S-ZOPICLON – VÝSLEDEK STRATEGIE „CHIRÁLNÍHO PŘESMYKU“

S-Zopiclone – a result of the “chiral rearrangement” strategy

8: 1 - 200, 2006
ISSN 1212-4117Jiří Patočka¹, Aleš Dvořák²¹Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra radiologie a toxikologie²Lundbeck ČR, s.r.o., Praha**Summary**

Zopiclone, derivative of cyclopyrrolone, is a hypnotic agent with short-term action. It belongs to a more recent, so called third generation of hypnotics, but its pharmacological profile is similar to that of benzodiazepines. Zopiclone has one chirality centre in its molecule and it exists in two stereoisomeric forms, but only one of them, S-zopiclone, is characterized by its hypnotic efficacy. The S-enantiomer of zopiclone was recently recommended for registration in the USA as a new medicine in the treatment of insomnia and thus, it is an example of a further psychopharmaceutical, in which the chiral rearrangement was recently shown to be useful.

Key words: Zopiclone – hypnotic - chirality – S-zopiclone

Souhrn

Zopiclon, derivát cyklopyrrolonu, je krátkodobě účinné hypnotikum. Patří do novější tzv. III. generace hypnotik, ale jeho farmakologický profil je podobný benzodiazepinům. Zopiclon má ve své molekule jedno centrum chiralit a existuje ve dvou stereoizomerních formách, ale pouze jedna z nich, S-zopiclon, je charakterizována svým hypnotickým účinkem. Nedávno byl S-enantiomer zopiclonu doporučen ke schválení v USA jako nové léčivo v terapii nespavosti, a je tak příkladem dalšího psychofarmaka, u něhož byl v poslední době úspěšný tzv. „chirální přesmyk“.

Klíčová slova: zopiclon – hypnotikum – chiralita – eszopiclon

ÚVOD

Chemické látky, které mají ve své molekule chirální centrum, nejčastěji tzv. asymetrický uhlík, existují ve dvou stereoizomerních formách, známých jako enantiomery. Jsou označovány předponou R (rectus) a S (sinister), mají zrcadlovou symetrii a odlišují se nejen ve schopnosti otáčet rovinu lineárně polarizovaného světla doleva či doprava, ale často také svými biologickými účinky (Anzenbacher, Jezdinský, 2003, Patočka a Dvořák, 2004a). Enantiomerní formy léčiv se mnohdy liší silou svého farmakologického působení a někdy i farmakologickým profilem. V poslední době jsme svědky toho, že léčiva, která již léta používáme v humánní medicíně ve formě racemátů, tj. ekvimolární směsi obou enantiomerů, jsou znovu uváděna na trh ve formě jediného, a to farmakologicky účinnějšího či z jiných důvodů výhodnějšího enantiomeru, zvaného eutomer (na rozdíl od farmakologicky neúčinného či jinak nevhodného enantiomeru, zvaného distomer). Používání racemátů léčiv je dáno skutečností, že při jejich tovární výrobě je výsledkem syntetické reakce vždy

směs obou enantiomerů a metody jejich oddělení jsou složité a nákladné. Teprve v posledních několika letech byly připraveny katalyzátory a výrobní postupy, které umožňují ovlivnit syntézu a další zpracování látky takovým způsobem, že vzniká pouze jeden ze stereoizomerů v množství použitelném v běžné praxi. Snaha o nahrazení racemátu eutomerem je označována jako „chiral switch“ (Patočka a Dvořák, 2004b). Tato strategie byla přijata většinou farmaceutických firem (Agranat et al., 2002) a v poslední době několikrát úspěšně aplikována. Léčivem, u něhož byl nedávno „chiral switch“ úspěšný, je např. antidepresivum escitalopram (Švestka, 2003). Dalším nově registrovaným psychofarmakem tohoto druhu je S-enantiomer zopiclonu (S-zopiclon) (Anonym, 2005), jemuž je věnován tento článek.

ZOPICLON

Zopiclon je cyklopyrrolonové krátkodobě účinné hypnotikum. Jeho poločas eliminace z organismu se pohybuje mezi 3,5 až 6,5 hodiny. Je intenzivně metabolizován v játrech na málo aktivní zopiclon-

N-oxid a inaktivní N-desmethylzopiclon. Oba metabolity jsou vylučovány převážně močí (Fernandez et al., 1995). Farmakologický profil je podobný benzodiazepinům, přestože jde o strukturálně zcela odlišnou látku. Má hypnotické a sedativní účinky a působí jako antikonvulzivum a mírné myorelaxans. Váže se na GABA receptory typu A, ale na jiném místě než benzodiazepiny (Drover, 2004). Je vhodným lékem při nespavosti, protože zkracuje spánkovou latenci, prohlubuje spánek a snižuje počet nočních probuzení, aniž by narušoval REM fázi spánku a jeho přirozený rytmus. Některým lidem chutná hořce (asi 3,6 % populace, Noble et al., 1998) a protože je částečně vylučován také slinami, nepříjemný pocit hořkosti v ústech u nich přetrvává ještě druhý den ráno.

S-ZOPICLON, ESZOPICLON

V molekule zopiclonu (obr. 1) je jedno chirální centrum, a proto látka existuje ve dvou enantiomerních formách. Jeho enantiomery vykazují rozdílnou vazbu na krevní bílkoviny (Fernandez et al., 1999) a mají rozdílnou distribuci v mozku (Fernandez et al., 2002). Farmakologický účinek zopiclonu je vázán na S-enantiomer, jehož afinita ke GABA A receptoru je asi 50krát větší než pro R-enantiomer (Blaschke et al., 1993). Sedativní účinky vykazuje pouze S-enantiomer (Carlson et al., 2001).

Na možnost uplatnění S-enantiomeru zopiclonu v klinické praxi se orientovala firma Sepracor (Georgiev, 2001). V březnu 2004 firma Sepracor oznámila, že pro její nový přípravek EstorraTM tablety s obsahem léčivé látky eszopiclon 1, 2 a 3 mg vydala americká Food and Drug Administration (FDA) schvalovací dopis, který znamenal, že nebudou vyžadovány doplňovací studie pro udělení registrace (Anonym, 2005). Vlastní registrace

nového léku byla vystavena pro terapii potíží s usínáním, udržení spánku během noci a brzy ráno – 2 a 3 mg; a potíží s usínáním u starších pacientů – 1 mg - v prosinci téhož roku pod názvem Lunesta (Scrip online, 2005). Ve 24 klinických studiích bylo sledováno okolo 2700 pacientů s chronickou i přechodnou insomnií. Soubor studií zahrnuje též 6měsíční dvojité slepou placebem kontrolovanou studii bezpečnosti a účinnosti eszopiclonu. Byla prokázána jeho dobrá účinnost a zlepšení všech parametrů spánku podle klasifikace DSM-IV bez přesahu účinku do následujícího dne. Díky této dosud nejdelší studii s rozsáhlým souborem pacientů se eszopiclon stal jediným hypnotikem schváleným pro dlouhodobou léčbu (Krystal et al., 2003). Léčivo je velmi vhodné pro starší lidi trpící nespavostí s minimem nežádoucích účinků (Glass et al., 2005). Mezitím proběhly další klinické studie, 6 a 12měsíční (Roth et al., 2005); v placebem kontrolované 10týdenní studii byl prokázán účinek kombinace eszopiclonu a fluoxetinu při nespavosti s depresí (News Edge, 2005). Příznivé účinky 3 mg eszopiclonu potvrdila i studie nespavosti v perimenopauze a menopauze proti 10 mg zolpidemu a další studie léčby nespavosti při revmatoidní artritidě. Do běžné klinické praxe v USA se eszopiclon dostal v dubnu letošního roku (Sepracor, 2005).

ZÁVĚR

Odhaduje se, že poruchami spánku trpí jen ve Spojených státech asi 50 milionů lidí. Každé nové a bezpečné hypnotikum je proto vítaným přínosem v léčbě nespavosti. Teprve praxe však ukáže, jak bude lék na trhu úspěšný. Zajímavé bude též sledovat, zda se podařilo odstranit hořkou chuť, kterou u některých z nás zanechává zopiclon v ústech.

Obr. 1. Chemický strukturní vzorec zopiclonu.

LITERATURA

- AGRANAT, I., CANER, H., CALDWELL, J.: *Putting chirality to work: the strategy of chiral switches*. Nat. Rev. Drug. Discov. 1: 753-768, 2002.
- ANONYM: Eszopiclone: esopiclone, Estorra, *S-zopiclone, zopiclone-Sepracor*. Drugs R.D. 6: 111-115, 2005.
- ANZENBACHER, P., JEZDINSKÝ, J.: *Léčiva a chiralita*. Klin. Farmak. Farmac. 17:148-150, 2003.
- BLASCHKE, G., HEMPEL, G., MULLER, W.E.: Preparative and analytical separation of the zopiclone enantiomers and determination of their affinity to the benzodiazepine receptor binding site. *Chirality* 5: 419-421, 1993.
- CARLSON, J.N., HASKEW, R., WACKER, J., ET AL.: Sedative and anxiolytic effects of zopiclone's enantiomers and metabolite. *Eur. J. Pharmacol.* 415: 181-189, 2001.
- DROVER, D.R.: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics: zaleplon, zolpidem nad zopiclone. *Clin. Pharmacokinet.* 43: 227-238, 2004.
- FERNANDEZ, C., ALERT, P., DAVRINCHE, C., ET AL.: Stereoselective distribution and stereoconversion of zopiclone enantiomers in plasma and brain tissues in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 54: 335-340, 2002.
- FERNANDEZ, C., GIMENEZ, F., THUILLIER, A., ET AL.: Stereoselective binding of zopiclone to human plasma proteins. *Chirality* 11: 129-132, 1999.
- FERNANDEZ, C., MARTIN, C., GIMENEZ, F., ET AL.: Clinical pharmacokinetics of zopiclone. *Clin. Pharmacokin.* 29: 431-441, 1995.
- GEORGIEV, V.: (*S*)-Zopiclone Sepracor. *Curr. Opin. Invest. Drugs* 2: 271-273, 2001.
- GLASS, J., LANCTOT, K.L., HERMANN, N., SPROULE, B.A., BUSTO, U.E.: *Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits*. BMJ. 2005; 331:1169. Epub 2005 Nov 11, 2005.
- KRYSTAL, A.D., WALSH, J.K., LASKA, E. ET AL.: Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep* 26: 793-799, 2003.
- NOBLE, S., LANGTRY, H.D., LAMB, H.M.: Zopiclone. An update of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs* 55: 277-302, 1998.
- PATOČKA, J., DVOŘÁK, A.: Biomedical aspects of chiral molecules. *J. Appl. Biomed.* 2: 95-100, 2004a.
- PATOČKA, J., DVOŘÁK, A.: Chirální léčiva v psychiatrii aneb psychofarmaka před a za zrcadlem. *Psychiatrie* 8: 27-30, 2004b.
- ROTH, T., WALSH, J.K., KRYSTAL, A., WESSEL, T., ROEHRS T.A.: *An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia*. *Slep Med.* 6: 487-495, 2005.
- ŠVESTKA, J.: Escitalopram - selektivní stereoizomer citalopramu. *Psychiatrie* 7: 38-45, 2003.

Jiří Patočka a Aleš Dvořák
prof.patocka@gmail.com