

FARMACI RACEMICI ED ENANTIOMERI

Identificare le novità realmente utili

Molti farmaci sono disponibili come **miscele racemiche** ovvero miscele 50:50 di due molecole (enantiomeri) che si differenziano solo per essere l'una l'immagine speculare, non sovrapponibile, dell'altra.

Due sono le classificazioni comunemente utilizzate per gli enantiomeri: la prima distingue le due molecole in enantiomero **destrogiro** e **levogiro**, la seconda le distingue in enantiomero **R** e **S** (vedi risguardo).

Quasi tutti gli organismi biologici producono solo uno dei 2 enantiomeri, solitamente il levogiro.

Per questo motivo, produzione, sperimentazione ed uso clinico di **sostanze di origine naturale** si sono orientate da subito ad enantiomeri singoli (esempi tipici sono levotiroxina e levodopa).

Gli **enantiomeri di origine non naturale** invece, prima degli anni '80-90, venivano commercializzati prevalentemente sotto forma di miscele racemiche. Alcuni esempi sono ketoprofene, atenololo, warfarin, omeprazolo, fluoxetina.

Negli ultimi 20 anni le innovazioni tecnologiche hanno reso più praticabile la sintesi degli enantiomeri singoli; le autorità regolatorie hanno via via richiesto che, quando i farmaci in via di sviluppo sono costituiti da una miscela racemica, l'industria produttrice valuti l'efficacia dei singoli enantiomeri e scelga, motivandolo, quale dei due commercializzare. Quindi, nel prossimo futuro, la commercializzazione di **nuovi farmaci** costituiti da miscele racemiche tenderà a ridursi progressivamente.¹



Fra i nuovi farmaci commercializzati sin dall'inizio come enantiomeri singoli vi sono: simvastatina, atorvastatina, pravastatina, paroxetina, clopidogrel, fluticasone, salmeterolo, valsartan, ecc. (vedi tabella 1).

In alcuni casi gli **enantiomeri recentemente immessi in commercio non sono delle reali novità**: sono semplicemente l'enantiomero attivo di miscele racemiche di provata efficacia clinica il cui brevetto in scadenza ne riduce il valore commerciale.

In altri casi l'enantiomero rappresenta un reale miglioramento rispetto alla miscela racemica in termini di migliore efficacia, minore tossicità o profilo farmacocinetico più vantaggioso.

Va considerato infine che la commercializzazione di un singolo enantiomero, la cui miscela racemica è già stata autorizzata, può essere approvata su una base di evidenze relativamente limitata, con pochi nuovi studi clinici.^{2,3}

In questo pacchetto verranno analizzate le prove di efficacia e tollerabilità di alcuni enantiomeri recentemente commercializzati rispetto alla corrispondente miscela racemica, con particolare riferimento alle scelte guidate da motivazioni di tipo prevalentemente commerciale.

Nelle pagine successive...

Levofloxacin: lo spettro si modifica	2
Levocetirizina: niente di nuovo tranne la dose	2
Esomeprazolo: molto rumore per nulla	3
Escitalopram: davvero superiore?	4
Conclusioni	4

Racemici, enantiomeri & Co.
Bibliografia

risguardo

	Racemici	Singoli enantiomeri corrispondenti
In commercio in Italia	Omeprazolo	Esomeprazolo
	Cetirizina	Levocetirizina
	Ofloxacin	Levofloxacin
	Citalopram	Escitalopram
	Ketoprofene	Destroketoprofene
	Ibuprofene	Destroibuprofene
In studio	Fluoxetina	Destrofluoxetina Levofluoxetina

Racemici <i>non è commercializzato l'enantiomero</i>	Gran parte dei farmaci in commercio sono miscele racemiche, ad es: atenololo, warfarin, disopiramide, atropina, Ca-antagonisti,...
Enantiomeri <i>commercializzati solo come singoli enantiomeri</i>	Clopidogrel, atorvastatina, simvastatina, pravastatina, paroxetina, sertralina, fluticasone, salmeterolo, valsartan, ...

Tabella 1. Alcuni esempi di miscele racemiche ed enantiomeri di origine non naturale

Dall'ofloxacin alla levofloxacin: lo spettro si modifica

L'ofloxacin è un chinolone fluorurato, in commercio dal 1987 come miscela racemica.

L'attività antibatterica del racemico ofloxacin è dovuta prevalentemente al suo enantiomero levogiro (levofloxacin).^{4,5} Dal punto di vista microbiologico infatti la levofloxacin risulta fino a 128 volte più efficace dell'enantiomero destrogiro e fino a 2 volte più efficace della miscela racemica a seconda dei ceppi batterici Gram positivi e Gram negativi saggiati.⁵

La farmacocinetica della levofloxacin è simile a quella dell'ofloxacin, ma la sua maggiore efficacia microbiologica (rappresentata da MIC₉₀ inferiori per alcuni patogeni) ne favorisce il raggiungimento di concentrazioni tissutali efficaci⁶ e ne permette la somministrazione di una unica dose giornaliera.⁶

Di particolare interesse clinico è l'allargamento dello spettro nei confronti dello *Streptococcus pneumoniae* (**pneumococco**): le principali linee-guida sul trattamento della polmonite di origine extraospedaliera citano infatti la levofloxacin (e non l'ofloxacin) tra i fluorochinoloni con attività nei confronti dello pneumococco.^{7,8}

Per quanto riguarda la tollerabilità non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti fra la miscela racemica e l'enantiomero puro;⁹ si ricorda comunque che alla somministrazione di fluorochinoloni è associato un rischio di lesione/rottura tendinea.¹⁰

Levofloxacin = S (-) ofloxacin

Indicazioni registrate: sostanzialmente sovrapponibili anche se più dettagliate per la levofloxacin

Brevetti e commercializzazioni:

Ofloxacin: il brevetto è scaduto a gennaio 2006.

Levofloxacin: è entrata in commercio in Italia nel 1998.

IN PRATICA...

L'introduzione in commercio della levofloxacin ha fornito un'opzione terapeutica di maggiore efficacia rispetto all'ofloxacin, in particolare nel trattamento della polmonite di origine extraospedaliera. La tollerabilità sembra essere sostanzialmente sovrapponibile.

Levocetirizina: niente di nuovo tranne la dose

Levocetirizina = R (-) cetirizina

Indicazioni registrate: analoghe

Brevetti e commercializzazioni:

Cetirizina: il brevetto scadrà nel 2007.

Levocetirizina: è entrata in commercio in Italia nel 2003.

Nella storia degli antistaminici è ricorrente la sostituzione di vecchi farmaci gravati da effetti collaterali frequenti (es. sedazione) o gravi (es. morte aritmica) con analoghi, solitamente metaboliti, meglio tollerati o meno tossici: la terfenadina - per esempio - è stata sostituita dal suo metabolita attivo fexofenadina. Non è questo il caso della levocetirizina, enantiomero attivo della cetirizina.^{11,12} La levocetirizina è stata confrontata con la cetirizina solo in volontari sani per valutarne la dose efficace: 2,5 e 5 mg di enantiomero puro sono risultati tanto efficaci quanto rispettivamente 5 e 10 mg della miscela racemica nel ridurre la risposta alla somministrazione endonasale¹¹ e cutanea¹² di istamina.

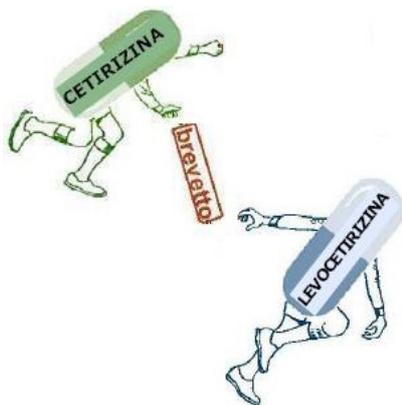
Gli studi clinici disponibili

Rinite allergica stagionale o perenne. L'efficacia clinica della levocetirizina (5 mg/die) è stata valutata in circa 20 RCT, di cui nessuno verso cetirizina, la maggior parte contro placebo ed alcuni verso altri antistaminici. Nei confronti disponibili la levocetirizina è risultata più efficace del placebo ma per lo più efficace quanto gli antistaminici di confronto (fexofenadina 180 mg, loratadina 10 mg, desloratadina* 5 mg) nel ridurre la sintomatologia della rinite, misurata con varie scale. L'RCT di più ampie dimensioni verso un altro antistaminico,¹³ ha coinvolto 373 pazienti trattati per 2 giorni con levocetirizina (5mg/die), desloratadina* (5mg/die) o placebo: entrambi gli antistaminici si sono dimostrati più efficaci del placebo nel ridurre la sintomatologia (rinorrea, irritazione oculare, ecc.).

*metabolita attivo della loratadina

Orticaria cronica idiopatica. In letteratura sono presenti 7 RCT (per un totale di meno di 200 soggetti) di cui 5 su volontari sani e solo 2 su pazienti. Di questi ultimi due, il primo¹⁴ è in lingua cinese e risulta irreperibile, l'altro è verso placebo e ha evidenziato la maggiore efficacia di levocetirizina (5 mg/die) nel ridurre la sintomatologia dell'orticaria (misurata come sintomi soggettivi, episodi giornalieri, ecc).¹⁵

Tollerabilità. I dati relativi alla tollerabilità della levocetirizina non si differenziano da quelli della cetirizina, pur con un tempo di osservazione ed un numero di pazienti trattati decisamente inferiori.



IN PRATICA...

In base agli studi disponibili, la levocetirizina non sembra fornire alcun vantaggio rispetto alla cetirizina in termini di efficacia e tollerabilità.

Esomeprazolo: doppia dose per sembrare più efficace

L' S (-) omeprazolo (da cui la denominazione esomeprazolo) è l'enantiomero levogiro dell'omeprazolo, miscela racemica 50:50 di levo e destro (o R) omeprazolo.

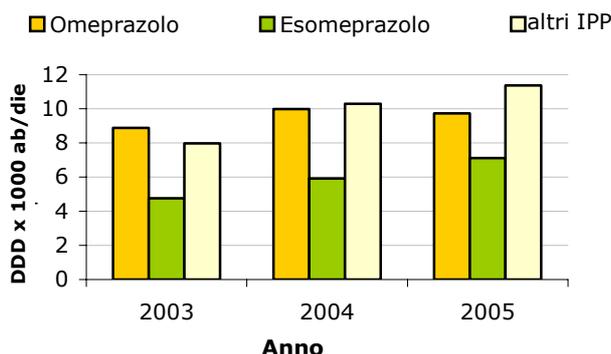
Entrambi gli enantiomeri vengono parzialmente inattivati: l'S-omeprazolo viene inattivato in misura minore rispetto all'R-omeprazolo raggiungendo così concentrazioni ematiche maggiori. A livello delle cellule gastriche avviene la trasformazione di entrambi gli isomeri in omeprazolo-sulfenamida, il **metabolita attivo** sulla pompa protonica.^{16,17}

In conseguenza della differente inattivazione dei due enantiomeri la somministrazione di 20 mg di esomeprazolo consente di ottenere concentrazioni ematiche del farmaco (valutate come area sotto la curva o AUC) del 70-90% superiori a quelle ottenute somministrando 20 mg del racemico.^{17,18} Per effetto dei maggiori livelli sierici ottenuti, 20 mg di esomeprazolo somministrati per 5 giorni inducono una soppressione dell'acidità gastrica del 90%, superiore al 79% ottenuto con 20 mg di omeprazolo.¹⁹

In base a tali dati si può affermare che **14-16 mg di esomeprazolo sono in grado di indurre un incremento del pH gastrico analogo a quello prodotto da 20 mg di omeprazolo.**

In uno studio di confronto su volontari sani, la somministrazione di 40 mg di esomeprazolo per 5 gg manteneva il pH gastrico >4 per 14,0 ore: un effetto superiore se confrontato alle 12,1 ore ottenute con rabeprazolo (20 mg), 11,8 ore con omeprazolo (20 mg), 11,5 ore con lansoprazolo (30 mg) e 10,1 ore con pantoprazolo (40 mg).²⁰ Questa superiorità non è stata confermata in uno studio dove volontari sani trattati con 20 mg di esomeprazolo per 5 giorni mostravano un controllo del pH gastrico meno rapido e prolungato rispetto a 20 mg di rabeprazolo.²¹

Figura 1. Andamento nazionale della prescrizione di esomeprazolo, omeprazolo e tutti gli altri IPP (Fonte: Rapporto OsMED 2005)²³



IN PRATICA...

Non esistono dati che dimostrino la superiorità di un IPP sugli altri se utilizzati a dosi equivalenti. L'introduzione dell'esomeprazolo nella pratica clinica non ha fornito reali vantaggi, ma rappresenta un esempio di iniziativa commerciale volta a mantenere una porzione di mercato alla scadenza del brevetto di farmaci appartenenti alla stessa classe omogenea.

Esomeprazolo = S (-) omeprazolo

Indicazioni registrate: sovrapponibili

Brevetti e commercializzazioni:

Omeprazolo: è commercializzato come generico dal 2001 negli USA, dal 2003 nella UE, ma in Italia la validità del brevetto è stata prolungata fino al 2008 (Certificato di Protezione Complementare).

Esomeprazolo: è entrato in commercio in Italia nel gennaio 2002 con procedura di mutuo riconoscimento.



Dati clinici: un confronto impari

Nonostante la disponibilità dei dati farmacologici di base, gli studi clinici sono stati condotti utilizzando principalmente 40 mg di esomeprazolo: in pratica **si è scelto di confrontare dosi di esomeprazolo relativamente più elevate rispetto alle dosi standard degli altri** inibitori di pompa protonica (IPP).

Ne è esempio la maggiore efficacia nella terapia dell'esofagite da reflusso riscontrata in una revisione sistematica di confronto tra esomeprazolo ed altri IPP²² attribuibile all'impiego dell'esomeprazolo in dosi più elevate rispetto alle dosi standard degli altri IPP. Dopo 8 settimane di trattamento 40 mg di esomeprazolo hanno conseguito una guarigione endoscopica nel 4% in più di pazienti (88% vs. 84%) rispetto ai trattati con dosi standard degli altri IPP.

IPP	Dosi Equivalenti*	Dosi in commercio
Omeprazolo	20 mg	10-20 mg
Lansoprazolo	30 mg	15-30 mg
Pantoprazolo	40 mg	20-40 mg
Rabeprazolo	20 mg	10-20 mg
Esomeprazolo	14 -16 mg	20-40 mg

Tabella 2. Dosi equivalenti e dosi in commercio per diversi IPP. * Equivalenza espressa in base alla capacità di inibire l'acidità gastrica.

Che cosa scrivono all'estero...



L'esomeprazolo non fornisce vantaggi rispetto a dosi equivalenti degli altri inibitori di pompa protonica.¹⁸



...l'esomeprazolo, promosso al fine di rimpiazzare l'omeprazolo, non possiede in realtà alcun vantaggio clinico rispetto ad esso, ne' in termini di efficacia ne' in termini di effetti avversi. La sua ragione d'essere è puramente commerciale...²⁴

Escitalopram: esistono vantaggi rilevanti rispetto al citalopram?

L'escitalopram, antidepressivo inibitore selettivo del re-uptake della serotonina (SSRI), è l'enantiomero attivo della miscela racemica **citalopram**.

Escitalopram vs. Citalopram: le evidenze disponibili

L'efficacia di escitalopram nel trattamento della depressione maggiore, degli attacchi di panico e dell'ansia negli adulti è stata inizialmente dimostrata - analogamente a quella della miscela racemica (citalopram) - da confronti contro placebo. Sono stati poi effettuati RCT verso altri antidepressivi.

Depressione maggiore. Sono solo quattro gli RCT pubblicati (reperiti su PubMed) che hanno confrontato escitalopram (10-20 mg/die) con citalopram (20-40 mg/die) nella depressione maggiore. Tre studi²⁵⁻²⁷ hanno avuto breve durata (8 settimane) e hanno arruolato rispettivamente 280, 469 e 491 pazienti, mentre un solo studio²⁸ su 357 pazienti ha avuto una durata clinicamente rilevante (24 settimane).

Tre²⁶⁻²⁸ su quattro di questi RCT non hanno dimostrato differenze nel punteggio medio della scala di depressione MADRS (indicatore principale). Un solo RCT²⁵ della durata di 8 settimane ha rilevato una differenza statisticamente significativa della scala MADRS in favore dell'escitalopram: l'entità di tale differenza è tuttavia **trascurabile dal punto di vista clinico** (2 punti su una scala di 60).

In 3 RCT^{25,26,28} l'escitalopram ha mostrato un miglioramento di alcuni indicatori secondari (percentuali di pazienti che rispondono al trattamento o di pazienti in remissione) rispetto alla miscela racemica; questi risultati richiedono tuttavia conferma, considerando la breve durata degli studi ed i limiti delle analisi statistiche effettuate.²⁹

Attacchi di panico. Un unico RCT³⁰ ha confrontato i 2 farmaci nella prevenzione degli attacchi di panico, valutando 366 pazienti per 10 settimane e non rilevando differenze.

Effetti collaterali: dagli studi disponibili non è chiaro se esistano differenze di tollerabilità tra i 2 farmaci.

Escitalopram = S (+) citalopram

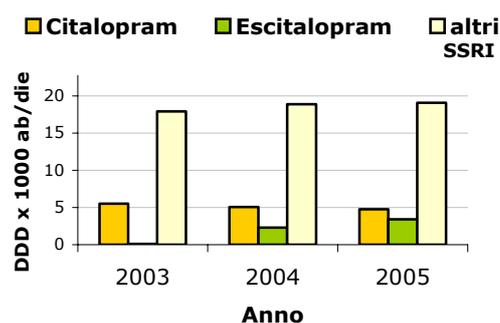
Indicazioni registrate: sovrapponibili

Brevetti e commercializzazioni:

Citalopram: il brevetto è scaduto nel 2004 (disponibile anche il prodotto generico)

Escitalopram: è entrato in commercio nel 2003

Figura 2. Andamento della prescrizione nazionale di SSRI: l'ascesa dell'escitalopram (Fonte: Rapporto OsMED 2005)²³



IN PRATICA ...

Non ci sono al momento sufficienti evidenze che l'escitalopram rappresenti una reale novità terapeutica rispetto alla miscela racemica citalopram.

La sua introduzione sul mercato sembra legata a ragioni commerciali.

Conclusioni

- Da quando la sintesi chimica dei singoli enantiomeri è possibile ed economicamente sostenibile, è sempre più frequente assistere alla loro immissione in commercio. Tale approccio è attualmente richiesto dalle autorità regolatorie internazionali per i nuovi farmaci.
- L'impiego dell'enantiomero puro non trova giustificazione quando esistono in commercio miscele racemiche di pari efficacia e tollerabilità, dimostrate dagli studi e dal prolungato utilizzo clinico.
- Degli esempi presentati, levocetirizina, esomeprazolo ed escitalopram hanno efficacia analoga ai rispettivi composti racemici e la loro commercializzazione sembra essere soprattutto legata a ragioni economiche (scadenza di brevetto del racemico). La levofloxacina invece presenta, rispetto all'ofloxacina, una maggiore attività microbiologica nei confronti di alcuni batteri, in particolare dello pneumococco.

Questa pubblicazione va citata come:

Maestri E, Maltoni S, Formoso G, Marata AM, Magrini N. Farmaci racemici ed enantiomeri. Identificare le novità realmente utili. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2006; 3:1-4

Pacchetti Informativi sui Farmaci n. 3 / 2006

Periodico di informazione medica dell'Azienda USL di Modena

CeVEAS - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - viale Muratori, 201 - 41100 Modena - Tel 059 435200 - Fax 059 435222

Direttore responsabile: Nicola Magrini

Vicedirettrici: Anna Maria Marata, Giulio Formoso

Editing e grafica: Barbara Paltrinieri

Fotografie: Emilio Maestri

Stampa: Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni - Santa Sofia (Fo)

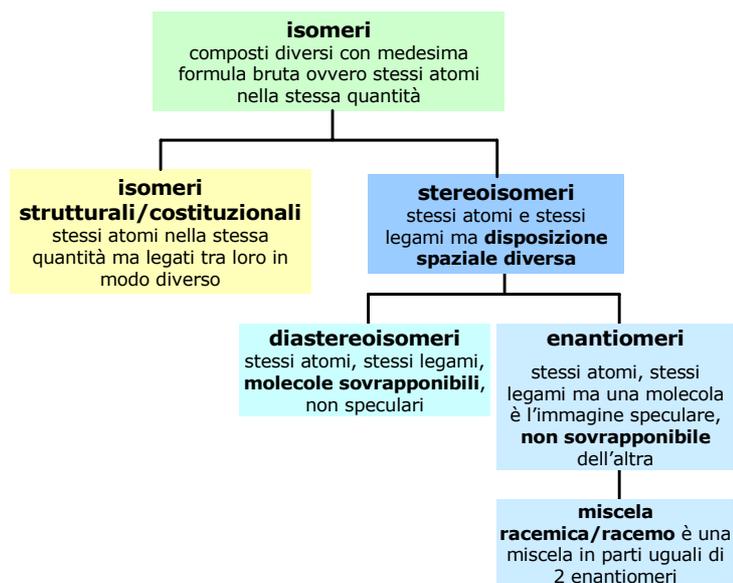
Questa copia è stata chiusa in redazione il 3/11/2006

Tiratura 11.200 copie.
Inviato ai medici di medicina generale. Disponibile on line all'indirizzo www.ceveas.it

Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006



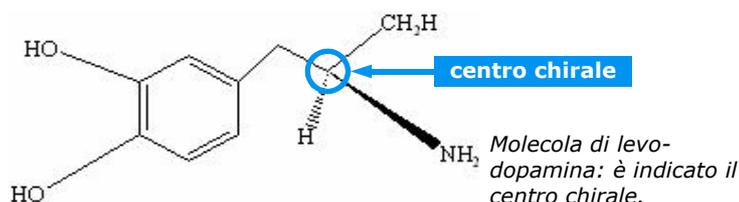
Racemici, enantiomeri, centri chirali & Co. Orientarsi tra le definizioni



QUANDO DUE MOLECOLE SONO CHIRALI?

Se 2 molecole presentano la medesima composizione ed il medesimo tipo e quantità di legami tra atomi ma sono **una l'immagine speculare, non sovrapponibile, dell'altra** sono dette **chirali** (dal greco *chiròs*, mano).

Queste molecole contengono uno o più **centri chirali** ovvero atomi (solitamente di carbonio) asimmetrici a cui sono legati altri atomi o gruppi di atomi tutti diversi tra loro.



La chiralità è condizione necessaria per l'esistenza di enantiomeri: un composto, la cui molecola è chirale, può esistere sotto forma di enantiomeri.

COME VENGONO INDICATI GLI ENANTIOMERI?

Esistono principalmente 2 tipi di classificazione

- quella che si basa sulla direzione verso cui ruotano un piano di luce polarizzata: se a destra l'**enantiomero** sarà **destrogiro** e sarà indicato come (+), se a sinistra **levogiro** e sarà indicato come (-);
- quella che fa riferimento alla disposizione spaziale della molecola rispetto al centro/i chirale/i: se la disposizione degli atomi o dei gruppi di atomi (partendo da quello più pesante andando verso il più leggero) segue un senso orario si parlerà di **enantiomero R** (da rectus) o se antiorario si parlerà di **enantiomero S** (da sinister) (regola di Cahn, Ingold, Prelog).³¹

I 2 tipi di classificazione sono indipendenti tra loro: non è possibile sapere a priori se la rotazione (+) o (-) corrisponde alla configurazione R o S.

BIBLIOGRAFIA

1. Caner H, et al. Trends in the development of chiral drugs. *Drug Discov Today*. 2004;9:105-10.
2. Fda's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs <http://www.fda.gov/cder/guidance/stereo.htm>
3. Somogyi A, et al. Inside the isomers: the tale of chiral switches. *Aust Prescr*. 2004;27:47-9
4. New drugs IV. *Therapeutics Letter*. 1998;26 <http://www.ti.ubc.ca/pages/letter26.htm#levofloxacin>
5. Hayakawa I, et al. Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986;29:163-4
6. Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32:101-19
7. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia. *Thorax*. 2001;56:(suppl IV). <http://www.thoracic.org/sections/publications/statements/pages/mtpi/commacq1-25.html>
8. The British Thoracic Society. Pneumonia Guidelines. http://www.brit-thoracic.org.uk/iqs/sid.03471940206136091807508/bts_guidelines_pneumonia_html
9. Owens RC, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*. 2005;41(Suppl 2):S144-57.
10. Ministero della Salute. Dear Doctor Letter 15/03/2002
11. Wang DY, et al. Effect of cetirizine, levocetirizine, and dextrocetirizine on histamine-induced nasal response in healthy adult volunteers. *Allergy*. 2001;56:339-43
12. Devalia JL, et al. A randomized, double-blind, crossover comparison among cetirizine, levocetirizine, and ucb 28557 on histamine-induced cutaneous responses in healthy adult volunteers. *Allergy*. 2001; 56 :50-7
13. Day JH, et al. Comparative clinical efficacy, onset and duration of action of levocetirizine and desloratadine for symptoms of seasonal allergic rhinitis in subjects evaluated in the Environmental Exposure Unit (EEU). *Int J Clin Pract*. 2004;58:109-18
14. Yun R, et al. A clinical trial of levocetirizine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Journal of Clinical Dermatology*. 2003;32:477-8
15. Nettis E, et al. Levocetirizine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2006;154:533-8
16. Hassan-Alin M, et al. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;60:779-84
17. Astra-Zeneca, riportato da M. Hassan-Alin, et al. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;60:779-84
18. Do Single Stereoisomer Drugs Provide Value? *Therapeutics Letter*. 2002;45
19. Andersson T, et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1563-9
20. Miner P Jr, et al. Acid Control With Esomeprazole Lansoprazole, Omeprazole, Pantoprazole, and Rabeprazole: A Five-Way Crossover Study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2616-20
21. Warrington S, et al. Effects of rabeprazole 20 mg or esomeprazole 20 mg on 24-h intragastric pH and serum gastrin in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1301-7
22. Edwards SJ et al. Systematic review: proton pump inhibitors for the healing of reflux oesophagitis - a comparison of esomeprazole with other PPIs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:743-50
23. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto OsMED 2005 <http://www.agenziafarmaco.it>
24. Redactional. Ésoméprazole et oméprazole: bonnet blanc et blanc bonnet. *Prescrire*. 2002;227:248-50
25. Moore N, et al. Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;20:131-7
26. Lepola UM, et al. Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18:211-7
27. Burke WJ, et al. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:331-6
28. Colonna L, et al. A randomized, double-blind, 24-week study of escitalopram (10 mg/day) versus citalopram (20 mg/day) in primary care patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1659-68
29. Svensson S, Mansfield PR. Escitalopram: superior to citalopram or a chiral chimera? *Psychother Psychosom*. 2004;73:10-6
30. Stahl SM, et al. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1322-7
31. Morrison RT, Boyd RN. Chimica organica. Casa Editrice Ambrosiana Milano. 5ª edizione, 1991