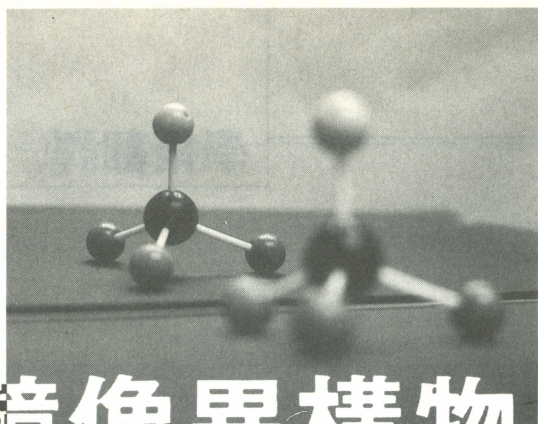




藥物鏡像異構物

在藥效藥劑學及

藥品動力學上的差異

譯者 / 陳寶秀

感謝研二林君榮學長提供

概述

大部分天然來源的藥物都具光學活性。在1959~1980年美國藥學公會提出的處方中，它們即佔了25%。例如，quinine及quinidine為金雞納皮裡許多具光學活性生物鹼中最重要者。quinidine具4個不對稱碳，於C-3，C-4，C-8及C-9。相較之下，包含不對稱中心的藥物若在實驗室中以化學合成方法所得

到的通常是一種不具光學活性的消旋物。因此，許多藥是以消旋混合物形式給予。例如，1982年瑞典執業醫師手冊列了666種藥，其中174種是消旋混合物。即warfarin鏡像異構物的化學結構。

存在天然及人工藥物間光學活性的差異，約於100年前Pasteur即已提出。在過去十年間許多研究指出藥的對掌異構物雖為簡單的鏡像異構物，然而它們在藥效藥劑學及藥品動力學上却有著不同的性質。本篇主旨即

在對這些差異作一些概略性介紹。

藥物鏡像異構物在藥效藥劑學上的差異

以消旋混合物投與的藥物，具療效者通常只是其對掌異構物之一，而另一異構物可能具有不同療效，或不具藥理活性，甚至有著令人不滿意的性質。下面有些例子：

From

Clinical Pharmacology & Therapeutics

Volume 40 Number 2 August 1986

By

Dennis E. Drayer, Ph. D. New York, N.Y. r.

Barbiturates

(+) Barbiturates可引起中樞神經興奮，而(-) Barbiturates為鎮靜劑。例如 pentobarbital 即為著名的消旋物，其(-)對掌異構物比(+)者具較強的鎮靜作用。又(+)立體異構物的鎮靜作用常伴隨異常敏感（呃逆及不隨意痙攣）之症狀及於復元期間精神混惑程度的增加。早期臨床上試用者為 methobarbital，其中較差的副作用（極

度打嗝及痙攣）即佔了 40 % 病例。Methohexital 具 2 個不對稱碳，且起初是 4 個立體異構物之混合物，這些異構物個別的藥理作用相繼地被研究，使選擇消旋異構物成為可能。現今臨床上使用的 methohexital 為能產生最小副作用却仍保有療效的全身麻醉劑。

Ticku et al. 研究老鼠體內 1 - methyl-5 - phenyl- 5 - propyl-barbituric acid (MPPB) 的光學異構物。他們發現 R(-)MPPB 為一抑

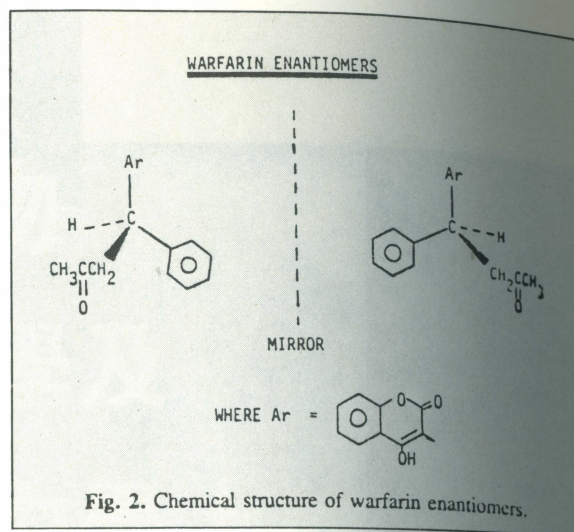
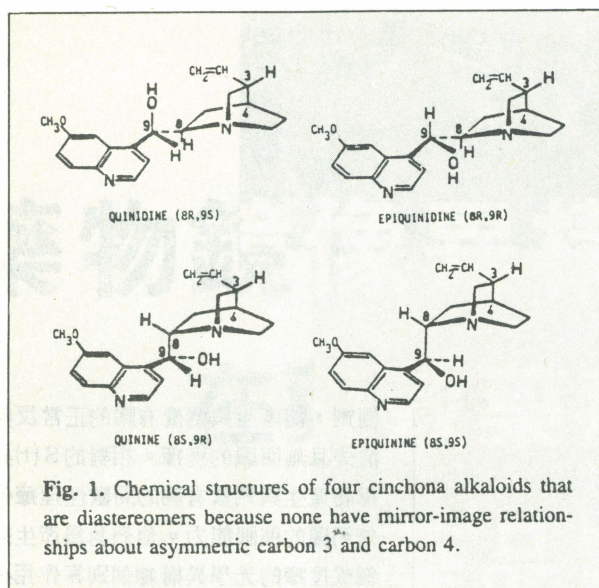
制劑，能產生與劑量有關的正常反射消失且無明顯的痙攣。相對的 S(+)異構物產生與劑量有關的間歇性痙攣但無明顯的催眠能力。他們認為產生抑制或痙攣的光學異構物個別靠作用在大分子複合物包含 8 - aminobutyric acid-ergic 受器，chloride ionophores 之抗痙攣或痙攣部位及 benzodiazepines 的鍵結部位。

Levodopa

許多因含消旋的 dopa 而引起的嚴重副作用（例如粒性血球減少症）由於與 levodopa 共存而消失，也可將此歸因於 d 型異構物。因此這個消旋異構物已不再使用。

Ketamine

Ketamine 是消旋的且具有一些令人不悅副作用的麻醉劑。幾乎有半數超過卅歲的成人在服用此藥後顯出極度興奮或經驗視覺上的擾亂。開刀病人以個別光學異構物之等麻醉劑量投藥後，(+) ketamine 與(-) ketamine 的平均血漿濃度為 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 及 1.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。假設人體腦中 ketamine 濃度與血漿中相似，當他們在老鼠身上做此實驗時，顯示出立體異構物間藥效藥劑學上的差異：(-)異構物具較弱的麻醉能力。除此之外，當服用(-) ketamine 時，手術患者會經歷許多手術中的併發症，諸如心焦憂慮、休息不能及心跳過速，並極需輔助麻醉



藥來完成手術。因此判定(-)異構物是這些消旋物產生副作用的主要來源，然而這結論約略可由下列幾點推得：(a)(-) ketamine 施用於健康的自願受試者並不能與(+)異構物產生同樣有效地抑制 EEG 能力。所以(-) ketamine 在手術過程中並不能產生適當的麻醉效力且投藥後可能產生如同前述的副作用。(b)由(-)異構物產生之副作用而其血漿中濃度三倍於(+)異構物。基於此結論，因此必須選擇性地除去消旋異構物中高濃度的(-)異構物。然而，此消旋物在人體中的位置作用機轉尚不很清楚。

Pentazocine

Pentazocine 的 *l* 型異構物具較強力的止痛及呼吸抑制性質，而 *d* 型異構物會引起內心較大的焦慮不安感。

Levamisole

Tetramisole 使用於人體或動物身上當做殺線蟲劑且以消旋物型式出售。人體中，S(-)異構物被視為消旋物中最具驅蟲效果者，但會引起諸如

嘔吐及些微內心不滿情緒等副作用，在一些國家出售其商品名為 levamisole。

Verapamil

Verapamil 為鈣離子通道阻斷劑，具有抗心律不整，抗咽收縮，及抗高血壓等性質，它亦屬於消旋物。電生理學研究証明了 verapamil 具負傳導性且會降低節律點放電速率及房室傳導速率，靠阻礙內部攜帶鈣流通過慢通道而延長房室竇反射。Echizen et al. 發現(-) verapamil 比(+)異構物具較大的負傳導性，因為(-) verapamil 其 10% 延長 Cadiac PR interval 須血漿中濃度為 $1.0 \pm 0.2 \text{ ng/ml}$ 而(+)異構物為 $8.2 \pm 1.9 \text{ ng/ml}$ (在強度上差了八倍)。他們因而判定服用此消旋物後 verapamil 的(-)異構物具較大的傳導反應性。除此之外，(-)異構物具較多的 negative inotropic activity，從五位患肥大型阻塞性心肌病患者心室中隔的心內膜下通道中， $0.4 \mu\text{mol/L}$ (-) verapamil 與 $3 \mu\text{mol/L}$ (+)異構物相較下，可見半數 maximal cardiodepression (處理過(-) adrenalin 的收縮強度減小)

。有趣的是，同樣的劑量作用在狗身上則產生冠狀動脈舒張現象。(+) verapamil 有少部分 negative chronotropic, dromotropic 或 inotropic activity，與(-)異構物產生相反的效果。

Timolol

S(-) timolol 為少數以純光學異構物來當作 β -adrenoceptor 阻斷藥之一。在臨床上被用來治療系統性高血壓、狹心症及青光眼。治療青光眼時，此藥於全身循環中被吸收並引起 β -adrenoceptor bronchial blockade (支氣管收縮)。S(-) timolol 在使用來當作全身性 β -adrenoceptor 阻斷藥時，病人須注意其臨床禁忌。例如：在眼部塗敷 S(-) timolol，於氣喘病危者有 16 個致死病例已在早期的支氣管氣喘或其他間歇性肺部疾病中被提出。相對的，R(+) timolol 也引起人體中明顯的眼內壓疾病；但在 β -adrenoceptor 拮抗劑方面則比 S(-)異構物有較弱的效力。因此 R 異構物在治療青光眼算是較安全的藥，因為它具較少 β -blockade 引起的全身性副作用。

Propoxyphene

α -Dextropropoxyphene(Darvon)爲一鎮痛藥而其鏡像異構物 α -levo-propoxyphene 則無鎮痛能力但爲一止咳劑(Novrad)。

Sotalol

($\pm$)Sotalol 爲一 β -adrenoceptor 阻斷藥，具有 β -blocking能力幾乎是由於(−)異構物。雖然(+)異構物不具此能力，它能延長心臟的QTc interval且於三位患者中有兩位顯出其防心跳過速的特性。Sotalol的光學異構物具有不同的藥理性質已廣泛的由狗的試驗中得到証明。因此，當 β -adrenergic receptor阻斷劑爲不受歡迎或有臨床禁忌時，(+)Sotalol可拿來當作有效的抗心律不整藥。

Indacrinone

Indacrinone爲一消旋物並作爲診斷藥。R(−)異構物具利尿性質，而當引起少許的鈉尿時，R(+)異構物則爲一尿酸分泌的誘導體。目前考慮的是對於不同患者其個別的異構物比率。例如：S(+)/R(−)比率爲1.9可用來治療高血壓及充血性心臟衰竭，能引起利尿但不會改變患者正常血清中的尿酸濃度基準(baseline serum uric acid levels)，對於患有痛風或有痛風趨勢的患者，則會引起血清

中尿酸濃度基準的下降。在老鼠身上，關於利尿劑ozolinone腎臟作用的光學特異性也已有報告。有趣的是，只有左旋者才具利尿性質。

Tranlycypromine

Tranlycypromine爲一消旋物，它的異構物被Reynolds和Riedever研究用來治療患有parkinson's disease的病人。一般(−)異構物在psychic symptoms(精神症狀)方面有不錯的療效，而(+)異構物顯示出改善運動方面的效果。

Labetalol

Labetalol爲腎上腺素性受器阻斷劑，它包含兩個不對稱碳。臨床處方中包括等量的四個光學異構物(RR, SS, RS及SR)，每個異構物皆顯出不同的藥理性質。RR異構物產生大部分的 β -adrenoceptor阻斷特性；SR異構物在麻醉的狗或老鼠身上產生較多的 α -blockade性質。RR異構物(dilevalol)現今於人體中作爲類似抗高血壓劑使用。

Quinidine 和 Quinine

Quinidine和Quinine爲立體異構物。Quinidine比Quinine有較大的抗心律不整及抗瘧疾能力。即使如此，基於安全緣故，quinine仍爲大部分治療瘧疾時較好的選擇，因爲它

與quinidine比起來有較小的心臟抑制(Cardiodepressant)能力。

Dobutamine

Dobutamine爲合成的Catecholamine。在不會顯著增加心跳或血壓的劑量下，它能增加心肌收縮(positive inotropy)，亦爲一消旋物。在鼠體中，dobutamine的(+)異構物顯出主要的 β_1 及 β_2 -adrenoceptor促進作用，而(−)異構物則顯出主要的 α -adrenoceptor促進能力。根據這些性質，Ruffolo和Messick已經提出下列機轉來解釋於此消旋物投藥後所見的臨床效應。臨床使用上消旋混合物起初有ionotropic selectivity(大於變速性)產生，(+)異構物的 β_1 -adrenoceptor能力只有導致變速性效應，而(+)異構物增加肌縮力效應，產生positive inotropy是起因於心肌的 β_1 和 α_1 -adrenoceptor間接作用。這個作用發生在由於生理拮抗劑致明顯血壓改變消失時。而此生理拮抗劑發生在(−)異構物其 α -adrenoceptor間接血管收縮與由(+)異構物產生 β_2 -adrenoceptor間接血管收縮之間的血管系，彼此互相抵消。

藥物鏡像異構物間在藥品動力學上的差異

藥物鏡像異構物也具有不同的藥

Table I. Total body clearance values for drug enantiomers in humans

Drug	Average total body clearance		Ratio*	Reference
	(+) Enantiomer	(-) Enantiomer		
Verapamil	800 ml/min	1400 ml/min	1.8	Eichelbaum et al. ³⁵
Warfarin	1.3 ml/hr/kg	2.1 ml/hr/kg	1.6	Wingard et al. ³⁶
Propranolol	1200 ml/min	1000 ml/min	1.2	Olanoff et al. ³⁷
Misonidazole	48 ml/min	41 ml/min	1.2	Williams ³⁸
Pentobarbital	40 ml/min	32 ml/min	1.3	Drayer et al. ³⁹
Phenprocoumon	17.5 ml/day/kg	14.3 ml/day/kg	1.2	Jahnchen et al. ⁴⁰

*More rapidly cleared enantiomer/less rapidly cleared enantiomer.

Table II. Human plasma protein binding of the enantiomers of acidic drugs

Drug	% Unbound*		Reference
Indacrinone†	R(-)0.9	S(+)0.3	A. Zacchei (personal communication)
p-Hydroxy-indacrinone	R(-)2.29	S(+)0.13	A. Zacchei (personal communication)
Mephobarbital	R(+)66‡§	S(-)53‡§	Buch et al. ⁶¹
N-methyl-5-cyclohexenyl-5-ethylbarbital	R(+)73‡§	S(-)63‡§	Buch et al. ⁶¹
Moxalactam	R(+)47	S(-)32	Yamada et al. ⁶²
Pentobarbital	R(+)36.6	S(-)26.5	C. E. Cook (personal communication)
Phenprocoumon	R(+)1.07	S(-)0.72	Schmidt and Jahnchen ⁶³
Warfarin	R(+)1.2	S(-)0.9	Yacobi and Levy ⁶⁴

*(+) Indicates dextrorotatory enantiomer, while (-) indicates levorotatory isomer.

†Over concentration range 25 to 400 ng/ml.

‡Mark et al.¹⁰ indicate that for barbiturates the (+) optical isomer is in the R configuration and the (-) isomer has the S form. This is assumed true for mephobarbital and its cyclohexenyl analogue.

§Binding to human albumin.

Table III. Human plasma protein binding of the optical isomers of basic drugs

Drug	% Unbound		Reference
Amphetamine	(+)84*	(-)84†	Wan et al. ⁶⁵
Chloroquine	(+)33	(-)51	Orjan Ericsson‡
Disopyramide	(-)39§	(+)27§	Cook et al. ⁶⁶
Fenfluramine	(+)2.8	(-)2.9	Caccia et al. ⁶⁷
Methadone	(-)12.4	(+)9.2	Romach et al. ⁶⁸
Propoxyphene	(+)1.8	(-)1.8	H. Sullivan‡
Propranolol	(-)11	(+)12	Albani et al. ⁶⁹
Quinidine	Quinidine 13	Quinine 14	Notterman et al. ⁷⁰
Tocainide	(-)86-91	(+)83-89	Sedman et al. ⁷¹
Verapamil	(-)11	(+)6.4	Eichelbaum et al. ³⁵

*(+) Indicates dextrorotatory isomer.

†(-) Indicates levorotatory isomer.

‡Personal communication.

§At 2 µg/ml disopyramide in plasma.

品動力學性質。對於六種藥其個別異構物的總身體廓清率值列於 Table I。除此之外，藥的鏡像異構物亦會與體內血漿蛋白有著不同的結合能力。大部分藥在人體的血清白蛋白 (albu-

min) 上有兩個高親和力結合部位，warfarin site (或 site I) 及 benzodiazepine 和 indole site (site II)，結合在 site II 的藥具高度立體選擇性。例如：必需胺基酸 L-trypto-

phan 在此 site 的親和力大於 D-tryptophan 有 100 倍之多。同理，具旋光性的 benzodiazepine 衍生物也能以高度立體選擇性地與此 site 作用。例如：oxazepam hemisuccinate 的 d 型

異構物與人體1%血漿白蛋白有90%結合而 ℓ 型只有45%結合率。又3-methyldiazepam的R異構物與人體白蛋白結合率遠大於S型(82% vs. 47%)。

酸性藥的鍵結，與人體血漿蛋白結合否亦具立體選擇性(見Table II)。例如：R(+)phenprocoumon與人體中0.2%的血清白蛋白結合率略小於S(-)異構物(91% vs. 94%)。有趣的是，Table II中八種酸性藥個別的R型異構物都具有較大未鍵結率。

相反地，就鹼性藥的鍵結而言，不論是與 α_1 -acid glycoprotein或人體血漿蛋白結合都較不具立體選擇性(見Table III)。例如：katamine的兩個異構物有55%與0.2% α_1 -acid glycoprotein結合而(-)propranolol較(+)propranolol與0.66 gm/L α_1 -acid glycoprotein有較大的鍵結率(87% vs. 84%)。Table III裡，十種藥中有六種其光學異構物與人體血漿蛋白之結合率無多大差別。即verapamil, disopyramide, chloroquine和methadone除外之另外六種。albumin上高度親和力結合部位較 α_1 -acid glycoprotein之結合部位似受器，因為藥的光學異構物間前者具較好的區別能力。

最後一點關於消旋混合物之藥品者為兩個分離的藥於同時間投與在藥效藥劑學及藥品動力學上具有不同性質。對於某些消旋混合物，這種情況是不被期望的，特別是假如在不同異構物中存在著不好性質時。因此必須

評估每個消旋混合物中各個異構物的藥理性質，看看此混合物是有害抑或有利於人體，或可藉著使用其中一種異構物來改善療效。例如：雖然thalidomide的兩個異構物在鼠體中具等效的鎮靜作用，然而只有 ℓ 異構物和它的glutamic acid代謝物時，在鼠體中則會引起畸胎。有個不好的想法是thalidomide在鼠體中的作用若可代表施用於人體時，則只有選擇其d型異構物方可避免此災害。

具療效藥物之監控及以消旋物投與之藥物

過去大部分藥都以統一劑量給予病人，因此導致在效應強度上極大的變化。一連串的探索顯示出作用強度之interindividual變化大部分為藥排出時interpatient變化的結果。由此而導致對具療效藥物監控之觀念，目的是為使病人用藥之劑量能個別的在體內血漿中達到一個為人所期望的濃度(即“具療效”之濃度)。這便須要一種方法(例如HPLC)能有效地並定量地分離藥的異構物，並能約略地描述出藥品動力學上的輪廓，諸如蛋白質鍵結等，而個別藥的立體異構物亦能很快地確認出來。目前對於具療效藥物之監控我們所遭遇的問題是：我們如何能正確地測出藥的血漿濃度總值(個別異構物血漿濃度總和)並確認所有在藥品動力學上性質或個

別地分離並量其光學異構物？基於下列的因素我們以為上述問題中後者較可行：(a)通常藥的光學異構物具有不同的藥理性質；(b)光學異構物在血漿中濃度比率常因個體不同而有很大的變化。例如：tocainide異構物血漿中濃度比率，S(+)/R(-)，在不同的個體其變化率由4:1到1.3:1；而verapamil口服後個體間(-)/(+)於血漿中濃度比率變化由0.15~0.30。

Verapamil的(-)異構物主要作用是在心房室傳導上具negative dromotropic activity。若是靜脈注射後之verapamil其血漿濃度之(-)/(+)比率為 0.56 ± 0.10 ，而口服後則為 0.23 ± 0.05 。如此便會導致以傳統分析方法測得之血漿中濃度產生錯誤，原因是投藥的途徑不同而測量只是測異構物的總合。所以verapamil異構物在血漿中濃度變化active/inactive也會因投與途徑而改變。

總而言之，許多藥的光學異構物具有不同的藥理性質。這似乎與不同個體間血漿裡個別藥物之濃度變化有關。如果療效藥的監測於這些藥中施用的話，對於藥物其異構物之確認及相關作用而言也許算得上是個不錯的想法。但這都須視是否由於這個添加的分析步驟真能獲得一些臨床上的效益而定。

回

Reference

1. Balandrin MF, Klocke JA, Wurtele ES, Bolliger WH. Natural plant chemicals: sources of industrial and medicinal materials. *Science* 1985; 228: 1154-60.
2. Simonyi M. On chiral drug action. In: *Medicinal research reviews*. New York: John Wiley & Sons, Inc, 1984; 4: 359-413.
3. Mason S. The left hand of nature. *New Sci* 1984; 101: 10-4.
4. Pasteur L. Researches on the molecular asymmetry of natural organic products. Alembic Club Reprints, No. 14, re-issue edition. Edinburgh: F. and S. Livingstone Ltd., 1948: 1-46.
5. Pasteur L. On the asymmetry of naturally occurring organic compounds, the foundations of stereo chemistry. In: Richardson GM, ed. *Memoirs by Pasteur, Van't Hoff, Le Bel and Wislicenus*. New York: American Book Co., 1901: 1-33.
6. Drayer DE. Protein binding of drugs, drug enantiomers, active drug metabolites and therapeutic drug monitoring. In: Reidenberg MM, Erill S, eds. *Drug-protein binding*. New York: Prager Publishers, 1986; 332-47.
7. Ariens EJ. Stereochemistry, a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 663-8.
8. Williams K, Lee E. Importance of drug enantiomers in clinical pharmacology. *Drugs* 1985; 30: 333-54.
9. Ho IK, Harris RA. Mechanism of action of barbiturates. *Ann Rev. Pharmacol Toxicol* 198; 21: 83) 111.
10. Mark LC, Brand L, Perel JM, Carrol FI. Barbiturate stereoisomers: direction for the future? *Proceedings of the VI World Congress of Anaesthesiology, Mexico City*. 1976; 143-6.
11. Ticku MK, Rastogi SK, Thyagarajan R. Separate sites of action of optical isomers of 1-methyl-5-phenyl-5-propylbarbituric acid with opposite pharmacological activities at the GABA receptor complex. *Eur J Pharmacol* 1985; 112: 1-9.
12. Cotzias GC, Papavasiliow PS, Gellene R. Modification of parkinsonism: chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med* 1969; 280: 337-45.
13. White PF, Ham J, Way WL, Trevor AJ. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980; 52: 231-9.
14. White PF, Schuttler J, Shafer A, et al. Comparative pharmacology of the ketamine isomers. *Br J Anaesth* 1985; 57: 197-203.
15. Forrest WH, Beer J, Bellville JW, et al. Analgesic and other effects of the *d* and *L*-isomers of pentazocine. *CLIN PHARMACOL THER* 1969; 10: 468-76.
16. Bellville JW, Forrest WH. Respiratory and subjective effects of *d* and *L*-pentazocine. *CLIN PHARMACOL THER* 1968; 9: 142-51.
17. Thienpont D, Brugmans J, Abadi K, Tanamal S. Tetramisole in the treatment of nematode infections in man. *Am J Trop Med Hyg* 1969; 18: 520-5.
18. Echizen H, Brecht T, Niedergeass S, Vogelgesang B, Eichelbaum M. The effect of dextro-, levo-, and racemic verapamil on atrioventricular conduction in humans. *Am Heart J* 1985; 109: 210-7.
19. Ferry DR, Glossmann H, Kaumann AJ. Relationships between the stereoselective negative inotropic effects of verapamil enantiomers and their binding to putative calcium channels in human heart. *Br J Pharmacol* 1985; 84: 811-24.
20. Satoh K, Yanagisawa T, Taira N. Coronary vasodilator and cardiac effects of optical isomers of verapamil in the dog. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2: 309-18.
21. Richards R, Tattersfield AE, Bronchial B-adrenoceptor blockade following eyedrops of timolol and its isomer L-714, 465 in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 459-62.
22. Fraunfelder FT, Barker AF. Respiratory effects of timolol. *N Engl J Med* 1984; 311: 1441.
23. Keates EU, Stone R. Effect of D-timolol in intraocular pressure in patients with ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 73-8.
24. Johnston GD, Finch MB, McNeill JA, Shanks RG. A comparison of the cardiovascular effects of (+) sotalol and (+) sotalol following intravenous administration in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 507-10.
25. Rowland E, Perrins EJ, Donaldson RM, Richards AF. D-Sotalol - the clinical electrophysiological effects of a new class III antiarrhythmic agent. *Br Heart J* 1985; 53: 87-8.
- 25a. Lynch JJ, Coskey LA, Montgomery DG, Lucchesi BR. Prevention of ven-

Reference

- tricular fibrillation by dextrorotatory sotalol in a conscious canine model of sudden coronary death. *Am Heart J* 1985; 109: 949-58.
- Vlasses PH, Rotmensh HH, Swanson BN, et al. Indacrinone: natriuretic and uricosuric effects of various ratios of its enantiomers in healthy men. *Pharmacotherapy* 1984; 4: 272-7.
- Greven J, Defrain W, Glaser K, et al. Studies with the optically active isomers of the new diuretic drug ozolinone. I. Differences in stereoselectivity of the renal target structures of ozolinone. *Pflugers Arch* 1980; 384: 57-60.
- Reynolds GP, Riederer P. Tranylcypromine isomers in the treatment of parkinson's disease. *Int Pharmacopsychiatry* 1981; 16: 30-3.
- Brittain RT, Drew GM, Ley GP. The alpha- and beta-adrenoceptor blocking potencies of labetalol and its individual stereoisomers in anesthetized dogs and in isolated tissues. *Br J Pharmacol* 1982; 77: 105-14.
- Gold EH, Chang W, Cohen M, et al. Synthesis and comparison of some cardiovascular properties of the stereoisomers of labetalol. *J Med Chem* 1982; 25: 163-70.
- Monopoli A, Bamonti F, Forlani A. Effects of the R, R-isomer of labetalol. *SCH* 19927, in isolated tissues and in spontaneously hypertensive rats during a repeated treatment. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1984; 272: 256-63.
- El-Ackad TM, Panidis IP, Michelson EL, et al. The relative cardiac beta-blocking potency of oral labetalol and its isomer *SCH* 19927 in normotensive subjects. *Clin Res* 1984; 32:330A.
33. White N, Looareeswan S, Warrell D, et al. Quinidine in falciparum malaria. *Lancet* 1981; 2: 1069-71.
34. White NJ, Looareesuman S, Warrell DA, Quinine and quinidine: a comparison of EKG effects during the treatment of malaria. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5: 173-5.
35. Alexander F, Gold H, Katz LN, et al. The relative value of synthetic quinidine, dihydroquinidine, commercial quinidine and quinine in the control of cardiac arrhythmias. *J Pharmacol Exp Ther* 1947; 90: 191-120.
36. Ruffolo R, Messick K. Inotropic selectivity of dobutamine enantiomers in the pithed rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 235: 344-8.
37. Ruffolo RR, Messick K. Systemic hemodynamic effects of dopamine, (+) dobutamine, and the (+) - and (-) - enantiomers of dobutamine in anesthetized normotensive rats. *Eur J Pharmacol* 1985; 109: 173-81.
38. Ruffolo RR, Messick K. Effects of dopamine, (+) dobutamine and the (+) - and (-) - enantiomers of dobutamine on cardiac function in pithed rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 235: 558-65.
39. Fehske KJ, Muller J. The location of drug binding sites in human serum albumin. *Biochem Pharmacol* 1981; 30: 687-92.
40. Jahnchen E, Muller WE. Stereoselectivity in protein binding and drug distribution. In: Breimer D, Speiser P, eds. *Topics in pharmaceutical sciences*. New York: Elsevier Science Publishing Co. Inc., 1983; 109-17.
41. McMenamy R, Oncley JL. Specific binding of L-tryptophan to serum albumin. *J Biol Chem* 1958; 233: 1436-47.
42. Muller WE, Wollert U. High stereospecificity of the benzodiazepine binding site on human serum albumin. Studies with D- and L-oxazepam hemisuccinate. *Mol Pharmacol* 1975; 11: 52-60.
43. Alebic-Kolbah T, Kajfez F, Rendic S, et al. Circular dichroism and gel filtration study of binding of prochiral and chiral 1,4-benzodiazepin-2-ones to human serum albumin. *Biochem Pharmacol* 1979; 28: 2457-64.
44. Brown NA, Jahnchen E, Muller WE, Wollert U. Optical studies on the mechanism of the interaction of the enantiomers of the anticoagulant drugs phenprocoumon and warfarin with human serum albumin. *Mol. Pharmacol* 1977; 13: 70-9.
45. Dayton P, Stiller RL, Cook DR, Perel JM. Binding of ketamine to plasma proteins: emphasis on human plasma. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 825-31.
46. Walle UK, Walle T, Bai SA. Stereoselective binding of propranolol to human plasma, alpha₂-acid glycoprotein, and albumin. *CLIN PHARMACOL THER* 1983; 34: 718-23.
47. Fabro S, Smith RL, Williams RT. Toxicity and teratogenicity of optical isomers of thalidomide. *Nature* 1967; 215: 296.
48. Blaschke Von G, Kraft HP, Fickentscher K, Kohler F. Chromatographische racemattrennung von thalidomid und teratogene wirkung der enantiomere. *Arzneimittel-forschung/Drug Res* 1979; 29: 1640-2.