G. G., Lee E. J. D., Knihinicki R. D. and Champion, G. D. (1988). Stereoselective disposition of ibuprofen enantiomers in synovial fluid. *Clin. Pharmacol. Ther.* **43**, 480-487.
- DeCamp, W. H. (1989). The FDA perspective on the development of stereoisomers. *Chirality* **1**, 2-6.
- DeCree, J., Van Rooy, P., Geukens, H., Haevermans, K. and Verhaegen, H. (1990). Double-blind placebo-controlled studies of nebivolol in patients with essential hypertension. *13th Sci Meet Int Soc Hypertension*(June 24-29, Montreal) **172**.
- DeSolms, S. J., Woltersdorf, O. W. Jr., Cragoe, E. J. Jr. Watson, L. S. and Fanelli, G. M. Jr. (1978). (Acylaryloxy)acetic acid diuretics. 2. (2-Alkyl-2-aryl-1-oxo-5-indanyloxy)acetic acids. *J. Med. Chem.* **21**, 437-443.
- Downes, H., Perry, R. S., Ostlund, R. E. and Karler, R. (1970). A study of the excitatory effects of barbiturates. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **175**, 692-699.
- Drayer, D. E. (1986). Pharmacodynamic and pharmacokinetic differences between drug enantiomers in humans: an overview. *Clin. Pharmacol. Ther.* **40**, 125-133.
- Drayer, D. E. (1987). On the use of drugs administered as racemates. *Clin. Pharmacol. Ther.* **42**, 364.
- Drayer, D. E. (1988). Problems in therapeutic drug monitoring: The dilemma of enantiomeric drugs in man. *Ther. Drug Monitor* **10**, 1-7.
- Duncan, C. H. and Best, M. M. (1962). Thyroxine analogues as hypocholesterolemic agents. *Am. J. Clin. Nutr.* **10**, 297-

- 309.
- Evans, A. M., Nation, R. L., Sansom, L. N., Bochner, F. and Somogyi A. A. (1989). Stereoselective plasma protein binding of ibuprofen enantiomers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **36**, 283-290.
- Evans, A. M. (1992). Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **42**, 237-256.
- Eichelbaum, M. (1988). Pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of stereoselective drug metabolism in man. *Biochem. Pharmacol.* **37**, 93-96.
- Fabro, S., Smith, R. L. and Willams, R. T. (1967). Toxicity and teratogenicity of optical isomers of thalidomide. *Nature*. **215**, 296.
- Fehske, K. J., Muller, W. E. and Wollert, U. (1981). The location of drug binding sites in human serum albumin. *Biochem. Pharmacol.* **30**, 687-692.
- Finch, L. and Haeusler, G. (1972). Further evidence for a central hypotensive action of  $\alpha$ -methyldopa. *Brit. J. Pharmacol.* **45**, 167p-168p.
- Forsyth, B. A. (1968). Anthelmintic activity of the optical isomers of tetramisole in sheep and cattle. *Austr. Vet. J.* **44**, 395-400.
- Foster, R. T., Jamali, F., Russell, A. S. and Albella, S. R. (1988). "Pharmacokinetics of ketoprofen enantiomers in young and elderly arthritic patients following single and multiple doses". *J. Pharm. Sci.* **77**, 191-195.
- Franciosa J. A., Conway, J. and Freis, E. D. (1972). Hemodynamic and hypertensive effects of a new beta adrenergic agent, MK-950. *Clin. Pharmacol. Ther.(St. Louis)* **13**, 138.
- Gal, J. (1988). Stereoisomerism and drug nomenclature. *Clin. Pharmacol. Ther.* **44**, 251-253.
- Gill, A., Addo, M. and Lewis, J. (1990). Therapeutic interaction of L- and D-nebivolol in SHR. *FASEB J*, 4(3): Abst 2788. *Original monograph. Drug Fut.* 1989, **14**, 957.
- Grant, S. M. and Heel, R. C. (1991). Vigabatrin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in epilepsy and disorders of motor control. *Drugs* **41**, 889-926.
- Hansch, C. (1973). Quantitative approaches to pharmacological structure-activity relationships. *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*. section 5, **1**, pp.75-165, (Ed. C.J. Cavallito, Pergamon Press, Oxford 1973).
- Hanson, H., Aberg, H., Jameson, S., Karlberg, B. and Malmcrona, R. (1973). Initial clinical experience with I. C. I. 66.082, A new  $\beta$ -adrenergic blocking agent, in hypertension. *Acta. Med. Scand.* **194**, 549-550.
- Hegstrom, R. A. and Kondepudi, D. K. (1990). The handedness of the universe. *Scientific American.* **262**, 98-105(January, 1990).
- Honore, B. (1990). Conformational changes in human serum albumin induced by ligand binding. *Pharmacol. Toxicol.* **66**(Suppl.2), 1-26.
- Huskisson, E. C., Dieppe, P. A., Scott, J., Trapnell, J., Balme, H. W. and Willoughby D. A. (1976). Immuno-stimulant therapy with levamisole for rheumatoid arthritis. *Lancet* **I**, 393-395.
- Irvin, J. D., Vlasses, P. H., Huber, P. B., Feinberg, J. A., Ferguson, R. K., Scrogie, J. J. and Davies, R. O. (1980). Different pharmacodynamic effects of the (+) and (-) enantiomers of indacrinone in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* **27**, 260.
- Jamali, F. (1988a). "Pharmacokinetics of enantiomers of chiral nonsteroidal anti-inflammatory drugs". *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.* **13**, 1-9.
- Jamali, F., Singh, N. N., Pasutto, F. M., Coutts, R. T. and Russell, A. S. (1988b). "Pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers in man following oral administration of tablets with different absorption rates". *Pharm. Res.* **5**, 40-43.
- Jamali, F., Mehvar, R. and Pasutto, F. M. (1989). "Enantioselective aspects of drug action and disposition: Therapeutic pitfalls." *J. Pharm. Sci.* **78**, 695-715.
- Jamali, F., Russell, A. S., Foster, R. T. and Lemko, C. (1990a). Inversion of R-ketoprofen and lack of enantiomeric interaction in human. *J. Pharm. Sci.* **79**, 460-461.
- Jamali, F., Russell, A. S., Foster, R. T. and Lemko, C. (1990b). "Inversion of R-ketoprofen and lack of enantiomeric interaction in human". *J. Pharm. Sci.* **79**, 460-461.
- Janssen (1991). Nebivolol. *Drug Fut.* **16**, 964-965.
- Kaiser, J. Haertfelder, G., Linder, E. and Schoelkens, B. (1980). Pharmacology of the  $\beta$ -receptor blocker penbutolol. *Arzneim. Forsch.(Drug Res.)* **30**, 420-427.
- Karlson, A. G. (1961). The in vitro activity of ethambutol (dextro-2,2'-[ethylenediimin]-di-1-butanol) against tubercle bacilli and other microorganisms. *Am. Rev. Respir. Dis.* **84**, 905-906.
- Keats, E. U. and Stone, R. (1984). The effect of D-timolol on intraocular pressure in patients with ocular hypertension. *Am. J. Ophthalmol.* **98**, 73-78.
- Kishimoto, Y. (1955). Pharmaceutical studies on ferns. VII. Flavonol glucosides of *Diclanopteris dichotoma*. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **75**, 1437-1439.
- Klevans, L. R., Kelly, R. J. and Kovacs J. L. (1977). Comparison of the antiarrhythmic activity of quinidine and quinine. *Arch. Int. Pharmacodyn. Therap.* **227**, 57-68.
- Knabe, J. (1995). Synthetische Enantiomere als Arzneistoffe. *Pharm. in uns. Zeit.* **24**, 324-330
- Koch-Weser, J. (1979). Drug therapy: metoprolol. *N. Eng. J. Med.* **301**, 698-703.
- Kragh-Hansen, U. (1988). Evidence for a large and flexible region of human serum albumin possessing highaffinity binding sites for salicylate, wafarin and other ligands. *Mol. Pharmacol.* **34**, 160-171.
- Lec, E. J. D. and Willams, K. M. (1990). Chirality-Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin. Pharmacokinet.* **18**, 339-345.
- Lenz, W. (1988). A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* **38**, 203-215.
- Lien, E. J., Rodrigues de Miranda, J. F. and Ariens, E. J. (1976). Quantitative structure-activity correlation of optical isomers: a molecular basis for the Pfeiffer's rule. *Mol. Pharmacol.* **12**, 598-604.
- Lien, E. J. (1995). Chirality and drug targeting: Pros and Cons,

- J. Drug Target. **2**, 527-532.
- Low, L. K. and Castagnoli Jr., N. (1978). Enantioselectivity in drug metabolism. *Ann. Rept. Med. Chem.* **13**, 304-315.
- Lund-Johansen, P. (1979). Long-term hemodynamic effects of penbutolol at rest and during exercise in essential hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **16**, 149-153.
- Magistretti, M. J., Conti, M. and Malandrino, S. (1992). Muco-kinetic activity of 3'-hydroxyfarrerol enantiomers. *Pharmacol. Res.* **26**(Suppl 1), 62-67.
- Mason, S. (1984). The left hand of nature. *New Scientist* **101**, 10-14.
- Meliska, C. J., Greenberg, A. J. and Trevor, A. J. (1980). The effects of ketamine enantiomers on schedule-controlled behavior in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **212**, 198-202.
- Muller, W. E. and Wollert, U. (1975). High stereospecificity of the benzodiazepine binding site on human serum albumin. Studies with D- and L-oxazepam hemisuccinate. *Mol. Pharmacol.* **11**, 52-60.
- Muller, W. E. and Wollert, U. (1979). Human serum albumin as a 'silent receptor' for drugs and endogenous substances. *Pharmacol.* **19**, 59-67.
- Murphy, P. J., Nichander, G. M., Bellamy, G. M. and Kurtz, W. (1976). Effect of *l*-propoxyphene on plasma levels and analgesic activity of *d*-propoxyphene in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **199**, 415-422.
- Ockenfels, H., Kohler, F. (1970). Das L-Isomere als teratogenes Prinzip der N-Phthalyl-*dl*-glutaminsäure. *Experientia*. **26**, 1236-1237.
- Ockenfels, H., Kohler, F. and Meise, W. (1976). Teratogene Wirkung und Stereospezifität eines Thalidomid-Metaboliten. *Pharmazie*. **31**, 492-493.
- Ockenfels, H., Kohler, F. and Meise, W. (1977). Teratogene Wirkung von N-Phthalyl-L-asparaginsäure bei der Maus. *Arzneim.-Forsch(Drug Res.)*. **27**, 126-128.
- Pfeiffer, C. C. (1956). Optical isomerism and pharmacological action, a generalization. *Science* **124**, 29-31.
- Pifferi G. and Perucca E. (1995). The cost benefit ratio of enantiomeric drugs. *Eur. J. Drug metab. Pharmacokin.* **20**, 15-25.
- PMA (1990). Comments on enantiomerism in the drug development process. *Pharmaceut. Technol.* **14**, 46-52.
- Reynolds, F. (1987). Adverse effects of local anaesthetics. *Br. J. Anaesth.* **59**, 78-95.
- Saavedra, J. A., Machado, A. P., Araujo, J. M., Pego, G. M., Diogo, A. N. and Domingues, J. (1990). Nebivolol in hypertension. A randomized, double-blind controlled placebo study. 13th Sci Meet Int Soc Hypertension (June 24-29, Montreal), 271.
- Schneeberg, N. G., Herman, E., Menduke, H. and Altschuler, N. K. (1962). Reduction of serum cholesterol by sodium dextrothyroxine in euthyroid subjects. *Ann. Intern. Med.* **56**, 265-275.
- Schuermans, Y. (1975). Levamisole in rheumatoid arthritis. *Lancet* **1**, 111.
- Sheldon, R. A. (1993). *Chirotechnology*. Industrial synthesis of optical active compounds. Marcel Dekker, New York-Basel- Hong Kong, pp. 39-72.
- Shindo, H. and Caldwell, J. (1991). Regulatory aspects of the development of chiral drugs in Japan: A status report. *Chirality* **3**, 91-93.
- Simonyi, M. (1984). On chiral drug action. *Med. Res. Rev.* **4**, 359-413.
- Sjoholm I., Ekman B., Kober A., Ljungstedt-Pahlman, I., Seiving, B. and Sjodin T. (1979). Binding of drugs to human serum albumin. The specificity of three binding sites as studied with albumin immobilized in microparticles. *Mol. Pharmacol.* **16**, 767-777.
- Soudijn, W. (1983). Advantages and disadvantages in the application of bioactive racemates or specific isomers as drugs. In Ariens, E. J., Soudijn, W. Timmerman, P.B.M.W. M.(eds). *Stereochemistry and Biological Activity of Drugs*. (Oxford and Boston: Blackwell Scientific Publications), pp. 89-125.
- Stinson, S. C. (1992). Chiral drugs, *Chem. Eng. News*, September, 28, American Chemical Society, Washington, D. C. pp. 46-79.
- Stinson, S. C. (1994). Chiral Drugs. *Chem. Eng. News*. September 19, 1994, American Chemical Society, Washington, D. C., pp 38-72.
- Stinson, S. C. (1995). Chiral drugs, *Chem. Eng. News*, October, 9, 1995 American Chemical Society, Washington, D. C. pp. 44-74.
- Sudlow, G., Birkett, D. J. and Wade, D. N. (1975). The characterisation of two specific drug binding sites on human serum albumin. *Mol. Pharmacol.* **11**, 824-832.
- Sybertz, E. J., Sabin, C. S., Pula, K. K., Vliet, G. V., Glennon, J., Gold, E. H. and Baum, T. (1981). Alpha and beta adrenoceptor blocking properties of labetalol and its R,R-isomer, SCH 19927. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **218**, 435-443.
- Takada, T., Tada, M. and Kiyomoto, A. (1966). Pharmacological studies of a new local anaesthetic, 2'-methyl-2-methyl-2-n-propylaminopropionilide hydrochloride(LA-012). *Nippon Yakurigaka Zasshi* **62**, 64-74. *Chem. Abstr.* **67**, 72326s.
- Tenero, D. M. Bofforff, M. B., Given, B. D., Kramer, W. G., Affrime, M. B., Patrick, J. E. and Lalonde, R. L. (1989). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dilevalol. *Clin. Pharmacol. Ther.* **46**, 646-656.
- Testa, B. (1986). Chiral aspects of drug metabolism. *Trends Pharmacol. Sci.* **7**, 60-64.
- Tobert, J. A., Cirrillo, V. J., Hitzberger, G., James, I., Pryor, J., Cook, T., Buntinx, A., Holmes, I. B. and Lutterbeck, P. B. (1981). Enhancement of uricosuric properties of indacrinone by manipulation of the enantiomeric ratio. *Clin. Pharmacol. Ther.* **29**, 344-350.
- Trabert, U., Rosenthal, M., and Mueller, W. (1975). Levamisol bei der Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen und der Sarkoidose. *Dt. Med. Wschr.* **100**, 2297.
- Tucker, G. T. and Lennard, M. S. (1990). Enantiomer specific pharmacokinetics. *Pharmacol. Ther.* **45**, 309-329
- Ulrych, M., Franciosa, J. and Conway, J. (1972). Comparison

- of a new beta adrenergic blocker(MK-950) and propranolol in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* **13**, 232-238.
- Ursini, F., Maiorino, M., Morazzoni, P., Roveri A. and Pifferi G. (1992). A novel antioxidant flavonoid(IdB 1031) affecting molecular mechanisms of cellular activation. *Free Rad. Biol. Med.* **16**, 547-553.
- Van de Water, A., Xhonneux, R., Reneman, R. S. and Janssen, P. A. J. (1988). Cardiovascular effects of *dl*-nebivolol and its enantiomers. A comparison with those of atenolol. *Eur J. Pharmacol.* **156**, 95-103.
- Verhaegen, H., DeCree, J., DeCock, W. and Verbruggen, F. (1973). Levamisole and the immune response. *N. Engl. J. Med.* **289**, 1148.
- Vlasscs, P. H., Irvin, J. D., Huber, P. B., Lee, R. B., Ferguson, R. K., Schrogie, J. J., Zacchei, A. G., Davies, R. O. and Abrams, W. B. (1981). Pharmacology of enantiomers and (-) *p*-OH metabolite of indacrinone. *Clin. Pharmacol. Therap.* **29**, 798-807.
- Vlasses, P. H., Roemensch, H. H., Swanson. B. N., et al. (1984). Indacrinone: natriuretic and uricosuric effects of various ratios of its enantiomers in healthy man. *Pharmacotherapy* **4**, 272-277.
- Waincr, I. W. (1993). *Drug Stereochemistry*, Analytical Methods and Pharmacology. 2. Eds. Marcel Dekker, New York, pp. 365-409.
- Walle, T. and Walle, U. K. (1986). Pharmacokinetic parameters obtained with racemates. *Trends Pharmacol. Sci.* **7**, 155-158.
- Weissinger, J. (1989). Considerations in the development of stereoisomeric drugs: FDA viewpoint. *Drug Inf. J.* **23**, 663-667.
- Weyer, J. (1974). A hundred years of stereochemistry-The principal development phases in retrospect. *Angew. Chem. internat. Ed.* **13**, 591-598.
- White, P. F., Ham, J., Way, W. L. and Trevor, A. J. (1980). Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* **52**, 231-239.
- White, N. J., Looareesuwan, S. and Warrell D. A. (1983). Quinine and quinidine: A comparison of EKG effects during the treatment of malaria. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **5**, 173-175.
- White, P. F., Schuttler, J., Shafer, A. et al.(1985). Comparative pharmacology of the ketamine isomers. *Br. J. Anaesth.* **57**, 197-203.
- Williams, K. and Lee, E. (1985). Importance of drug enantiomers in clinical pharmacology. *Drugs* **30**, 333-354.
- Williams, K., Day, R., Knihinicki, R. and Duffield, A. (1986). "The stereoselective uptake of ibuprofen into adipose tissue". *Biochem. Pharmacol.* **35**, 3403-3405.
- Williams, K. M. (1990). In problems and wonders of chiral molecules, Simonyi, M(Ed.), Akademiai, Kiado, Budapest, 1990, pp. 181-204.
- Young, Jr. W. F., Gorman, C. A., Jiang, N. S., Machacck, D. and Hay, I. D. (1984). L-Thyroxine contamination of pharmaceutical D-thyroxine: Probable cause of therapeutic effect. *Clin. Pharmacol. Ther.* **36**, 781-787.