

Ibuprofeenin valmistaminen ja sen vaikutukset ihmiselimistössä

Kandidaatin tutkielma

Tekijä: Jaakko Liimatta

Helsingin yliopisto

Matemaattis-luonnontieteellinen tiedekunta

Kemian laitos

Kemian opettajankoulutusyksikkö

Orgaanisen kemian laboratorio

PVM: 1.6.2011

Ohjaajat:

Maija Aksela

Mikko Oivanen

Sisältö

1. Johdanto.....	2
2. Tulehduskipulääkkeet.....	3
2.1 Eikosanoidit.....	3
2.2 Vaikutusmekanismi	4
3. Ibuprofeenin historia	5
4. Ibuprofeenin rakenne: Kiraaliset isomeerit	6
5. Ibuprofeenin valmistaminen	8
5.1 Boots yhtiön synteesi	8
5.1.1 Synteesi	9
5.2 BHC yhtiön vihreä synteesi.....	12
5.2.1 Synteesi	12
5.3 Enantioselektiivinen synteesi	14
5.3.1 Synteesi	14
5.4 Lääkeaineiden enantiomeerit.....	17
5.4.1 Erotusmenetelmät	17
6. Yhteenveto	19
Lähteet.....	21

1. Johdanto

Ibuprofeeni on propionihappojohdos, joka on useiden vuosien ajan ollut Suomessa käytetyin tulehduskipulääke ja yksi käytetyimmistä lääkkeistä maailmassa. Sen tuotto esimerkiksi Iso-Britanniassa on noin kolmesataa miljoonaa puntia vuodessa.¹ Ibuprofeeni valmistettiin synteettisesti ensimmäisen kerran vuonna 1961.²

Propionihappojohdoksista on markkinoilla Suomessa myös ketoprofeeni, naprokseeni ja tiaprofeenihappo. Propionihappojohdokset ovat vaikutusmekanismiltaan epäselektiivisiä COX-estäjiä eli ne estävät COX-1- ja COX-2-entsyymiä.³

Valmistettaessa ibuprofeenia synteettisesti reaktiotuotteena muodostuu sen *R*- ja *S*-enantiomeerejä. Tulehduskipuun vaikuttaa halutulla tavalla suoraan vain ibuprofeenin *S*-enantiomeeri. Tutkimukset ovat osoittaneet, että suurin osa ibuprofeenin *R*-enantiomeerista muuntautuu elimistössä *S*-enantiomeeriksi.⁴ Kaupallinen ibuprofeeni on raseeminen seos. Markkinoilla on saatavilla myös dexibuprofeenia, mikä sisältää vain ibuprofeenin *S*-enantiomeeria.⁵

Ibuprofeenia voidaan valmistaa synteettisesti monella eri tavalla. Kun lääketeollisuudessa valitaan sopivaa synteesiä ibuprofeenille, keskitytään siihen miten sitä pystytään syntetisoimaan kustannustehokkaasti ja ekologisesti. Lääkeaineen enantioselektiivisyys on tärkeää huomioida valmistusmenetelmää valittaessa, mikäli sen enantiomeereillä on erilaisia vaikutuksia.⁶

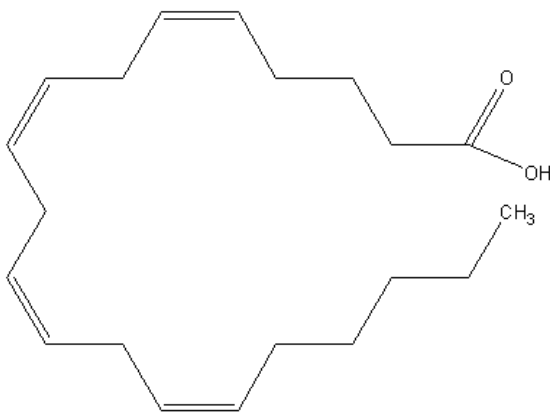
Käsittelen kandidaatin tutkielmassani ibuprofeenin valmistamista synteettisesti kemiallisten reaktiomekanismien avulla sekä tulehduskipulääkkeiden vaikutuksia elimistössä.

2. Tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeet ovat yleisimmin käytettyjä lääkkeitä. Niille ominaista on kipua lievittävä (analgeettinen), kuumetta alentava (antipyreettinen) ja tulehdusta rauhoittava (anti-inflammatorinen) vaikutus. Tulehduskipulääkkeiden farmakologiset vaikutukset perustuvat pääasiassa prostaglandiinisynteesin estoon. Prostaglandiinisynteesin esto aiheuttaa myös haittavaikutuksia, kuten munuaisvaivoja sekä maha- ja suolistovaivoja. Eri tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksissa on eroja, millä on merkitystä, kun valitaan sopivaa lääkettä potilaalle.³

2.1 Eikosanoidit

Eikosanoidit ovat paikallisesti vaikuttavia välittäjäaineita, jotka säätelevät monia fysiologisia ja patofysiologisia toimintoja kuten immuunivastetta, sileän lihaksen tonusta, veren hyytymistä, sisäeritystoimintaa, lisääntymistoimintoja ja synnytystä. Niiden tärkein esiaste elimistössä on 20 hiiltä sisältävä monityydyttymätön rasvahappo, arakidonihappo. (Kuva 1) Eikosanoideihin kuuluvat myös syklo-oksigenaasien tuotteet, kuten prostaglandiinit, prostasykliini ja tromboksaani, joita kutsutaan yhteisnimellä prostanoidit.³



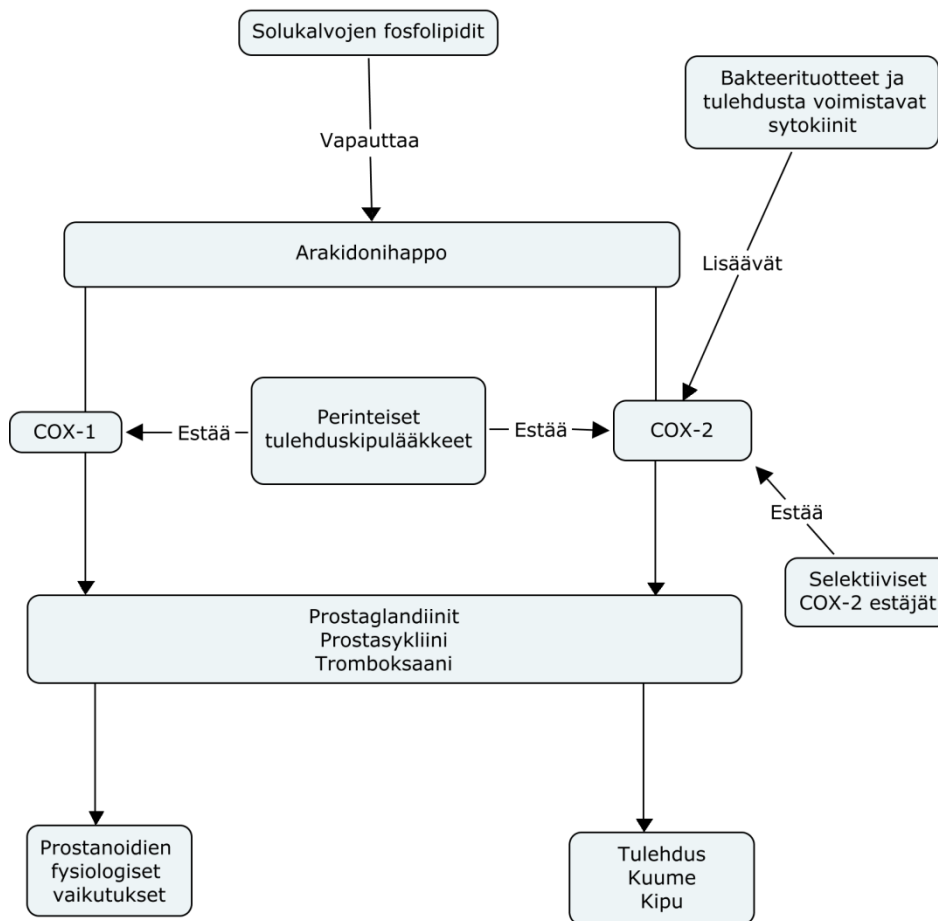
Kuva 1. Arakidonihapon rakennekaava.

2.2 Vaikutusmekanismi

Käytännössä kaikki elimistön solut syntetisoivat prostanoideja. Prostanoidisynteesiä säätelevät pääasiassa arakidonihapon vapautuminen solukalvojen fosfolipideistä sekä tulehduspesäkkeessä indusoituvan prostaglandiinisyntaasin esiintyminen. Prostanoidisynteesin voivat käynnistää kemialliset, neuronaalet ja hormonaaliset tekijät. Soluissa arakidonihappo on esteröityneenä solukalvojen fosfolipideihin, ja se vapautuu niistä entsymaattisesti fosfolipaasien katalysoimana.³

Tulehdus- ja kuumereaktioissa käynnistyy prostaglandiinisynteesi. Prostaglandiinit saavat aikaan tulehdus- ja kuumeoireet. Tulehduskipulääkkeet estävät prostaglandiinisynteesiä. Vaikutus kohdistuu syklo-oksigenaasi eli prostaglandiinisyntaasientsyymiin. Kehossa on kaksi COX-isoentsyymiä. COX-1-entsyymi vastaa vähäisestä fysiologisesta prostanoidituotannosta, mikä vaikuttaa munuaisten, mahan ja suoliston toimintaan. COX-2-entsyymi sen sijaan muodostuu tulehduspesäkkeissä tulehdusta voimistavien sytokiinien ja bakteerituotteiden vaikutuksesta. Tulehduskipulääkkeiden halutut terapeuttiset vaikutukset johtuvat pääasiassa COX-2-entsyymien estosta.³ (Kuva 2) Monet haittavaikutukset, kuten mahan limakalvovauriot johtuvat pääasiassa COX-1-entsyymien estosta. Useimmat markkinoilla olevat perinteiset tulehduskipulääkkeet ovat epäselektiivisiä, eli ne estävät sekä COX-1-, että COX-2-entsyymejä terapeuttisina pitoisuuksina.³

Lääkkeiden käytön kannalta on luonnollisesti tärkeämpää kiinnittää huomiota tehoon ja sivuvaikutusten yleisyyteen kuin lääkkeelle laboratorio-olosuhteissa määritettyyn COX-2-selektiivisyyteen tai COX-2/COX-1-estosuhteeseen. COX-2-selektiivisyys tarjoaa kuitenkin hyvän teoreettisen lähtökohdan kehittää lääkkeitä, joilla on vähemmän vatsan, suoliston ja munuaisten toimintaa häiritseviä tekijöitä. Lääketieteelliset tutkimukset tukevat ajatusta, että mitä COX-2-selektiivisemmästä lääkkeestä on kyse sitä vähemmän vakavia ruoansulatuskanavan haittoja se aiheuttaa.³



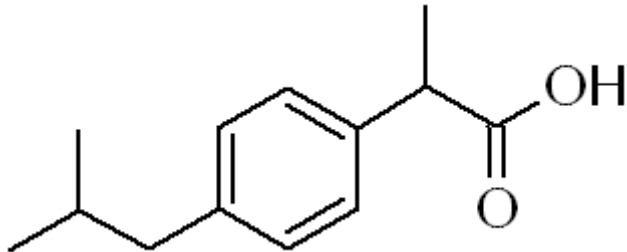
Kuva 2. Perinteisten ja COX-2-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden vaikutukset.³

3. Ibuprofeenin historia

Ibuprofeeni valmistettiin synteettisesti ensimmäisen kerran Bootsian lääketehtaassa Iso-Britanniassa vuonna 1961, jolloin lääke sai patentin.⁷ Se tuli ensimmäisen kerran markkinoille reseptilääkkeenä nimellä *Brufen* vuonna 1969 ja sitä myytiin ensimmäisen kerran reseptivapaana lääkkeenä vuonna 1983. Tohtori Stewart Adams teki tutkimuksen, jossa hän kokeili Ibuprofeenia laskuhumalan oireiden hoitoon. Hän voitti tutkimuksellaan *Officer of the Order of the British Empire (OBE)* -palkinnon vuonna 1987.⁸

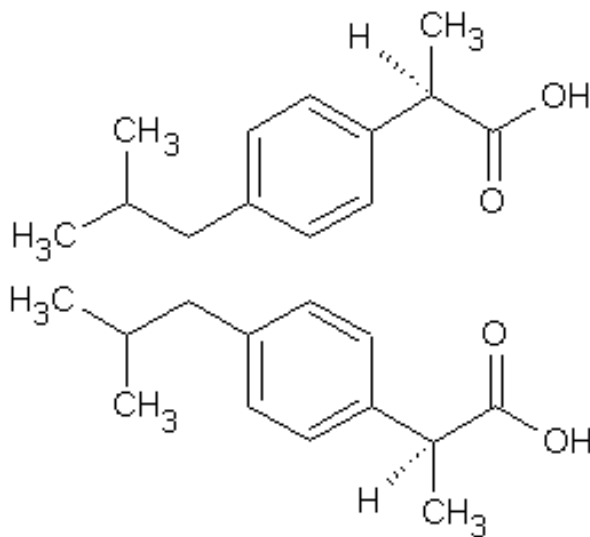
4. Ibuprofeenin rakenne: Kiraaliset isomeerit

Ibuprofeenin systemaattinen nimi on *(RS)*-2-[4-(2-metyylipropyli)fenyyli]propanihappo. Sen kemiallinen kaava on $C_{13}H_{18}O_2$. Ibuprofeenin moolimassa on 206,3 g/mol ja sen sulamispiste on 76 °C.



Kuva 3. Ibuprofeenin rakennekaava.

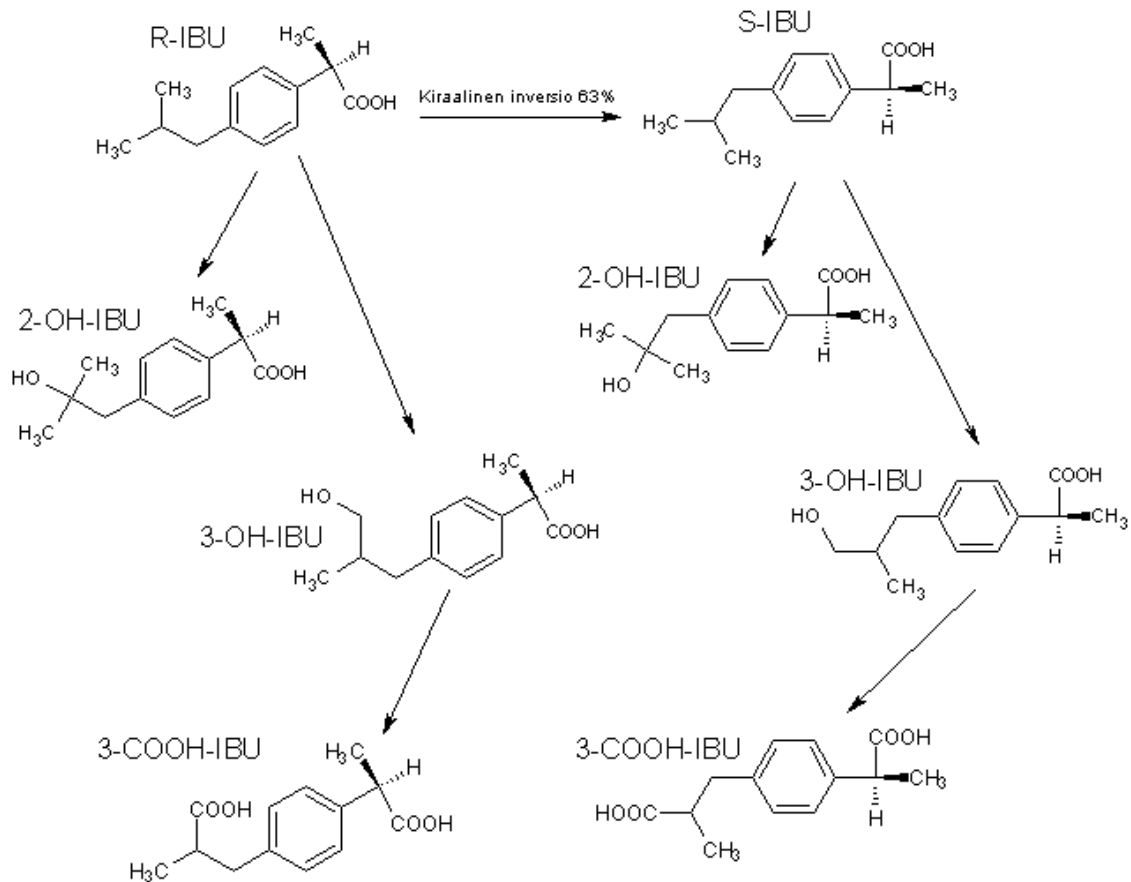
Kaupallinen ibuprofeeni on raseeminen seos. Raseeminen seos on optisten isomeerien seos, joka sisältää yhtä paljon *R*- ja *S*-enantiomeerejä. *S*- ja *R*-enantiomeerit ovat toistensa peilikuvaisomeereja.⁹ (Kuva 4)



Kuva 4. Raseeminen ibuprofeeni.

Raseemisille lääkkeille on mahdollista, että niiden molemmilla enantiomeereilla ovat erilaiset vaikutukset elimistössä.⁴

Ibuprofeenin *R*-enantiomeerille tapahtuu elimistössä kiraalinen inversio. (Kuva 5) Kiraalisen inversion elimistössä saa aikaan 2-aryylipropionylykoentsyymi, minkä seurauksena ibuprofeenin *R*-enantiomeerista noin 63 prosenttia metaboloituu elimistössä *S*-enantiomeeriksi.^{6,10} Vain ibuprofeenin *S*-enantiomeeri vaikuttaa prostaglandiinisynteesiin ja estää COX-2-entsyymiä.⁵



Kuva 5. Ibuprofeenin kiraalinen inversio ja metaboliitit.¹¹

5. Ibuprofeenin valmistaminen

Ibuprofeenille on lukuisia erilaisia synteettisiä valmistusmenetelmiä ja niitä kehitetään jatkuvasti lisää. Ibuprofeenin valmistamiseen käytettävää synteesiä valittaessa otetaan huomioon kustannustehokkuus ja ekologisuus. Lisäksi synteessin enantioselektiivisyys voi olla tärkeässä roolissa, mikäli halutaan valmistaa ainoastaan *S*-ibuprofeenia sisältävää dexibuprofeenia.

Kustannustehokkaassa synteessissä pyritään tuottamaan ibuprofeenia mahdollisimman suurella hyötysuhteella käytettäviin reagensseihin nähden. Kustannustehokkaassa ibuprofeenin valmistuksessa tulee huomioida myös käytettävien reagenssien hinta ja synteisiin käytettävä aika. Koska myös ekologisuus on nykyään suuressa roolissa, pyritään lääkkeen synteettisessä valmistamisessa syntyvän jätteen määrä minimoimaan. Lääkkeen synteisiin kuluva aika, synteessissä käytettävien reagenssien hinta ja määrä muodostavat käytännössä lääkkeen hinnan.

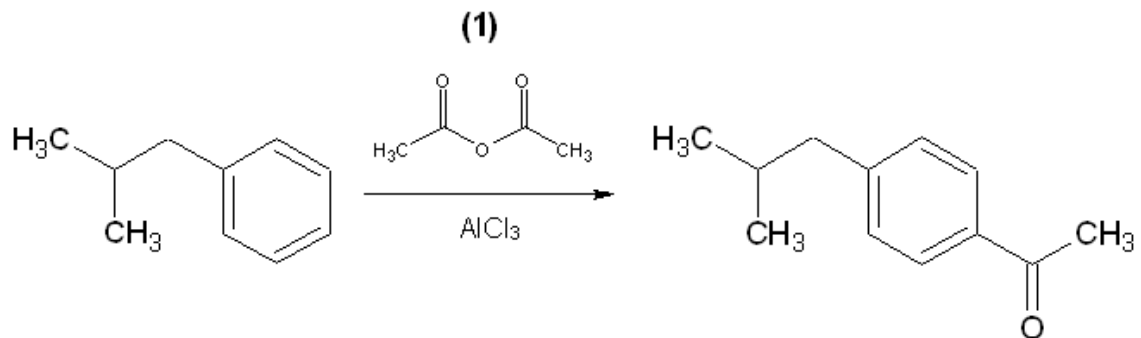
Enantioselektiivinen synteesi on vaikeampi toteuttaa kuin raseemisen ibuprofeenin synteesi. Monivaiheisen synteessin vuoksi kaupallista dexibuprofeenia valmistetaan yleensä erottamalla *S*-enantioomeeri suoraan raseemisesta ibuprofeenista. Dexibuprofeeni on kalliimpaa kuin raseeminen ibuprofeeni, koska sen valmistaminen on vaikeampaa ja vie enemmän aikaa. Tässä kappaleessa tuodaan esille tunnetuimpia ibuprofeenin valmistamiseen käytettyjä synteesejä sekä yleisimpiä erotusmenetelmiä raseemisten lääkeaineiden enantiomeerien erottamiseksi toisistaan.

5.1 Boots yhtiön synteesi

Bootsin yhtiö syntetisoi ja patentoi ibuprofeenin ensimmäisenä Iso-Britanniassa 1960-luvulla.² Bootsin yhtiön kehittämässä synteessissä on kuusi eri vaihetta ja siihen tarvitaan seitsemää eri reagenssia. Tätä synteesiä käytettäessä valmiin ibuprofeenin hyötysuhde käytettäviin reagensseihin nähden on noin 40 prosenttia.¹² Bootsin lääketehdas palkittiin *Queen's Award for Technical* –palkinnolla lääkkeen kehittämisestä samana vuonna.¹

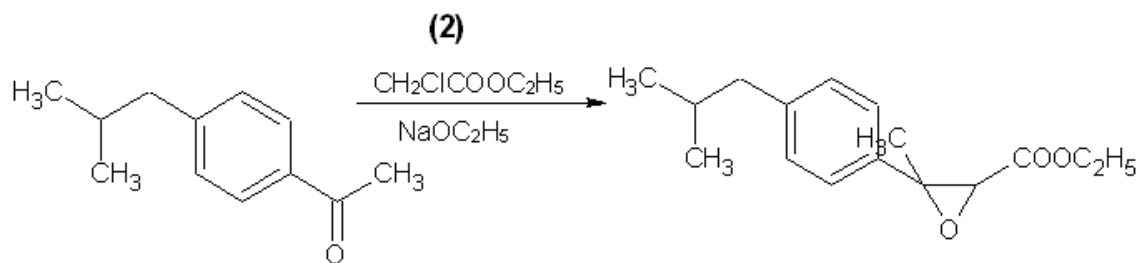
5.1.1 Synteesi

Ensimmäisessä vaiheessa isobutyylibentseeni asyloidaan Friedel-Crafts -reaktiolla. (Kuva 6) Yhtä moolia reaktiotuotetta kohden muodostuu jätteenä yksi mooli etikkahappoa.¹



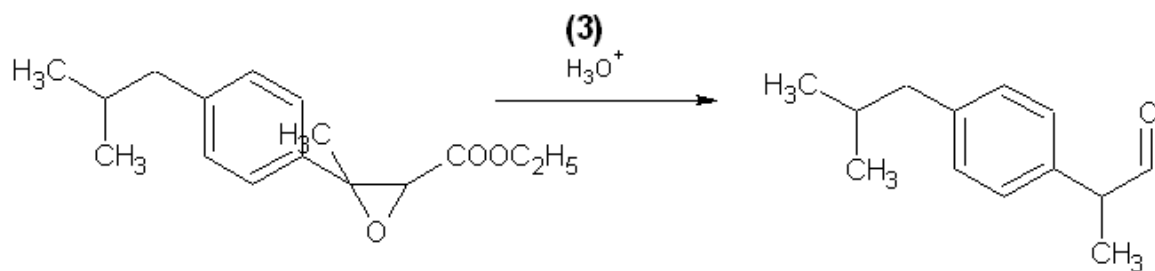
Kuva 6. Boots yhtiön synteesin ensimmäinen vaihe.¹²

Toisessa vaiheessa reaktiotuotteelle suoritetaan Darzenin reaktio etyylidiklooriasetaatin kanssa. (Kuva 7) Yhtä moolia reaktiotuotetta kohden muodostuu jätteenä yksi mooli etanolia ja yksi mooli natriumkloridia.¹



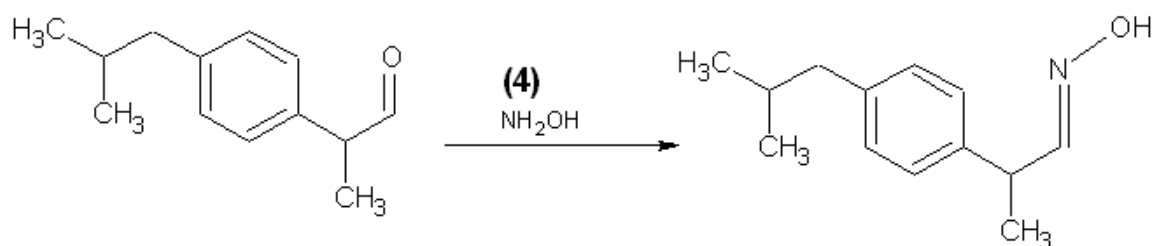
Kuva 7. Boots yhtiön synteesin toinen vaihe.¹²

Kolmannessa vaiheessa reaktiotuotteena muodostunut epoksiesteri dekarboksyloidaan ja hydrolysoidaan aldehydiksi. (Kuva 8) Yhtä moolia reaktiotuotetta kohden muodostuu jätteenä yksi mooli maitohappoa.¹



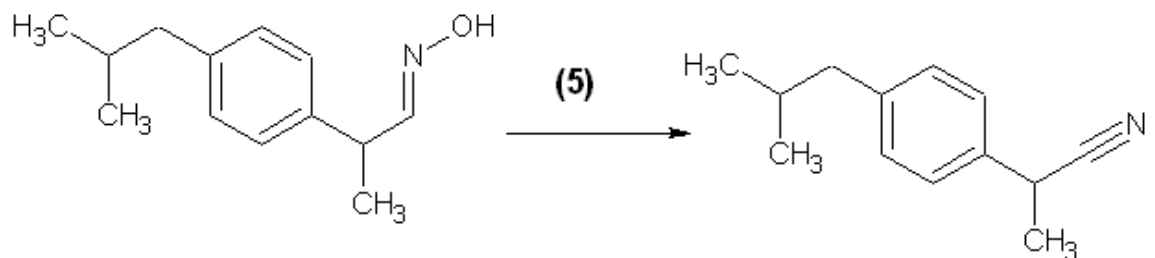
Kuva 8. Boots yhtiön synteesin kolmas vaihe. ¹²

Neljännessä vaiheessa reaktiotuote reagoi hydroksyyliamiinin kanssa, minkä seurauksena muodostuu aldoksiimi. (Kuva 9) Yhtä moolia reaktiotuotetta kohden muodostuu yksi mooli vettä. ¹



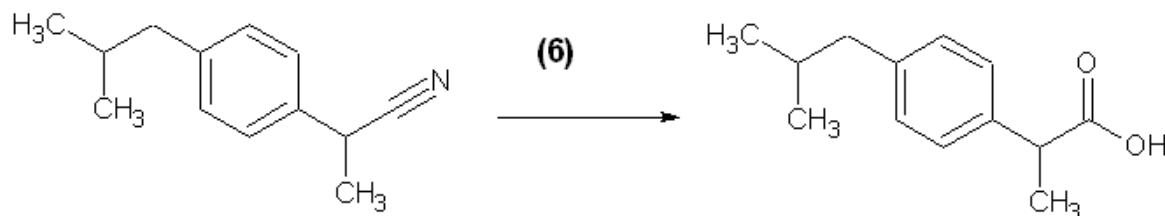
Kuva 9. Boots yhtiön synteesin neljäs vaihe. ¹²

Viidennessä vaiheessa aldoksiimi pelkistetään ntriiliksi. (Kuva 10) Yhtä moolia reaktiotuotetta kohden muodostuu yksi mooli vettä. ¹



Kuva 10. Boots yhtiön synteesin viides vaihe. ¹²

Kun kuudennessa vaiheessa reaktiotuotteena muodostunut ntriili hydrolysoidaan karboksyylihapoksi, saadaan ibuprofeenia. (Kuva 11) Yhtä moolia reaktiotuotetta kohden muodostuu jätteeksi yksi mooli ammoniakkia.¹



Kuva 11. Boots yhtiön synteesin kuudes vaihe.¹²

Taulukossa 1. on esitetty kuinka iso osa synteesissä käytetyistä reagensseista muodostaa ibuprofeenin ja kuinka paljon käytetyistä reagensseista muodostuu jätteeksi.

Taulukko 1. Boots yhtiön synteesin atomiekonomia.¹²

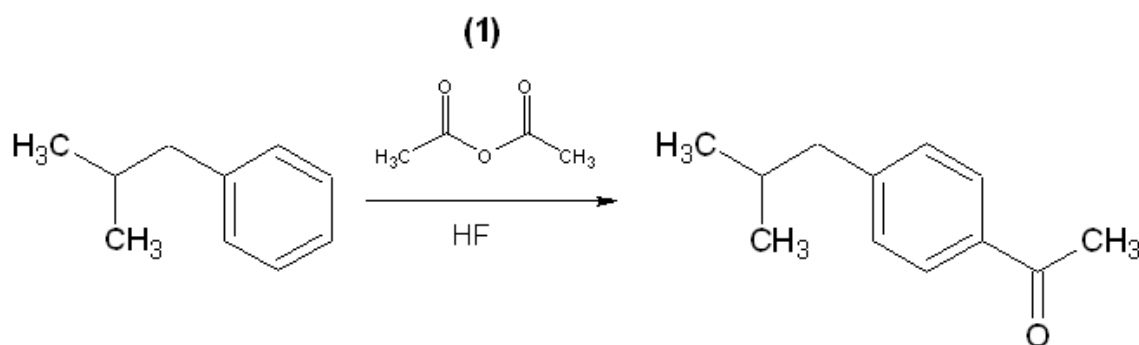
Reagenssi		Tuotteeseen sitoutuneet atomit		Sivutuotteisiin sitoutuneet atomit	
Kaava	M _r	Kaava	M _r	Kaava	M _r
C ₁₀ H ₁₄	134	C ₁₀ H ₁₃	133	H	1
C ₄ H ₆ O ₃	102	C ₂ H ₃	27	C ₂ H ₃ O ₃	75
C ₄ H ₇ ClO ₂	122.5	CH	13	C ₃ H ₆ ClO ₂	109.5
C ₂ H ₅ ONa	68		0	C ₂ H ₅ ONa	68
H ₃ O	19		0	H ₃ O	19
NH ₃ O	33		0	NH ₃ O	33
H ₄ O ₂	36	HO ₂	33	H ₃	3
Yhteensä		Ibuprofeeni		Jäte	
C ₂₀ H ₄₂ NO ₁₀ ClNa	514.5	C ₁₃ H ₁₈ O ₂	206	C ₇ H ₂₄ NO ₈ ClNa	308.5

5.2 BHC yhtiön vihreä synteesi

Nykyään eniten käytetyssä BHC-yhtiön kehittämässä ibuprofeenin vihreässä synteesissä on vain kolme eri vaihetta ja sen valmistamiseen tarvitaan vain neljää eri reagenssia.^{13,14} Vihreällä synteesillä valmistetun ibuprofeenin hyötysuhde reagensseihin nähden on noin 77 prosenttia.^{1,15} BHC-yhtiö on voittanut synteesin kehittämisen ansoista *Kirpatrick Chemical Engineering Achievement* palkinnon vuonna 1993 sekä arvostetun *Presidential Green Chemistry Challenge* palkinnon vuonna 1997.¹

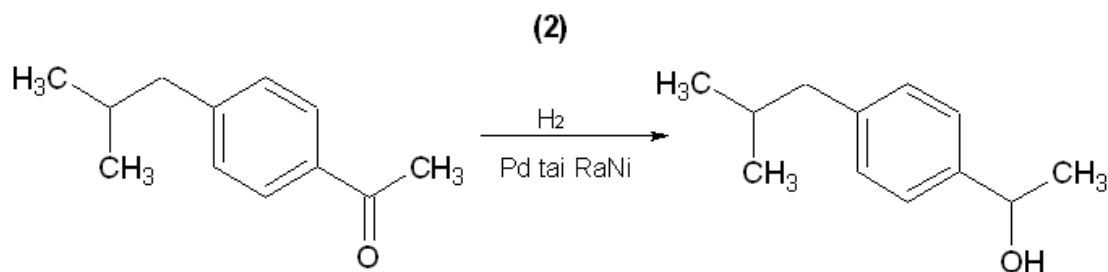
5.2.1 Synteesi

Ensimmäisessä vaiheessa isobutyylibentseeni asyloidaan Friedel-Crafts reaktiolla. (Kuva 12) Yhtä moolia reaktiotuotetta kohden muodostuu jätteeksi yksi mooli etikkahappoa.¹



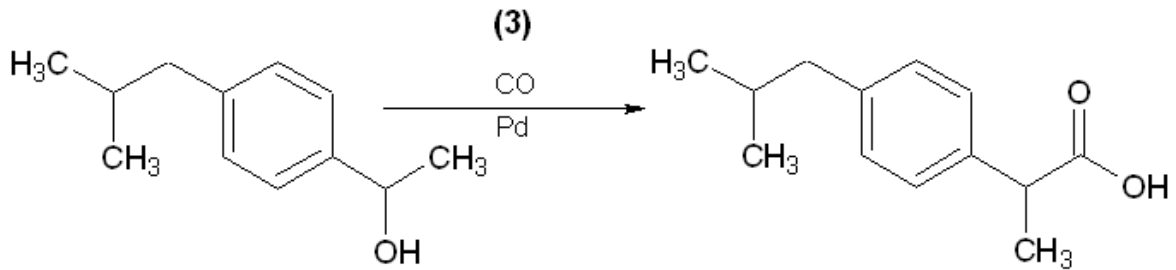
Kuva 12. Ibuprofeenin vihreän synteesin 1. vaihe.¹³

Toisessa vaiheessa reaktiotuote hydrataan. (Kuva 13) Reagoimatonta jätettä ei muodostu.¹



Kuva 13. Ibuprofeenin vihreän synteesin 2. vaihe.¹³

Kolmannessa vaiheessa suoritetaan palladium-katalysoitu karbonylaatio, jonka seurauksena saadaan raseeminen ibuprofeeni. (Kuva 14) Reagoimatonta jätettä ei muodostu.¹



Kuva 14. Ibuprofeenin vihreän synteesin 3. vaihe.¹³

Taulukossa 2. on esitetty kuinka iso osa synteesissä käytetyistä reagensseista muodostaa ibuprofeenin ja kuinka paljon käytetyistä reagensseista muodostuu jätteenä.

Taulukko 2. BHC yhtiön vihreän synteesin atomiekonomia.¹²

Reagenssi		Tuotteeseen sitoutuneet atomit		Sivutuotteisiin sitoutuneet atomit	
Kaava	M _r	Kaava	M _r	Kaava	M _r
C ₁₀ H ₁₄	134	C ₁₀ H ₁₃	133	H	1
C ₄ H ₆ O ₃	102	C ₂ H ₃ O	43	C ₂ H ₃ O ₂	59
H ₂	2	H ₂	2		0
CO	28	CO	0		0
Yhteensä		Ibuprofeeni		Jäte	
C ₁₅ H ₂₂ O ₄	266	C ₁₃ H ₁₈ O ₂	206	C ₂ H ₄ O ₂	60

5.3 Enantioselektiivinen synteesi

Ibuprofeenin enantioselektiivisessä synteessissä pyritään valmistamaan ainoastaan ibuprofeenin *S*-enantiomeeria, dexibuprofeenia. Dexibuprofeeni vaikuttaa nopeammin kuin raseeminen ibuprofeeni. Raseeminen ibuprofeeni ei ole yhtä nopeavaikutteinen, koska siinä on puolet *R*-enantiomeeria. *R*-enantiomeerin metaboloitumisessa elimistössä *S*-enantiomeeriksi menee aikaa.⁶

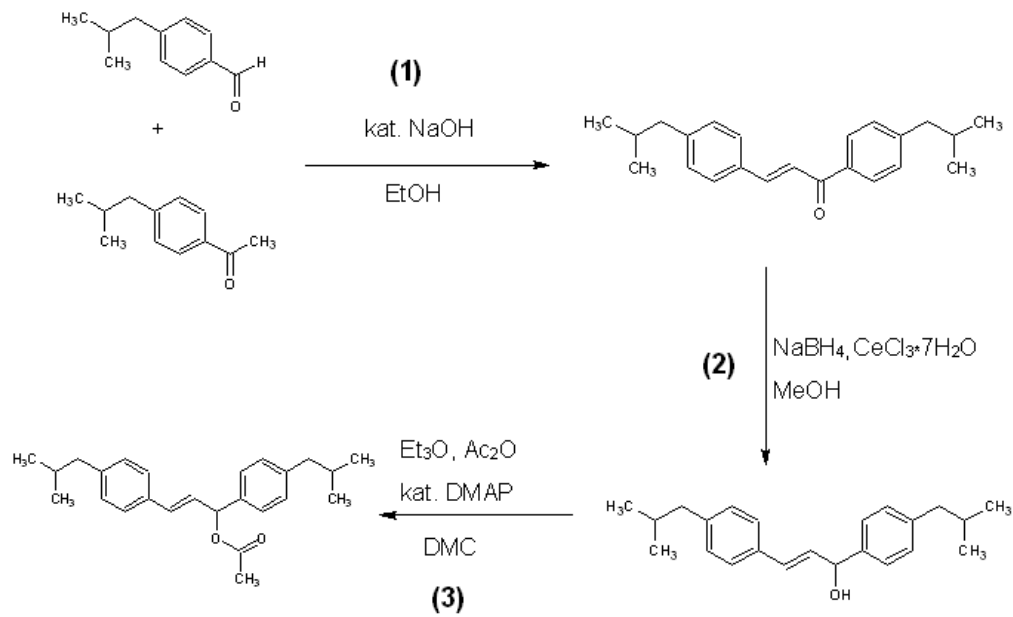
Dexibuprofeenille on kehitetty useita synteettisiä valmistusmenetelmiä. Seuraavaksi käsiteltävässä ibuprofeenin enantioselektiivisessä synteessissä on seitsemän eri vaihetta. Kyseessä olevan enantioselektiivisen synteessin saanto lähtöaineisiin suhteutettuna on vain noin 35 prosenttia ja sen valmistamiseen tarvitaan huomattavasti enemmän reagensseja kuin raseemisen ibuprofeenin valmistamiseen. Monivaiheinen synteesi vie myös huomattavasti enemmän aikaa kuin esimerkiksi raseemisen ibuprofeenin valmistukseen käytettävä vihreä synteesi.⁵

5.3.1 Synteesi

Enantioselektiivisen synteessin ensimmäisessä vaiheessa 4-isobutyrylibenzaldehydi ja 4-isobutyryliasetofenoni reagoivat emäksisissä olosuhteissa. (Kuva 15)

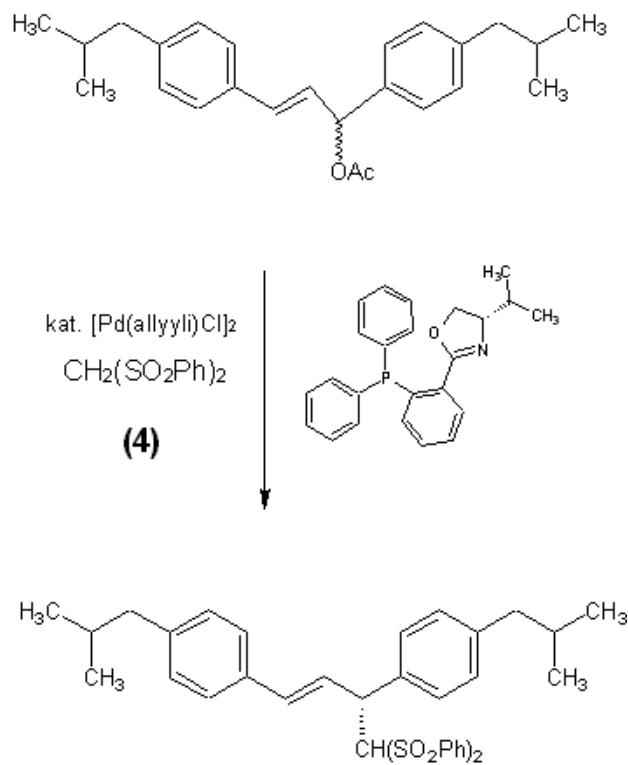
Toisessa vaiheessa reaktiotuotteessa oleva karbonyyliryhmä pelkistetään alkoholiksi. (Kuva 15)

Kolmannessa vaiheessa reaktiotuotteessa oleva sekundäärinen alkoholi reagoi etikkahappoanhydridin kanssa. (Kuva 15)



Kuva 15. Ibuprofeenin enantioselektiivinen synteesi, vaiheet 1, 2 ja 3. ⁵

Neljännessä vaiheessa reaktiotuotteelle suoritetaan palladiumin katalysoima asymmetrinen allyyli-alkylointi. Tässä vaiheessa kiraalisuus muuttuu *S*-ibuprofeenille sopivaksi, eikä se enää muutu synteessin jäljellä olevissa vaiheissa. (Kuva 16)

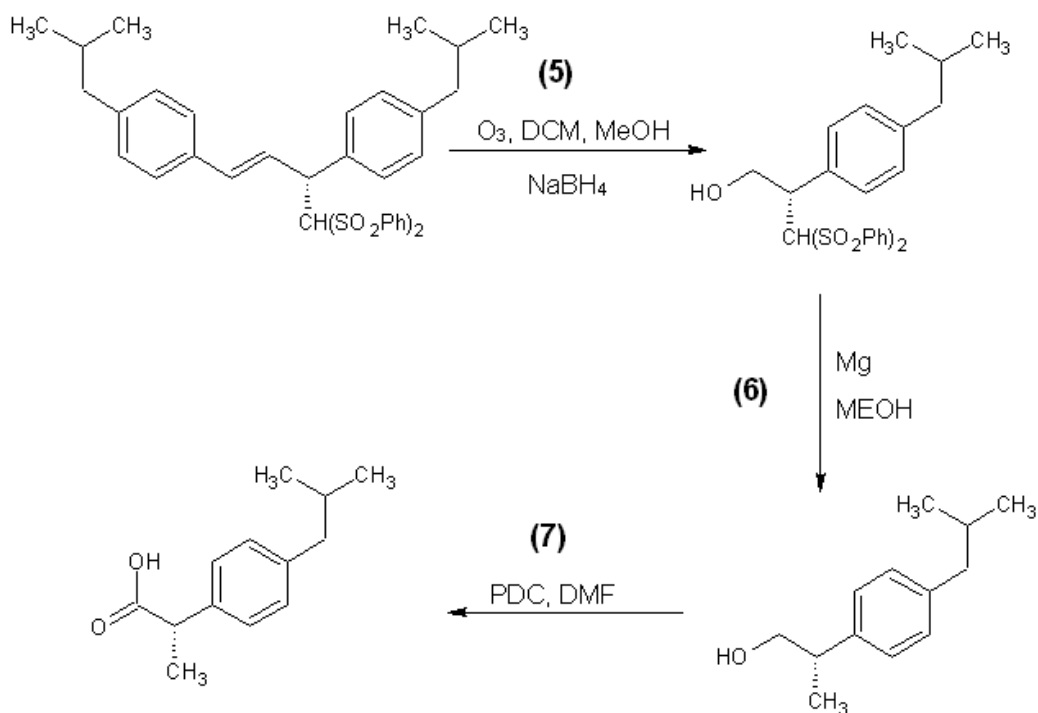


Kuva 16. Ibuprofeenin enantioselektiivinen synteesi vaihe 4. ⁵

Viidennessä vaiheessa reaktiotuotteessa oleva alkeeni hapetetaan alkoholiksi ja hiiliketju katkeaa. (Kuva 17)

Kuudennessa vaiheessa reaktiotuotteesta poistetaan sulfoniryhmä magnesiumin ja metanolin avulla. (Kuva 17)

Seitsemännessä vaiheessa reaktiotuotteessa oleva alkoholi hapetetaan karboksyylihapoksi. Reaktiotuotteena saadaan *S*-ibuprofeenia. (Kuva 17)

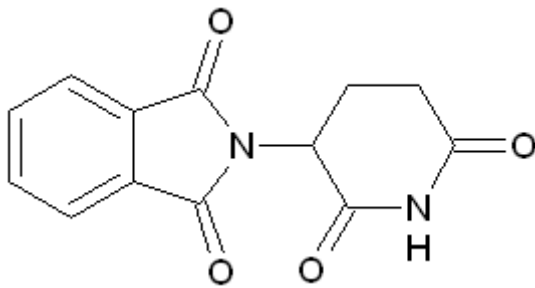


Kuva 17. Ibuprofeenin enantioselektiivinen synteesi. Vaiheet 5, 6 ja 7. ⁵

5.4 Lääkeaineiden enantiomeerit

Monesti vain raseemisen lääkkeen toisella optisella isomeerilla on haluttuja terapeuttisia vaikutuksia. Lääkkeen toisella optisella isomeerilla voi sen sijaan olla tuhoisia vaikutuksia. Esimerkiksi raseemista talidomidia käytettiin 1950-luvulla unilääkkeenä sekä raskaana olevien naisten aamupahoinvoinnin hoitoon. (Kuva 18) Talidomidin *R*-enantiomeerilla on rauhoittavia vaikutuksia. Myöhemmin kuitenkin havaittiin, että talidomidin *S*-enantiomeeri aiheuttaa sikiövaurioita, joten talidomidin myynti kiellettiin vuonna 1961.¹⁶

Raseemisten lääkeaineiden enantiomeerien erotusmenetelmien kehittämiseksi tehdään jatkuvasti tutkimustyötä, jotta löydettäisiin entistä tehokkaampia erotusmenetelmiä ja saataisiin lääkkeille halutut ominaisuudet tehokkaammin esille ilman mahdollisia haittavaikutuksia.⁴



Kuva 18. Talidomidin rakennekaava.

5.4.1 Erotusmenetelmät

Raseemisten lääkeaineiden halutun enantiomeerin valmistamiseksi käytetään useita erilaisia menetelmiä. Yksi tapa on tehdä enantioselektiivinen synteesi, jossa lopputuotteena on lääkeaineen halutut vaikutukset omaava enantiomeeri.⁵ Koska enantioselektiivinen synteesi on monesti vaikea toteuttaa, joudutaan usein erottamaan haluttu enantiomeeri jo synteettisesti valmistetusta raseemisesta lääkeaineesta. Tällaisissa tapauksissa haluttu enantiomeeri erotetaan raseemisesta seoksesta fysikaalisilla, kemiallisilla tai entsyymaattisilla menetelmillä. Menetelmän valintaan vaikuttaa reagenssien hinta, erotusmenetelmään kuluva aika ja syntyvän jätteen määrä.⁴

Nykyään yleisesti käytettyjä ovat kromatografiset erotusmenetelmät. Kromatografiset erotusmenetelmät perustuvat siihen, että aineiden liukoisuus eri liuottimiin vaihtelee molekyylien erilaisten kemiallisten ominaisuuksien ansiosta.⁴

Aikaisemmin enantiomeerien erottamiseen käytettiin usein fysikaalisia erotusmenetelmiä, kuten kiteyttämistä. Enantiomeerien kiteyttäminen perustuu siihen, että liuoksessa on molemmille enantiomeereille erilliset kiteyttäjät. Liuotettu lääkeaine kiteytyy erilaisten liuottimien avulla siten, että ne voidaan erottaa toisistaan. Toinen yleinen tapa kiteyttää enantiomeerit erilleen on niin sanottu diastereoisomeerinen kiteyttäminen. Tässä erotusmenetelmässä raseeminen lääkeaine muodostaa suolaliuoksessa diastereosiomeerisen suolaparin. Tämän vaiheen jälkeen suolat voidaan erottaa toisistaan. Kolmas yleinen kiteyttämistapa on niin sanottu katalyyttinen kineettinen resoluutio, jossa kiraalisuuteen vaikuttava reagenssi reagoi eri tavalla molempien enantiomeerien kanssa.⁴

Raseemisten lääkeaineiden enantiomeerien erottamiseen on käytetty myös entsymaattista kineettistä erotusmenetelmää. Tässä menetelmässä halutun isomeerin erottamiseksi käytetään samaa entsyymiä, mikä aiheuttaa lääkeaineelle kiraalisen inversion elimistössa.⁴

Lääkeaineiden enantiomeerien erottamisen yhteydessä käytetään myös analyyttisiä menetelmiä valmistetun tuotteen laadun tutkimiseksi. Toistaiseksi käyttökelpoisimmaksi on todettu korkean erotuskyvyn nestekromatografia. Tutkimuksia on tehty myös kaasukromatografian, massaspektrometrian, NMR-spektroskopian, elektrokromatografian ja kapillarielektroforeesin soveltuvuudesta raseemisten lääkeaineiden enantiomeerien analyyttiseen tutkimiseen. Näistä menetelmistä ei ainakaan toistaiseksi ole löydetty korvaavaa menetelmää korkean erotuskyvyn nestekromatografian tilalle lääkeaineiden enantiomeerien analyyttisessä tutkimisessa.⁴

6. Yhteenveto

Ibuprofeeni valmistettiin ensimmäisen kerran synteettisesti 1960-luvulla Iso-Britanniassa ja patentoitiin nopeasti sen jälkeen. Patentin rauettua ibuprofeenille on kehitetty useita synteettisiä valmistusmenetelmiä, jotta sitä voitaisiin valmistaa mahdollisimman kustannustehokkaasti. Nykyään tehokkain tapa valmistaa ibuprofeenia on niin sanottu vihreä synteesi, missä päästään synteessissä käytettäviin lähtöaineisiin nähden 77-prosenttiseen saantoon.

Ibuprofeeni on yksi maailman käytetyimmistä tulehduskipulääkkeistä. Tulehduskipulääkkeillä on tulehdusta rauhoittavia, kipua lievittäviä ja kuumetta alentavia vaikutuksia. Tulehduskipulääkkeet pyrkivät estämään elimistön prostaglandiinisynteesiä. Tulehduskipulääkkeiden halutut terapeuttiset vaikutukset perustuvat pääasiassa elimistössä esiintyvän COX-2-entsyymin estoon. Perinteiset epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet vaikuttavat kuitenkin myös COX-1-entsyymin estoon, mikä aiheuttaa tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksia, kuten munuais-, maha- ja suolistovaivoja. COX-2-selektiivisyys tarjoaa hyvän lähtökohdan kehittää lääkkeitä, joilla on vähemmän haittavaikutuksia kuin perinteisillä epäselektiivisillä tulehduskipulääkkeillä.

Kaupallinen ibuprofeeni on raseeminen seos, mikä sisältää yhtä paljon ibuprofeenin *S*- ja *R*-enantiomeerejä. Ainostaan ibuprofeenin *S*-enantiomeeri vaikuttaa sellaisenaan elimistön prostaglandiinisynteesin estoon. Ibuprofeenin *R*-enantiomeerille tapahtuu elimistössä kiraalinen inversio 2-aryylipropionyyli koentsyymin ansiosta, minkä seurauksena suurin osa siitä muuttuu *S*-enantiomeeriksi. Kiraalisen inversion vuoksi kaupallinen ibuprofeeni on yleensä raseemista ibuprofeenia. Raseeminen ibuprofeeni on huomattavasti helpompi valmistaa synteettisesti kuin ainoastaan *S*-ibuprofeenia sisältävä dexibuprofeeni. Elimistössä tapahtuvaan kiraaliseen inversioon kuluu kuitenkin aikaa, joten dexibuprofeenilla saavutetaan nopeammin halutut terapeuttiset vaikutukset. Tästä syystä dexibuprofeenin valmistamiseen on kehitetty useita synteettisiä valmistusmenetelmiä. Dexibuprofeenin valmistamiseen käytettävät synteetit ovat kuitenkin monimutkaisia, joten käytännössä kaupallisen dexibuprofeenin valmistaminen tapahtuukin erilaisilla erotusmenetelmillä, missä raseemisesta ibuprofeenista erotetaan ibuprofeenin *S*-enantiomeeri. Monimutkaisemman valmistusprosessin takia dexibuprofeeni on kalliimpaa kuin raseeminen ibuprofeeni.

Monesti raseemisilla lääkeaineilla on haluttuja terapeuttisia vaikutuksia vain sen toisella enantiomeerillä. Tästä syystä lääkeaineiden enantiomeerien erottamiseksi etsitään koko ajan uusia ja tehokkaampia menetelmiä, jotta halutut vaikutukset saataisiin tehokkaammin esille ja haittavaikutukset minimoitua.

Lähteet

1. Royal Society of Chemistry, Ibuprofen – a case study in green chemistry.
<http://www.rsc.org/Education/Teachers/Resources/green/ibuprofen/>, luettu 21.5.2011
2. Nicholson, J. S., Adams, S. S. *U.S. Pat.* 3,385,886 (1968)
3. Moilanen, E., Kankaanranta, H. ja Martio, J. *Farmakologia ja toksikologia: Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet*. 7. p., Kustannus OY Medicina, Kuopio, 2007, s. 293-326
4. Carvalho, P. O., Cass, Q. B., Calafatti, S. A., Contesini, F. J. ja Bizaco, R. *Brazilian Journal of Chemical Engineering* **23** (2006) s. 291-300
5. Acemoglu, L. ja Williams, J. M. J. *Journal of Molecular Catalysis* **196** (2003) s. 3-11
6. Lee, E. J., Williams, K., Day, R., Graham, G. ja Champion, D. *British Journal of Clinical Pharmacology* **19** (1985) s. 669-674
7. Adams, S. S. *Journal of Clinical Pharmacology* **32** (1992) s. 317-323
8. Lambert, V artikkelissa: Dr Stewart Adams: 'I tested ibuprofen on my hangover'.
The Daily Telegraph 8.10.2007.
9. McMurry, J. *Organic Chemistry*. 7. p. Thomson Learning, U. K., 2008, s. 321-322
10. Reichel, C., Brugger, R., Bang, H., Geisslinger, G., Brune, K. *Molecular Pharmacology* **51** (1997) s. 576-582
11. Chang, S. Y., Wenying, L., Traeger, S. C., Wang, B., Cui, D., Zhang, H., Wen, B. ja Rodrigues, A. D. *Drug Metabolism and Disposition* **36** (2008) s. 2513-2522
12. The BHC Company. Synthesis of Ibuprofen – A Greener synthesis of Ibuprofen which Creates Less Waste and Fewer Byproducts.
<http://www.scheikundeinbedrijf.nl/content/Modules/Modulenaam/Files/case.pdf>, luettu 22.5.2011

13. Sheldon, R. A. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*. **68** (1997) s. 381-388
14. Elango, V., Murphy, M. A., Smith, B. L., Davenport, K. G., Mott, G. N., Moss, G. L. *U.S. Pat.* 4981995 (1991)
15. Viite 9, s. 396.
16. Ando, Y., Fuse, E. ja Figg, W. D. *Clinical Cancer Research* **8** (2002) s.1964-1973