

MARGARETA PAVKOVIĆ
Studentica 3. godine Preddiplomskog studija kemije na Kemijskom odsjeku
Prirodoslovno-matematički fakultet
Sveučilište u Zagrebu

SINTEZA I SVOJSTVA IBUPROFENA

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za Organsku kemiju Kemijskog odsjeka PMF-a

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Zagreb, 2016.

Datum predaje prve verzije Završnog rada: 16. svibnja 2016.

Datum predaje korigirane verzije Završnog rada: 1. srpnja 2016.

Datum ocjenjivanja završnog rada i polaganja Završnog ispita: 15. srpnja 2016.

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Potpis:

Sadržaj

§ Sažetak.....	7
§ 1. Uvod	9
§ 2. Otkriće ibuprofena	10
§ 3. Fizikalna svojstva ibuprofena	11
§ 4. Dobivanje ibuprofena.....	12
4.1. Bootsova sinteza ibuprofena ³	12
4.1.1. Friedel – Craftsovo aciliranje	13
4.1.2. Darzensova reakcija ⁸	13
4.1.3. Hidroliza i dekarboksiliranje	14
4.1.4. Priprava oksima.....	15
4.1.5. Prevođenje oksima u nitril.....	15
4.1.6. Hidroliza nitrila do karboksilne kiseline.....	15
4.2. Hoechst – Celaneseova sinteza ibuprofena (Zelena sinteza) ¹⁰	16
4.2.1. Hidrogeniranje uz Raney nikal ¹¹	17
4.2.2. Karboniliranje.....	17
4.3. Laboratorijska sinteza ibuprofena ¹³	18
§ 5. Kiralnost ibuprofena.....	21
5.1. Enantioselektivna sinteza ibuprofena ³	22
5.1.1. Dobivanje S-(+)-ibuprofena uvođenjem karboksilne skupine ³	22
5.1.2. Enzimski postupci dobivanja S-(+)-ibuprofena ³	23
5.1.3. Ostali postupci dobivanja S-(+)-ibuprofena ³	23
§ 6. Biološka aktivnost, mehanizam djelovanja i metabolizam ibuprofena	24
6.1. Biološka aktivnost ibuprofena ¹⁷	24
6.2. Mehanizam djelovanja ibuprofena	24
6.3. Metabolizam ibuprofena ¹⁹	24
6.3.1. Metabolizam ibuprofena kroz kiralnu inverziju ¹⁷	25
§ 7. Ibuprofen lizin	26
7.1. Farmakokinetika i farmakodinamika ibuprofen lizina ²¹	26
§ 8. Nečistoće u komercijalnom ibuprofenu ³	27
§ 9. Nuspojave ¹⁸	28
9.1. Predoziranje	28
§ 10. Zaključak.....	30
§ 11. Literaturna vrela.....	31

§ Sažetak

Ibuprofen predstavlja nesteroidni protuupalni lijek, NSAID (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drug*), koji je komercijaliziran krajem šezdesetih i početkom sedamdesetih godina dvadesetog stoljeća. Iako je struktura ibuprofena relativno jednostavna, postoji više načina njegove sinteze, kako na industrijskoj, tako i na laboratorijskoj skali.

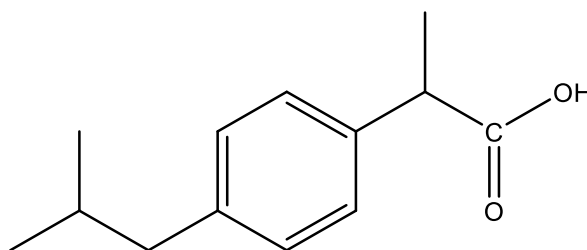
Prvi način dobivanja ibuprofena patentirala je Boots kompanija. Bootsova sinteza ibuprofena polazi od izobutilbenzena, a sastoji se od šest sintetskih koraka uz prinos produkta od 40 %. Drugi način dobivanja ibuprofena razvila je Hoechst – Celanese kompanija devedesetih godina dvadesetog stoljeća. Njihova sinteza također polazi od izobutilbenzena, ali sastoji se od samo tri sintetska koraka te daje prinos produkta od 77 %. Taj postotak se povećava na 99 % ako se uzme u obzir i regeneriranje određenih sporednih produkata reakcije. Osim na industrijskoj skali, poznate su sinteze ibuprofena koje je moguće jednostavno provesti u bilo kojem sintetskom organskom laboratoriju, pa i kao vježbu u studentskom laboratoriju.

U strukturi ibuprofena jedan je ugljikov atom kiralan te stoga postoje dva enantiomera ibuprofena. *S*-(+)-ibuprofen predstavlja aktivni oblik ibuprofena, dok je *R*-(-)-ibuprofen neaktivni oblik koji nije otrovan. Ljudsko tijelo u svom metabolizmu prevodi *R*-(-)-ibuprofen u aktivni *S*-(+)-ibuprofen. Postoje različiti postupci enantioselektivne sinteze *S*-(+)-ibuprofena, ali oni nemaju komercijalni značaj zato što su puno skuplji i kompliciraniji. Ibuprofen se prodaje kao racemična smjesa ili kao ibuprofen lizin. Ibuprofen lizin predstavlja sol ibuprofena koja ima veću topljivost u vodi od čistog ibuprofena. Time je omogućena intravenozna upotreba ibuprofena čime je smanjena potrebna doza i vrijeme apsorpcije lijeka.

Od svih NSAID lijekova, kod ibuprofena se najmanje javljaju neželjene nuspojave te ga to čini lijekom s najvećom proizvodnjom i upotrebom u skupini lijekova koji se koriste za tretiranje simptoma bolova, upale i groznice.

§ 1. Uvod

Skraćenica ibuprofen potječe od stare nomenklature koja je glasila **izo-butil-propan-fenolska** kiselina, a točan naziv prema IUPAC nomenklaturi danas glasi (\pm) -2-(4-izobutilfenil)propanska kiselina. To je organski spoj čija je struktura prikazana na Slici 1. Sa slike je vidljivo da se struktura sastoji od propanske kiseline koja na drugom ugljikovom atomu ima vezan benzenski prsten s izobutilnom skupinom *para* položaju. Premda je struktura ibuprofena relativno jednostavna, postoji više načina sinteze ovog spoja.¹



Slika 1. Strukturalna formula molekule ibuprofena

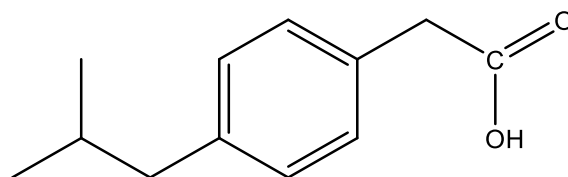
Ibuprofen spada u skupinu nesteroidnih protuupalnih lijekova, NSAID (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*). To su lijekovi koji imaju analgetička, antipiretička te u većim količinama i protuupalna svojstva. Oni ublažavaju bolove, simptome groznice i upale. Pojam nesteroidni koristi se u svrhu razlikovanja ovih lijekova od glukokortikoida (steroida), koji također imaju slična protuupalna djelovanja, ali utječu i na psihičko stanje pacijenta. Kao i analgetici, NSAIDs nemaju narkotičke osobine. Najpoznatiji i najčešće korišteni lijekovi iz ove skupine su aspirin, ibuprofen i naproksen. Svi navedeni lijekovi spadaju u skupinu OTC (engl. *over the counter*) lijekova, što znači da se izdaju bez liječničkog recepta.

Ibuprofen, poput drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, djeluje kao inhibitor određenih enzima uključenih u sintezu prostaglandina, tvari koje, između ostalog, mogu izazvati upalnu reakciju u organizmu.

§ 2. Otkriće ibuprofena

Otkriće ibuprofena kao lijeka rezultat je petnaestogodišnjeg rada mnogih znanstvenika u Velikoj Britaniji koji je započeo sredinom dvadesetog stoljeća. Ispitivano je djelovanje preko 600 molekula od kojih su neke bile prilično strukturno slične aspirinu, tj. sadržavale su karboksilnu i acetilnu skupinu, do molekula koje su korištene kao herbicidi. Ispitivanja su rađena na zamorcima kojima je oralno davan ispitivani spoj, a zatim su bili izlagani UV zračenju. Djelovanje svakog spoja uspoređeno je s djelovanjem aspirina pri čemu su praćena protuupalna, analgetička i antipiretička svojstva molekula. Tijekom istraživanja, prvo su ispitivani derivati fenoksipropionske kiseline, no oni nisu ispunili zahtjeve istraživanja, pogotovu u antipiretičkom djelovanju.²

Nicholson i Adams, zaposlenici Boots kompanije, tijekom ovog istraživanja sintetizirali su jednostavne derivate feniloctene i fenilpropionske kiseline. Ispitivanja aktivnosti derivata feniloctene kiseline pokazala su da je njihova protuupalna, analgetička i antipiretička aktivnost znatno veća u odnosu na aktivnost aspirina. Iz ovih ispitivanja prvo je kao lijek proizišao ibufenak ili 4-izobutilfeniloctena kiselina (Slika 2).



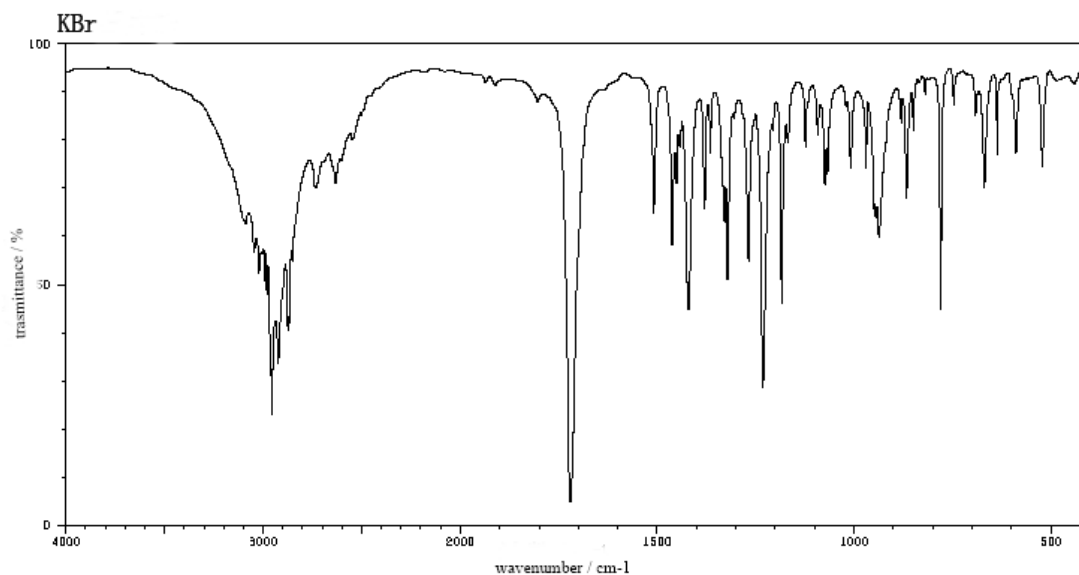
Slika 2. Strukturna formula molekule ibufenaka

Ibufenak je znatno aktivniji od aspirina i, za razliku od drugih molekula ispitivanih u istraživanju, nije izazivao osip. Ibufenak je korišten u Velikoj Britaniji sve dok nije ustanovljeno da izaziva trovanje jetre, nakon čega je povučen iz upotrebe. Daljnja ispitivanja derivata feniloctene kiseline dovela su do otkrića ibuprofena. Premda nije bio najaktivniji od ispitivanih spojeva, ibuprofen je bio najpodobniji s medicinskog stajališta.

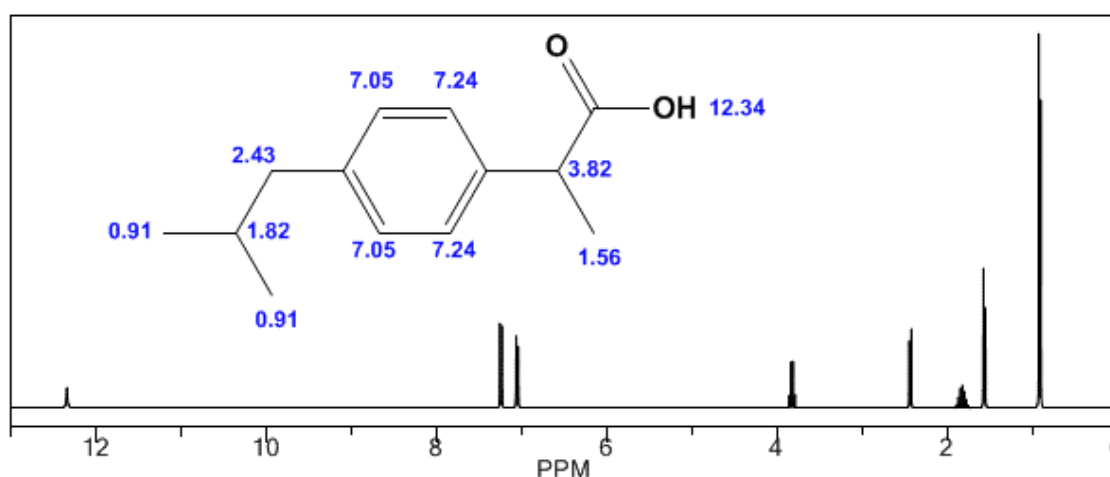
Prva klinička ispitivanja 1966. godine pokazala su aktivnost ibuprofena u liječenju reumatoidnog artritisa. Ibuprofen je prvi puta komercijaliziran 1969. godine u Velikoj Britaniji, a 1974. godine u Sjedinjenim Američkim Državama te od tada predstavlja jedan od najvažnijih lijekova koji imaju protuupalno, analgetičko i antipiretičko djelovanje. Nekoliko godina nakon što je pušten u upotrebu provedena su dodatna klinička istraživanja te je u SAD-u 1984. godine ibuprofen svrstan u skupinu OTC lijekova i odobreno je njegovo prodavanje bez recepta. To je još više raširilo upotrebu ibuprofena, kojeg danas proizvodi velik broj farmaceutskih kompanija pod različitim imenima. Ibuprofen je također uvršten na popis esencijalnih lijekova Svjetske zdravstvene organizacije WHO (engl. *World Health Organization*).³

§ 3. Fizikalna svojstva ibuprofena

Ibuprofen dolazi u obliku bijelog kristalnog praška, a ponekad ga se može naći i u obliku bezbojnih kristala. Gotovo je netopljiv u vodi, ali je zato jako dobro topljiv u različitim organskim otapalima kao što su aceton, eter, metanol, diklormetan i drugi. Također je topljiv u razrijeđenim otopinama hidroksida alkalijskih metala te karbonata. Temperatura tališta ibuprofena je od 75 °C do 78 °C, a temperatura vrelišta mu je 157 °C. Na Slici 3. prikazan je IR spektar kojim dominiraju vibracije istezanja $\text{C}=\text{O}$ na oko 1700 cm^{-1} te --OH skupine na otprilike 3000 cm^{-1} . Na Slici 4. prikazan je ^1H NMR spektar ibuprofena u kojem se uočavaju karakteristični dubleti aromatskih protona nešto iznad 7 ppm, signali alifatskih vodikovih atoma od 1,5 do 4 ppm te signal protona --OH skupine iznad 12 ppm.⁴



Slika 3. IR spektar ibuprofena

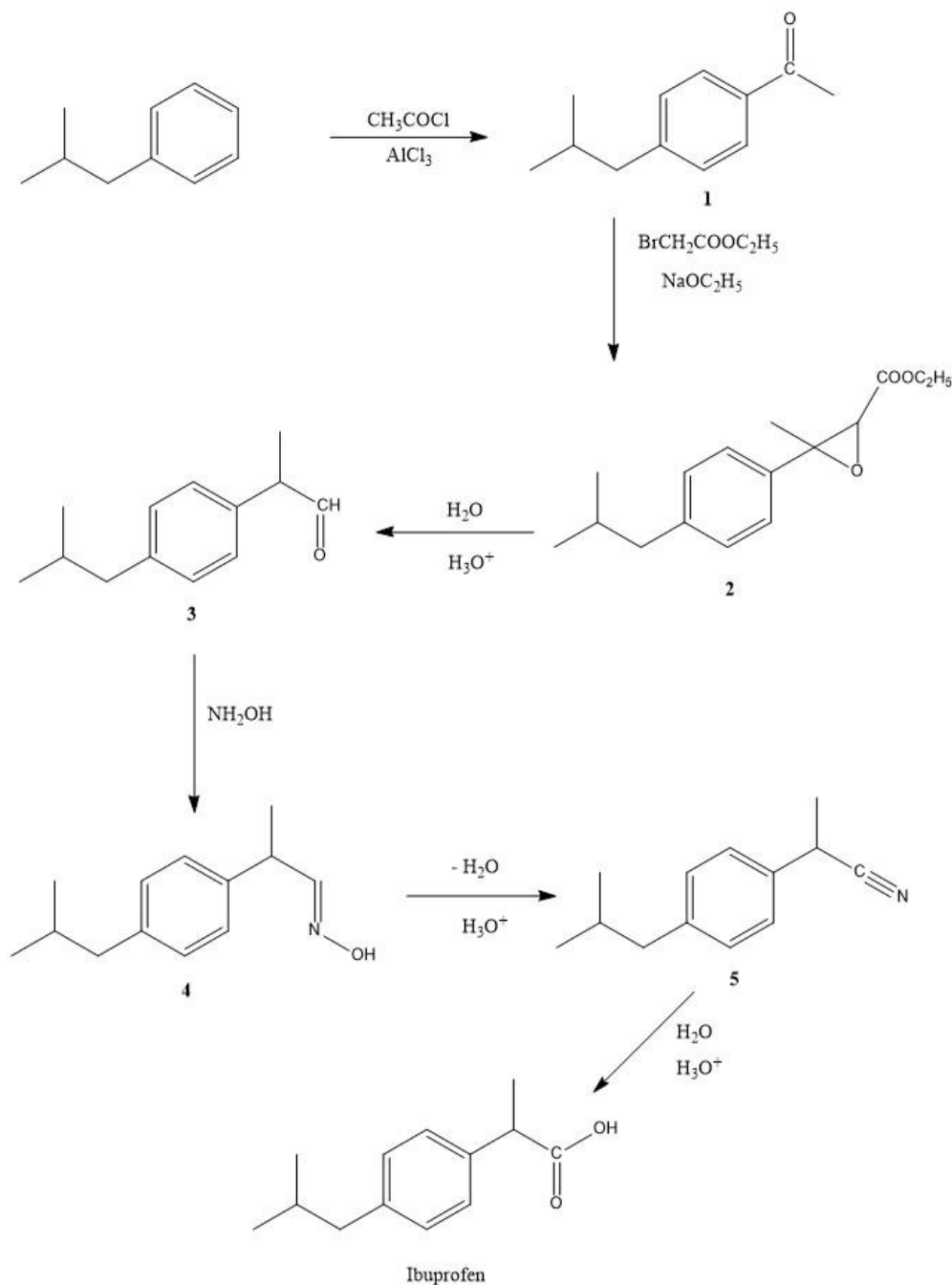


Slika 4. ^1H NMR spektar ibuprofena

§ 4. Dobivanje ibuprofena

Iako je struktura ibuprofena relativno jednostavna, poznato je više različitih načina dobivanja ovog spoja. Još od prve komercijalne primjene, razvijeni su mnogi postupci dobivanja ibuprofena. U ovom poglavlju osvrnut ćemo se na neke od najvažnijih načina industrijskog dobivanja ibuprofena, te sintezu ibuprofena u laboratoriju za organsku sintezu.⁵

4.1. Bootsova sinteza ibuprofena³



Shema 1. Bootsova sinteza ibuprofena³

Prvi komercijalni postupak za dobivanje ibuprofena razvila je Boots kompanija u Engleskoj krajem šezdesetih godina dvadesetog stoljeća. Polazna tvar za sintezu je izobutilbenzen iz kojeg se u šest sintetskih koraka dolazi do ibuprofena.⁶ Nedostatci Bootsovog procesa su korištenje velikih količina otapala i ukupni prinos reakcije od svega 40 %. Bootsova sinteza ibuprofena prikazana je na Shemi 1, a u nastavku su detaljno objašnjeni svi sintetski koraci.

4.1.1. Friedel – Craftsovo aciliranje

Prvi korak u sintezi ibuprofena je reakcija koja se općenito naziva Friedel – Craftsovo aciliranje. U sintezi ibuprofena se na izobutilbenzen veže acetilna skupina – $\text{CH}_3\text{CO}-$, što znači karbonilna skupina na koju je vezana metilna skupina. Zbog toga je točniji naziv za prvi korak sinteze ibuprofena Friedel – Craftsovo acetiliranje.

Friedel – Craftsovo aciliranje odličan je način za uvođenje bočnog ugljikovodičnog lanca na aromatski prsten. Produkt aciliranja je aromatski keton **1** (Shema 1). Kao acilirajući reagensi najčešće se koriste acil-halogenidi, u našem slučaju to je acetil-klorid – CH_3COCl , a u nekim slučajevima mogu se koristiti i anhidridi te karboksilne kiseline. Kao katalizatori se koriste Lewisove kiseline, primjerice aluminijev klorid, AlCl_3 . Karbonilna skupina ketona sadrži dva nepodijeljena elektronska para koji kompleksiraju s Lewisovom kiselinom, aluminijevim kloridom, te je zbog toga potrebno koristiti puni ekvivalent aluminijeva klorida kao katalizatora u aciliranju. Nastali kompleks aluminijeva klorida s acetilnim produktom se hidrolizira pri čemu nastaje slobodni acilni produkt, u slučaju sinteze ibuprofena keton **1**. Elektrofil u Friedel – Craftsovom aciliranju je voluminozni kompleks $\text{R}-\text{C}^+=\text{O}\cdot\text{AlCl}_4$. *Para* supstitucija najčešće prevladava kada je na aromatski spoj vezana *ortho*, *para* usmjeravajuća skupina, poput izobutilne skupine. Do supstitucije u *ortho* položaju ne dolazi zbog toga što je kompleks $\text{R}-\text{C}^+=\text{O}\cdot\text{AlCl}_4$ prevelik da bi uspješno napao *ortho* poziciju.

Jedna od najvećih prednosti Friedel – Craftsovog aciliranja je da prilikom reakcije dolazi do nastanka deaktiviranog produkta, aril-ketona, s deaktivirajućom karbonilnom skupinom vezanom na aromatski prsten. S obzirom na to da do Friedel – Craftsovog aciliranja ne dolazi na snažno deaktiviranim aromatskim spojevima, reakcija se zaustavlja nakon jedne supstitucije. Također, acilna skupina je rezonancijski stabilizirana pa ne može doći do pregradnje.

Mehanizam Friedel – Craftsovog aciliranja odvija se u četiri koraka. To je reakcija elektrofilne aromatske supstitucije u kojoj se acilni kation ponaša kao elektrofil. U prvom koraku dolazi do formiranja acilnog kationa uz pomoć katalizatora aluminijeva klorida. U drugom koraku dolazi do nukleofilnog napada aromatskog prstena na elektrofil prilikom čega nastaje sigma kompleks. Dalje slijedi gubitak protona nakon čega se ponovno dobiva aromatski prsten. U zadnjem koraku dolazi do nastanka kompleksa katalizatora i produkta zbog čega je na kraju potrebno dodati vodu, kako je već ranije objašnjeno, te se naposljetku dobiva produkt acilbenzen. U prvom koraku sinteze ibuprofena taj produkt je *p*-acetilizobutilbenzen **1**.⁷

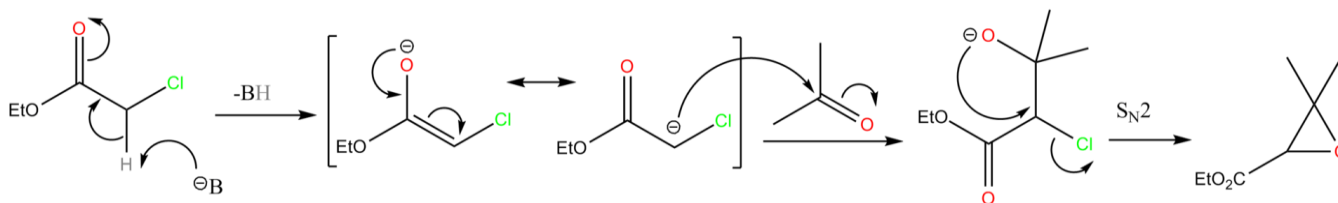
4.1.2. Darzensova reakcija⁸

Drugi korak u Bootsovoj sintezi ibuprofena je Darzensova reakcija kojom iz ketona **1** i etilbromacetata nastaje α,β -epoksi ester **2** (Shema 1). Darzensova reakcija poznata je također i pod nazivima Darzensova kondenzacija ili glicidna esterska kondenzacija. Općenito, to je

reakcija u kojoj je polazni reaktant aldehid ili keton koji reagira s α -halogenesterom u prisutnosti baze, a produkt je α,β -epoksi ester koji se također naziva i glicidni ester. Reakciju je 1904. godine otkrio organski kemičar Auguste Georges Darzens.

Epoksidi ili oksirani su tročlani ciklički eteri. Epoksidi se često koriste kao vrijedni sintetski intermedijeri. U sintezi ibuprofena kao polazni reaktant koristi se *p*-acetilzobutilbenzen **1** dobiven Friedel-Craftsovim aciliranjem. On reagira s etilbromacetatom, $\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ u prisutnosti jake baze natrijeva etoksida, NaOC_2H_5 te se dobiva produkt α,β -epoksi ester **2**.

Darzensova reakcija započinje stvaranjem karbaniona estera, enolatnog aniona, pod utjecajem jake baze, koji se rezonancijski stabilizira. Kao jaka baza koristi se alkoksid zato da bi se spriječila potencijalne paralelne reakcije acilne supstitucije. Nastali enolatni anion je nukleofil koji napada drugu karbonilnu komponentu, aldehid ili keton, formirajući tako novu ugljik – ugljik vezu. Prva dva koraka Darzensove reakcije slična su bazno kataliziranoj aldolnoj kondenzaciji. Kisikov anion u ovom takozvanom aldolnom produktu intramolekulski napada ugljikov atom na koji je vezan atom halogena pri čemu dolazi do supstitucijske reakcije ($\text{S}_{\text{N}}2$). Ovaj korak reakcije također je i kondenzacijska reakcija s obzirom na to da dolazi do gubitka HCl kada se dvije molekule reaktanata spoje. Općeniti mehanizam Darzensove reakcije prikazan je na Shemi 2.



Shema 2. Mehanizam Darzensove reakcije

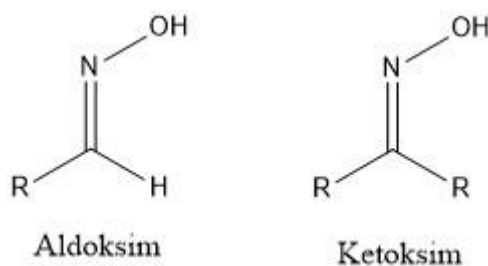
4.1.3. Hidroliza i dekarboksiliranje

U trećem koraku Bootsove sinteze ibuprofena hidrolizira se α,β -epoksi ester **2** te se dekarboksilira do aldehida **3**. Hidroliza je općenito cijepanje kemijske veze djelovanjem molekula vode. U slučaju sinteze ibuprofena, hidrolizira se α,β -epoksi ester **2** pri čemu najprije dolazi do nastanka karboksilne kiseline. Slijedi dekarboksiliranje, eliminacija ugljikovog dioksida, CO_2 , odnosno gubitak karboksilne skupine, pri čemu nastaje aldehid **3** (Shema 1).

4.1.4. Priprava oksima

U četvrtom koraku Bootsove sinteze ibuprofena dolazi do reakcije aldehida **3** s hidroksilaminom prilikom čega nastaje oksim **4** (Shema 1).

Hidroksilamin, NH_2OH , je anorganska tvar koja dolazi u obliku bijelog praška, prilično je nestabilan te je higroskopan, što znači da ima sposobnost vezanja molekula vode. Hidroksilamin u reakciji s aldehydima ili ketonima daje oksime. Oksimi su molekule koje pripadaju u skupinu imina, a njihova općenita strukturna formula prikazana je na Slici 5.⁹

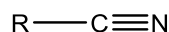


Slika 5. Općenite strukturne formule oksima

U slučaju sinteze ibuprofena, nastali produkt je aldoksim **4**, budući da je polazni reaktant bio aldehid **3**.

4.1.5. Prevođenje oksima u nitril

U petom koraku Bootsove sinteze ibuprofena dolazi do prevođenja oksima **4** u nitril **5** (Shema 1). Reakcija se događa u kiselim uvjetima prilikom čega dolazi do oslobađanja molekule vode. Nitrili su organske molekule čija je općenita struktura prikazana na Slici 6.



Slika 6. Općenita strukturna formula nitrila

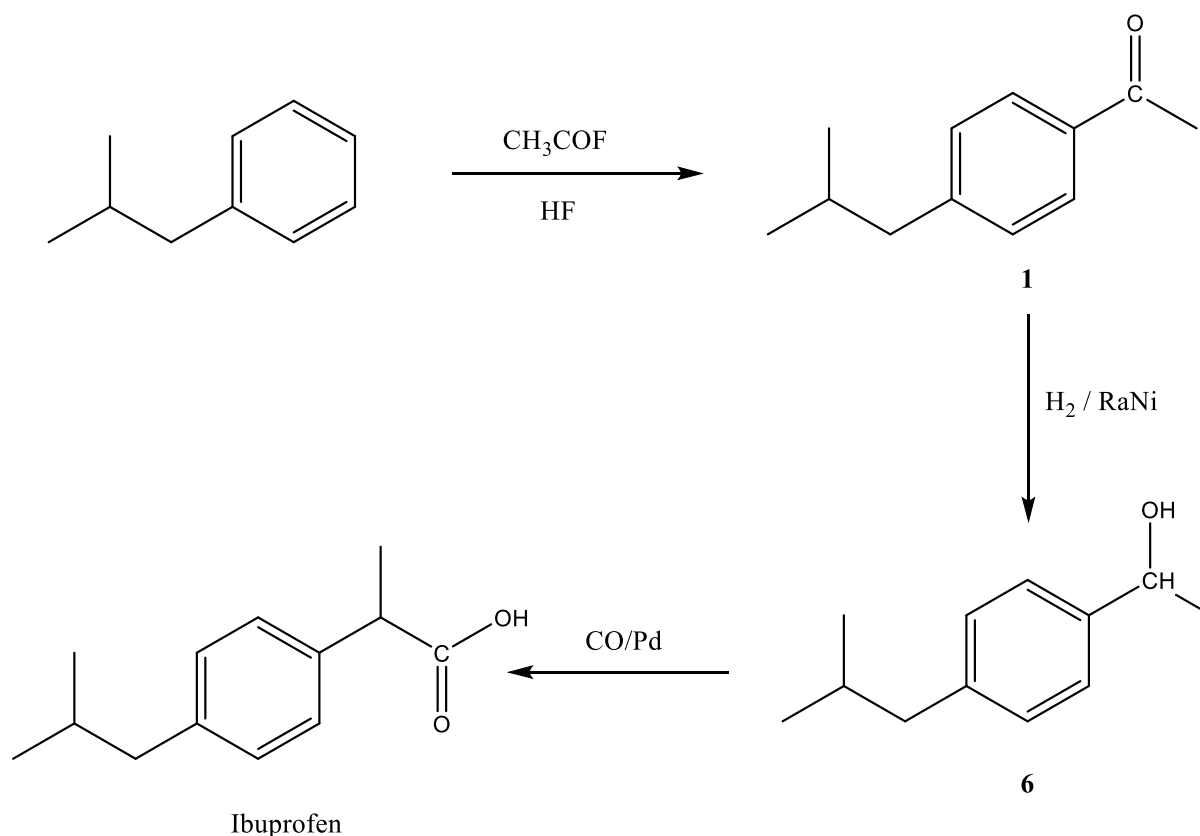
Funkcijska skupina nitrila je cijano-skupina, $-\text{CN}$, u kojoj su ugljikov i dušikov atom vezani trostrukom vezom.

4.1.6. Hidroliza nitrila do karboksilne kiseline

U zadnjem, šestom koraku Bootsove sinteze ibuprofena dolazi do hidrolize nitrila **5** u karboksilnu kiselinu, odnosno ibuprofen (Shema 1). Hidroliza nitrila općenito se smatra jednom od najboljih metoda za pripremu karboksilnih kiselina. Nitrili se mogu hidrolizirati u kiselim ili u baznim uvjetima, u ovom slučaju to su kiseli uvjeti. Pri upotrebi jake kiseline treba paziti na kontrolu temperature reakcije te na omjer reaktanata kako bi se izbjeglo moguće formiranje polimera do kojeg može doći zbog egzotermnog karaktera reakcije hidrolize. Na kraju šestog koraka sinteze naposljetku se dobiva traženi produkt, (\pm)-2-(4-izobutilfenil)propanska kiselina ili kraće ibuprofen u obliku racemata.

4.2. Hoechst – Celaneseova sinteza ibuprofena (Zelena sinteza)¹⁰

Hoechst – Celanese kompanija razvila je postupak za proizvodnju ibuprofena koji je komercijalan još od 1992. godine. Za ovaj postupak kompanija je 1993. godine dobila nagradu Kirkpatrick zbog izvanrednog razvoja kemijske tehnologije. Sam tehnološki postupak ima samo tri stupnja sa skoro kvantitativnim iskorištenjem (Shema 3). Korištenje fluorovodika, HF, kao katalizatora i otapala povećava selektivnost reakcije te smanjuje količinu otpadnih materijala. Skoro sav polazni materijal se prevodi u produkt ili u sporedni produkt ili se regenerira i vraća u početni proces. Fluorovodik se regenerira s iskorištenjem od 99,9 %. Druga otapala nisu potrebna, pojednostavljeno je izdvajanje produkta ibuprofena te je smanjena emisija štetnih plinova. Ukupno iskorištenje u Hoechst – Celaneseovom procesu je 77 %, ali ako se uzme u obzir da se octena kiselina, koja nastaje kao nusprodukt u prvom koraku reakcije, izdvaja i ponovno koristi u proizvodnji, tada vrijednost iskorištenja ide čak do preko 99 %. Stoga je Hoechst – Celaneseov postupak dobivanja ibuprofena puno bolji od inicijalnog Bootsovog procesa te je i ekološki puno prihvatljiviji, pa se zbog toga ovaj način sinteze često naziva i zelenom sintezom ibuprofena. Osim toga što ne dolazi do emisije štetnih plinova te se ne koriste štetna otapala, ovaj proces smatra se zelenim i zato što se koristi paladij kao katalizator.



Shema 3. Hoechst – Celaneseova sinteza ibuprofena (Zelena sinteza)¹⁰

Prvi korak u Hoechst – Celaneseovoj sintezi ibuprofena je Friedel – Craftsovo aciliranje, reakcija detaljno opisana u poglavlju 4.1.1.

4.2.1. Hidrogeniranje uz Raney nikal¹¹

Drugi korak u Hoechst – Celaneseovoj sintezi ibuprofena je hidrogeniranje uz Raney nikal, RaNi, kao katalizator. Hidrogeniranje je reakcija u kojoj vodik reagira s nekim spojem, a odvija se najčešće u prisutnosti katalizatora paladija, nikla ili platine. Proces hidrogeniranja vrlo često se koristi kao način zasićivanja nezasićenih organskih tvari. Adicijom vodika na dvostruku ili trostruku ugljik – ugljik vezu dolazi do povišenja zasićenosti veze. Katalizatori se koriste kako bi odvijanje reakcije bilo moguće jer se nekatalitičko hidrogeniranje odvija pri vrlo visokim temperaturama. U slučaju sinteze ibuprofena, dolazi do zasićenja karbonilne skupine spoja **1**, vodik se adira na dvostuku ugljik – kisik vezu te se dobiva hidroksilna skupina – OH. Produkt reakcije stoga je alkohol **6** (Shema 3).

Katalizator koji se koristi je Raney nikal. To je sitnozrnasta krutina koja se sastoji većinom od nikla koji potječe iz legure nikla i aluminijske. Poznato je više vrsta ovog katalizatora, a sve su većinom sive krutine. Razvio ga je američki inženjer Murray Raney 1926. godine te ga je izvorno koristio za hidrogeniranje ulja iz povrća. Zbog svoje velike površine te visokog volumena plinovitog vodika sadržanog u Raney niklu, taj katalizator je piroforna tvar s kojom treba oprezno rukovati u inertnoj atmosferi te ga se ne smije izlagati zraku jer može doći do spontanog zapaljenja. Raney nikal se općenito koristi za redukciju spojeva koji posjeduju višestruke veze kao što su na primjer alkeni, alchini, nitrili, dieni, aromati, te tvari koje sadrže karbonilnu skupinu. Raney nikal također će reducirati vezu heteroatom – heteroatom, koju sadrže hidrazini i nitro – skupine, a svoju primjenu pronalazi i u alkiliranju amina te u aminaciji alkohola.

Legura nikla i aluminijske priprema se na način da se nikal uvodi u tekući aluminij pri visokoj temperaturi te nakon toga slijedi hlađenje. Ovisno o omjeru Ni i Al, moguć je veći broj različitih faza. Tijekom hlađenja, u smjesu se dodaje i mala količina nekog trećeg metala, najčešće cinka ili kroma, kako bi se povećala aktivnost katalizatora. Prednost Raney nikla kao katalizatora pred čistim metalima je u visokoj stabilnosti te iznimnoj katalitičkoj aktivnosti pri sobnoj temperaturi. Zbog toga nije potrebno imati visoku temperaturu reakcijske smjese te reakcija postaje pristupačnija za izvođenje.

4.2.2. Karboniliranje

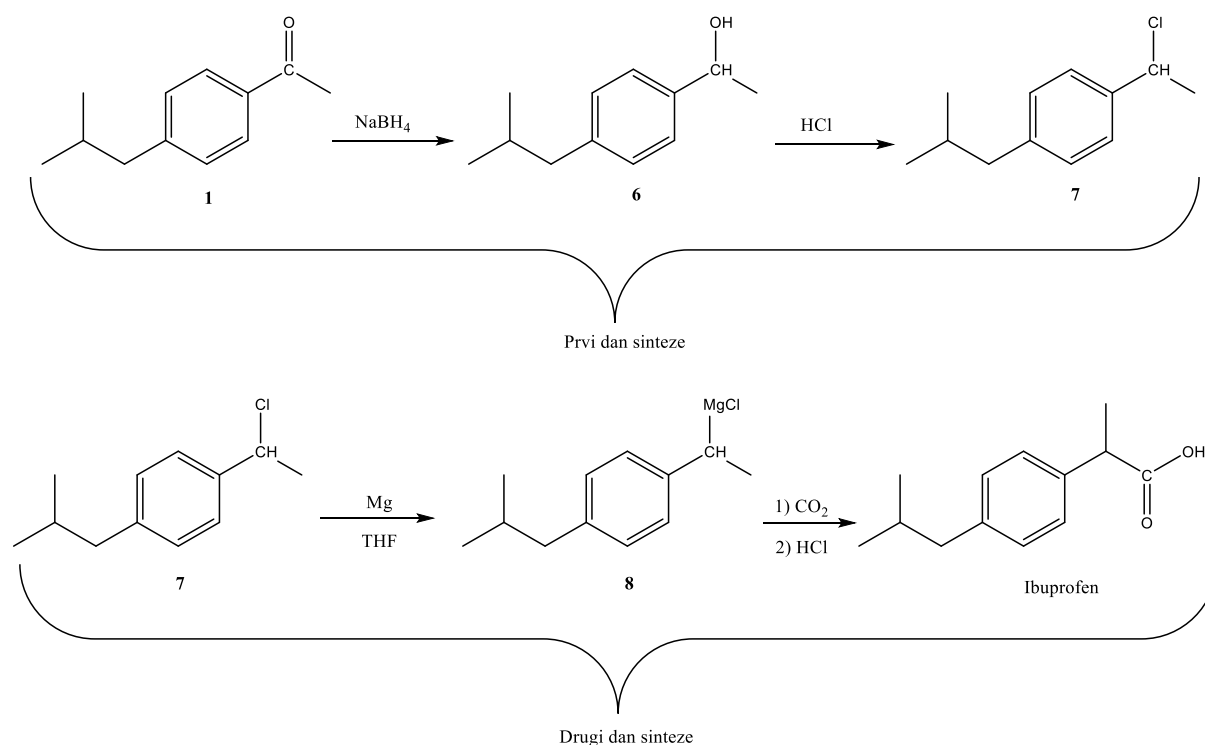
Treći korak u Hoechst – Celaneseovom postupku sinteze ibuprofena je karboniliranje. Karboniliranje je vrsta kemijske reakcije u kojoj se ugljikov monoksid, CO, uvodi u organske i anorganske molekule. Termin se također koristi i za oksidaciju bočnih lanaca u proteinima.

Walter Reppe bio je njemački kemičar koji se bavio proučavanjem adicije ugljikovog monoksida na organske supstrate, stoga se taj dio kemije prema njemu naziva Reppeova kemija. Monsanto i Cativa procesi su primjeri primjene Reppeove kemije.¹² U tim procesima dolazi do prevođenja alkohola metanola u octenu kiselinu. U sintezi ibuprofena, karboniliranje se koristi kako bi se alkohol **6**, dobiven u drugom koraku sinteze, preveo u traženu karboksilnu kiselinu, tj. kako bi se dobio konačni traženi produkt, ibuprofen (Shema 3). Za reakciju je potrebno korištenje paladija kao katalizatora jer paladij veže te aktivira ugljikov monoksid. Na kraju reakcije karboniliranja s paladijem kao katalizatorom, dobiva se traženi produkt ibuprofen.

4.3. Laboratorijska sinteza ibuprofena¹³

Način laboratorijske sinteze ibuprofena prikazan je na Shemi 4. Za sintezu je potrebno dva dana, svaki dan po tri sata. Prvog dana koristi se natrijev tetrahidridoborat, NaBH_4 , koji je jaki reducens, za redukciju polaznog *p*-izobutilacetofenona **1**. Redukcija se izvodi u metanolu, CH_3OH , te je produkt reakcije alkohol **6**. Drugi korak je konverzija u klorid **7**. Dobiveni alkohol **6** se miješa s koncentriranom klorovodičnom kiselinom, HCl , prilikom čega dolazi do supstitucijske reakcije gdje se hidroksilna skupina zamjenjuje klorom. Dobiveni produkt **7** se suši do idućeg dana.

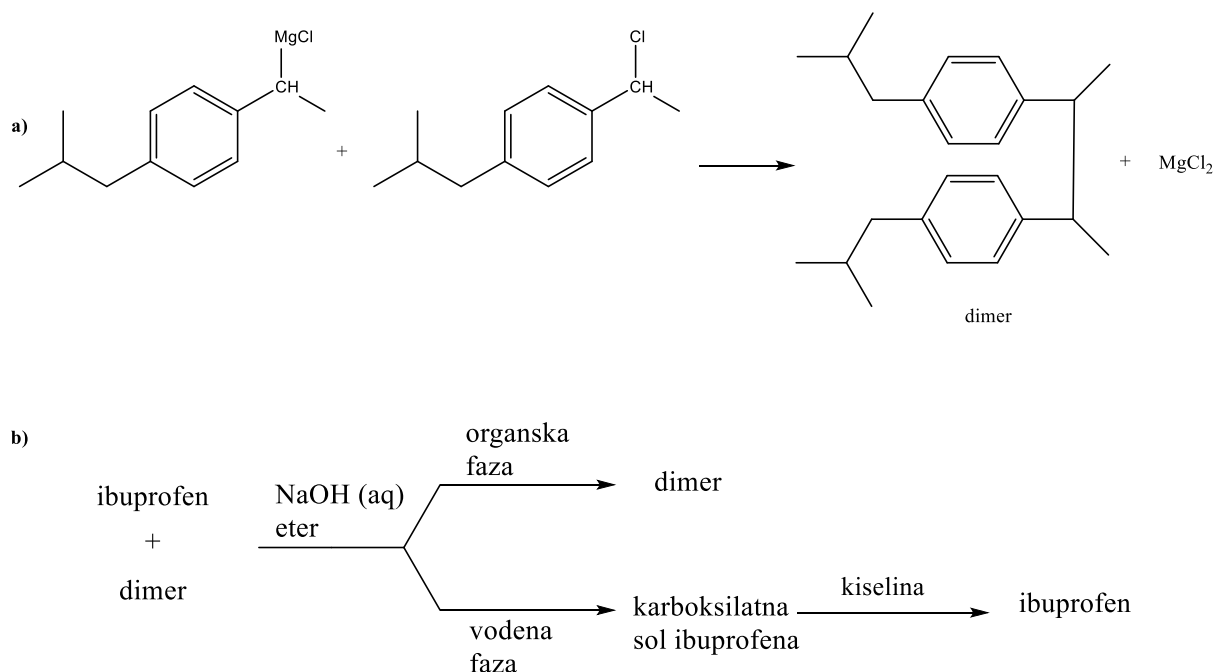
Drugi dan sinteze uzima se uzorak kloralkana **7** koji je sintetiziran prvog dana te se on prevodi u Grignardov reagens **8** zagrijavanjem uz refluks tetrahidrofurana, THF, u prisutnosti suhog magnezija i male količine 1,2-dibrometana. Nakon hlađenja, u reakcijsku smjesu uvodi se plinoviti ugljikov dioksid, CO_2 . Nakon kiselo – bazne ekstrakcije reakcijske smjese, kojom se ibuprofen odvaja od mogućih nusprodukata i onečišćenja, te uparavanja otapala, dobiva se čisti uzorak ibuprofena kojeg je moguće identificirati pomoću ^1H NMR-a.



Shema 4. Laboratorijska sinteza ibuprofena¹³

Razlog ekstrakcije reakcijske smjese najprije s natrijevim hidroksidom jest odvajanje ibuprofena u obliku natrijeve soli, od dimera i ostalih nečistoća koje nisu topljive u vodi, a nastaju tijekom Grignardove reakcije. Nastanak nečistoća i njihovo razdvajanje prikazano je na Shemi 5. Na sreću, ovaj poprilično dug proces ekstrakcije na kraju dovodi do razumno čistog produkta, a nedostatak mu je poprilično malo iskorištenje produkta od samo 10 – 40 %. No, to je samo mali nedostatak u usporedbi s praktičnošću i jednostavnošću cijelog procesa laboratorijske sinteze. Zapravo, ako se koristi dobar THF te ako ne dođe do tipičnih

studentskih pogrešaka pri obradi reakcijske smjese, gotovo sigurno se dobiva uzorak ibuprofena koji daje vrlo čisti ^1H NMR spektar.



Shema 5. a) Shema nastanka mogućih nusprodukata prilikom pripreve Grignardovog reagensa
b) shematski prikaz kiselo – bazne ekstrakcije kojom se ibuprofen odvađa od nečistoća

Benzilni Grignardovi reagensi, pogotovo ako se radi o sekundarnim reagensima, imaju tendenciju stvaranja dimera kao što je prikazano na Shemi 5a. Prikazano stvaranje dimera naziva se Wurtzova reakcija ili Wurtzovo spajanje. Reakcija je dobila ime prema francuskom kemičaru Charles Adolphe Wurtzu, koji je živio tijekom 19. stoljeća. Postoji nekoliko načina za povećavanje prinosa reakcije pripreve Grignardovog reagensa te samim time i smanjenje prinosa reakcije dimerizacije čime se smanjuje postotak nastanka neželjenih nusprodukata. Ti načini uključuju korištenje magnezijeva praha, magnezijeva antracena te mehanički aktiviranog magnezija. Moguće je također i snižavanje temperature reakcijske smjese te korištenje klorida prije nego bromida. Neki eksperimenti su pokazali da nastaje manje neželjenog dimera ako se kao otapalo koristi THF umjesto dietil–etera. Isprobano je i korištenje ultrazvuka za iniciranje formiranja Grignardovog reagensa, ali se pokazalo da ultrazvuk ima jako mali do nikakav utjecaj na reakciju. Korištenje različitih tipova magnezija te snižavanje temperature nažalost je nepraktično za izvođenje u običnom laboratoriju za organsku sintezu. Snižavanje temperature bi zahtjevalo jako dugo vrijeme izvođenja reakcije. Stoga je za smanjenje nastanka nusprodukata u laboratoriju najbolje koristiti klorid umjesto bromida.

Prilikom izvođenja laboratorijske sinteze ibuprofena potrebno se pridržavati svih mjera opreza pri radu s nagrizajućim, zapaljivim i eksplozivnim tvarima te raditi uz nadzor stručne osobe. Natrijev hidroksid, natrijev tetrahidridoborat te klorovodična kiselina su nagrizajući u slučaju kontakta s kožom. Iz klorovodične kiseline isparava plinoviti

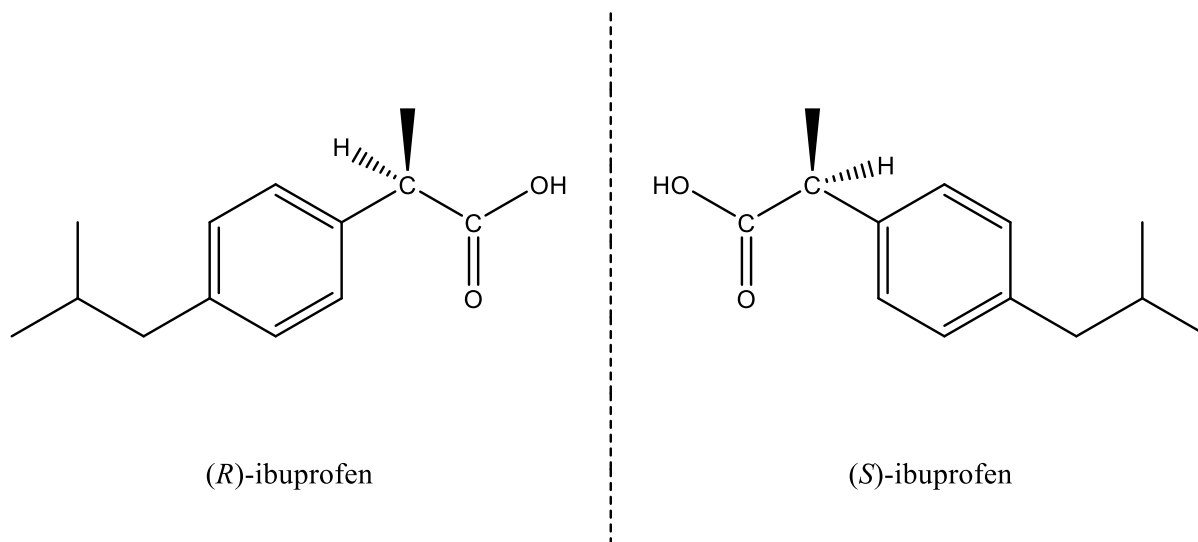
klorovodik koji je opasan za udisanje jer nagriza dišne puteve. Kloroform te 1,2-dibrometan su kancerogeni u slučaju visokog izlaganja tim tvarima. Metanol, petrol-eter, dietil-eter, THF i 4-izobutilacetofenon su zapaljivi. THF ima tendenciju stvaranja eksplozivnih peroksida puno lakše nego dietil-eter.

§ 5. Kiralnost ibuprofena

Stereokemija je područje kemije koje se bavi proučavanjem trodimenzijske strukture molekula. Izomeri su molekule koje imaju istu molekulsku formulu, ali različita svojstva. Dijele se u dvije skupine, konstitucijski izomeri te stereoisomeri. Konstitucijski izomeri su spojevi iste molekulске formule čiji su atomi povezani na različite načine. Stereoizomeri se razlikuju samo u prostornom rasporedu atoma, a mogu se podijeliti na enantiomere i dijastereoizomere. Razlike u prostornoj orijentaciji atoma mogu se činiti nebitne, ali istina je da stereoizomeri imaju značajno različita fizikalna, kemijska te biološka svojstva.¹⁴

Dijastereoizomeri su stereoizomeri koji nisu enantiomeri, tj. koji se međusobno ne ponašaju kao slika i njen odraz u zrcalu. Enantiomeri su kiralne molekule što znači da se međusobno odnose kao slika te njezin odraz u zrcalu. Akiralnost općenito znači da su predmet i njegova slika u zrcalu identični te da se mogu potpuno preklopiti. Akiralne molekule stoga nemaju enantiomerni par. Postoje također i mezo spojevi. To su molekule koje imaju više kiralnih centara, ali su zbog postojanja elemenata simetrije akiralne. Primjer mezo spojeva predstavljaju stereoizomeri vinske kiseline. Najčešće korišten primjer kiralnosti iz svakodnevnog života su lijeva i desna ruka. Ako se gleda desna ruka i njezin odraz u zrcalu, tada odraz u zrcalu izgleda kao lijeva ruka. Zapravo, kiralni predmeti, a tako i molekule, su takvi koji se nikakvim prostornim premiještanjem ne mogu preklopiti. Svaka kiralna molekula ima svoj enantiomerni par, koji se odnosi prema toj molekuli kao njen odraz u zrcalu. Enantiomeri se označavaju prema Chan – Ingold – Prelogovim pravilima te se svakom stereogenom centru unutar molekule dodjeljuje oznaka *R* ili *S*, ovisno o njegovoj trodimenzionalnoj strukturi. Sva fizikalna svojstva enantiomera su ista, razlikuju se tek prema različitom smjeru zakretanja polarizirane svjetlosti. Zbog toga se takvi enantiomeri nazivaju još i optički aktivnim tvarima. Prije nego što se otkrila povezanost između kiralnosti i optičke aktivnosti, enantiomeri su se nazivali optički izomeri zbog njihove navodne identičnosti i malene razlike da različito usmjeravaju polariziranu svjetlost. Ako na primjer *R* izomer zakreće ravninu polarizirane svjetlosti za 30° u smjeru kazaljke na satu, tada će *S* izomer zakretati ravninu polarizirane svjetlosti za isti iznos od 30°, ali u smjeru obrnutom od kazaljke na satu. Smjesa dva enantiomera u omjeru 1:1 naziva se racemat.^{15,16}

Jedna od najčešćih stvari, ali ne i jedina, koja uzrokuje da je molekula kiralna jest jedan ili više kiralnih centara ili stereocentara. Kiralni centar je najčešće ugljikov atom, koji na sebe ima vezana četiri različita supstituenta te se on uobičajeno označava sa zvjezdicom (*). Kada se bolje promotri molekula ibuprofena, može se uočiti da ona posjeduje kiralni ugljikov atom. Stoga ibuprofen ima dva enantiomera, *R* i *S*. Njihova struktura je prikazana na Slici 7.



Slika 7. Strukturne formule enantiomera ibuprofena

5.1. Enantioselektivna sinteza ibuprofena³

Sinteza aktivnog S-(+)-ibuprofena, bez obzira na to što ljudsko tijelo samo prevodi neaktivni R-oblik u aktivni S-oblik, ipak zaokuplja pažnju znanstvenika. Razlog tome je brže djelovanje takvog lijeka te smanjenje potrebne dnevne doze. Postoji puno različitih načina industrijskog dobivanja samo željenog S-enantiomera. U ovom radu opisat ćemo samo neke od njih.

5.1.1. Dobivanje S-(+)-ibuprofena uvođenjem karboksilne skupine³

Asimetričnim hidrokarboksiliranjem 4-izobutilstirena može se dobiti S-(+)-ibuprofen s prinosom od visokih 86 % sa optičkom čistoćom od 30 %. Polazni 4-izobutilstiren tretira se ugljikovim monoksidom u prisutnosti paladijeva klorida, PdCl₂, vode, THF-a te L-(+)-dietil-tartarata. S-(+)-ibuprofen također se može dobiti i kataliziranom reakcijom s ugljikovim monoksidom u prisutnosti kisika s *p*-izobutilstirenom u THF-u te R ili S-2,2'-(1,1'-binaftil) fosfornom kiselinom kao optički aktivnim spojem. Prinos S-enantiomera ibuprofena je 92 %.

Karboniliranjem 2-ariletanola s ugljikovim monoksidom u prisutnosti katalizatora na temperaturi od 90 °C do 130 °C može se dobiti S-(+)-ibuprofen visoke optičke čistoće s prinosom reakcije od 91 %.

Asimetrično dihidroksiliranje te katalitička hidrogenoliza odgovarajućeg kiralnog epoksida također su načini za dobivanja optički čistog S-enantiomera ibuprofena.²

Još jedan od načina dobivanja S-(+)-ibuprofena je asimetrično hidrogeniranje 2-izobutilfenilpropenske kiseline pri uvjetima niske temperature i tlaka. Tražena kiselina se pak dobiva dehidratiranjem spoja koji nastaje tretiranjem kiselinom prethodno elektrokemijski karboksiliranog ketona.

Međufazno kataliziranom kondenzacijom haloforma (spoj općenite formule CHX₃ gdje X predstavlja halogeni element) s odgovarajućim ketonom u prisutnosti baze, a zatim

katalitičkim hidrogeniranjem nastalih kiselina dobiva se *S*-(+)-ibuprofen uz prinos reakcije od 85 % i optičku čistoću od 93 %.

Redukcijom 4-izobutilfenil-metil-ketona s litijevim tetrahidridoaluminatom, LiAlH_4 , kao reducensom u prisutnosti optički aktivnog spoja dobiva se *S*-karbinol s prinosom reakcije od 95 % te optičkom čistoćom od 97 %. Dobiveni *S*-karbinol zatim se tretira s tionil-kloridom te se time prevodi u *S*-klorid. Nastali klorid se prevodi u Grignardov reagens koji u reakciji s ugljikovim dioksidom daje *S*-(+)-ibuprofen s prinosom reakcije od 80 %.

Kao posljednji način ovdje ćemo spomenuti dobivanje *S*-(+)-ibuprofena stereokemijskom kontrolom epoksidacije (*E*)-3-(4-trimetilsilanilfenil)but-2-en-1-ola praćenom katalitičkom hidrogenolizom prilikom čega se dobiva željeni optički čisti *S*-(+)-ibuprofen.

5.1.2. Enzimski postupci dobivanja *S*-(+)-ibuprofena³

Sinteza *S*-(+)-ibuprofena može se izvesti adicijom diklorkarbena na karbonilnu skupinu aril-metil-ketona te hidrogenolizom nastalog kiselinskog produkta. Prilikom toga nastaje racemična smjesa koja se zatim razdvaja enantiospecifičnom hidrolizom etilnog estera koristeći enzim lipazu izoliranu iz *Candida rugose*.

S-(+)-ibuprofen dobiven je i asimetričnim enzimskim acetiliranjem odgovarajućeg prokiralnog 2-arilpropan-1,3-diola. Općenito, prokiralne molekule su one koje su akiralne, ali se u jednom reakcijskom koraku mogu prevesti u kiralne molekule.

Još jedan od načina dobivanja *S*-enantiomera ibuprofena je enantioselektivna hidroliza 4-izobutil-2-metilstirenskida, koristeći enzimski ekstrakt izoliran iz *Aspergillus niger*. Enzimski ekstrakt služi da bi došlo do specifične hidrolize neželjenog *R*-enantiomera. Zatim se kemijskom transformacijom preostalog *S*-epoksida može dobiti *S*-(+)-ibuprofen.

Izvršena je i enzimska hidroliza etil-*R,S*-ibuprofena pomoću lipaze izolirane iz *Candida cylindracea* pri čemu se dobiva čisti *S*-(+)-ibuprofen. Također je izvršena i enantioselektivna esterifikacija u organskom otapalu kako bi se razdvojila racemična smjesa ibuprofena te se dobio čisti *S*-(+)-ibuprofen.

5.1.3. Ostali postupci dobivanja *S*-(+)-ibuprofena³

Enantiodivergentnom sintezom iz (2*S*,3*S*)-3-fenilglicerola mogu se dobiti oba enantiomera ibuprofena koja se zatim mogu razdvojiti nekom od metoda razdvajanja enantiomera.

Drugi način dobivanja *S*-(+)-ibuprofena je taj da se uzme racemična smjesa ibuprofena te se ona prevodi u odgovarajuću smjesu diastereomernih estera reakcijom s amidom (*S*)-mliječne kiseline, koristeći dicikloheksilkarbodiimid te 4-dimetilaminopiridin (Steglichova esterifikacija). Dobiveni diastereoizomerni esteri se razdvajaju na silika gelu, a zatim hidroliziraju koristeći smjesu octene i klorovodične kiseline. Pri tome se dobiva *S*-(+)-ibuprofen u prinosu reakcije od 80 % te optičke čistoće od 82 %.

Opisani su i postupci za dobivanje ibuprofena obogaćenog željenim enantiomerom kao što je selektivna kristalizacija upotrebom polarnih otapala te tretiranje otopine soli kiralnim organskim bazama u cilju selektivne kristalizacije, zatim stvaranje *S*-ibuprofen-*S*-lizina reakcijom racemične smjese ibuprofena i *S*-lizina te razdvajanje kristala, kao i stvaranje soli ibuprofena i α -metilbenzilamina, kristalizacijom *S*-(+)-ibuprofena te njegovim izdvajanjem.

§ 6. Biološka aktivnost, mehanizam djelovanja i metabolizam ibuprofena

6.1. Biološka aktivnost ibuprofena¹⁷

Osim što enantiomeri imaju različitu optičku aktivnost, oni često imaju radikalno različita biološka svojstva. Postoje čak i slučajevi gdje je jedan enantiomer lijek, a drugi je otrov. Razdvajanje racemične smjese te proizvodnja čistog enantiomera je ključno za izbjegavanje mogućeg štetnog utjecaja drugog enantiomera. Američka agencija za hranu i lijekove, FDA (engl. *Food and Drug Agency*) je 1992. godine donijela odluku da niti jedan novi lijek ne smije biti u obliku racemata.

S-(+)-ibuprofen predstavlja aktivni oblik ibuprofena. On je 160 puta aktivniji od R oblika *in vivo* (u živom organizmu) te je 1,4 puta aktivniji *in vitro* (kada se gledaju stanice izvan živog organizma). R oblik nema štetnog utjecaja na ljudski organizam, samo je neaktivan. Stoga bi bilo logično da se, nakon bilo kojeg od načina sinteze koji su ranije navedeni, enantiomeri ibuprofena odvoje, tj. da se izdvoji aktivni S-oblika iz racemata. Međutim, u slučaju ibuprofena to nije potrebno zbog toga što ljudsko tijelo ima mogućnost prevođenja R(-)-ibuprofena u aktivni oblik S-(+)-ibuprofen. Takva reakcija naziva se kiralna inverzija.

6.2. Mehanizam djelovanja ibuprofena

Većina nesteroidnih protuupalnih lijekova djeluju kao neselektivni inhibitori enzima ciklooksigenaze (COX). Oni inhibiraju oba oblika ciklooksigenaze: ciklooksigenazu-1 (COX-1) i ciklooksigenazu-2 (COX-2). Ciklooksigenaza djeluje kao katalizator formiranja prostaglandina i tromboksana iz arahidonske kiseline. Sama ciklooksigenaza stvara se iz staničnog fosfolipidnog sloja djelovanjem fosfolipaze A2. Prostaglandin djeluje, između ostalog, kao tvar koja izaziva upalnu reakciju u organizmu. Ovaj proces je prvi objasnio John Vane, koji je kasnije za svoj rad dobio Nobelovu nagradu za medicinu 1982. godine.¹⁸

Analgetičko djelovanje postiže se tako da ibuprofen blokira stvaranje bolnih impulsa perifernim djelovanjem koje uključuje smanjenje aktivnosti prostaglandina i, vjerojatno, inhibiciju sinteze i/ili djelovanja drugih tvari koje podražuju receptore za bol mehaničkom ili kemijskom stimulacijom.

6.3. Metabolizam ibuprofena¹⁹

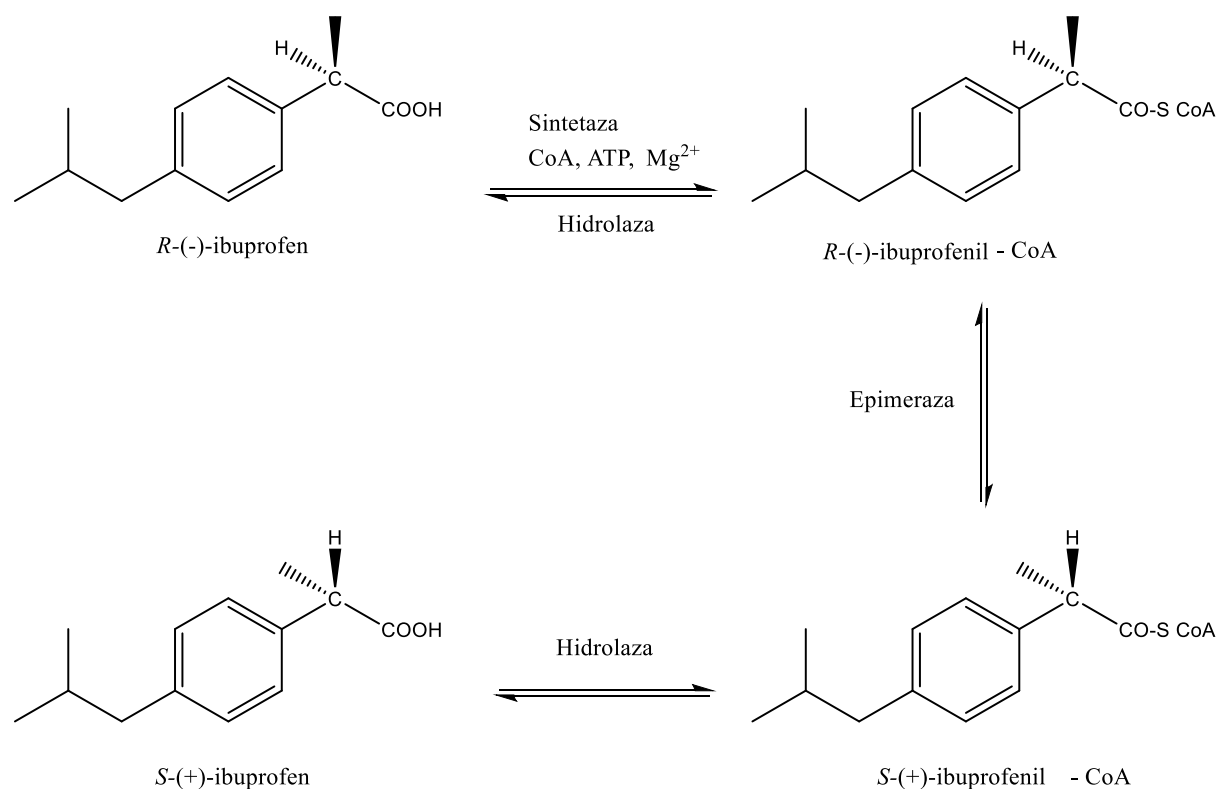
Ibuprofen se nakon oralne primjene brzo apsorbira i to više od 80 % primijenjene doze. Najveću plazmatsku koncentraciju postiže nakon jednog sata. Nije primijećena razlika u apsorpciji lijeka ako se lijek primijeni natašte ili neposredno nakon obroka. Ukoliko je primijenjen s hranom, vršne koncentracije u plazmi su nešto manje (do 30 %), a vrijeme potrebno da se ta koncentracija postigne kraće (do 30 minuta), iako je ukupna apsorpcija ibuprofena nepromijenjena. Studije bioraspodjelivosti su također pokazale da se apsorpcija ibuprofena ne mijenja ukoliko se lijek primijeni zajedno s antacidima koji sadrže aluminijev hidroksid i magnezijev hidroksid. Primijeni li se doza manja od 10 mg/kg, postoji ovisnost

količine primijenjenog lijeka i stupnja smanjenja vrućice, koji je najveći 2 do 4 sata nakon primjene.

Više od 99 % ibuprofena u cirkulaciji vezano je uz bjelančevine plazme. Prividni volumen raspodjele iznosi 0,15 +/- 0,02 L/kg. Ibuprofen se brzo razgrađuje u jetri, a do izlučivanja dolazi putem bubrega. Poluvrijeme eliminacije iznosi 1,8 do 2 sata. Ispitivanjima se dokazalo da se tijekom 24 sata izluči oko 45 – 79 % oralne doze lijeka i to uglavnom u obliku metabolita. Udio slobodnog i konjugiranog ibuprofena bio je između 1 i 14 %.¹⁹

6.3.1. Metabolizam ibuprofena kroz kiralnu inverziju¹⁷

Kiralna inverzija iz *R* u *S* ibuprofen događa se u ljudskome tijelu na način kako je opisano na Shemi 6. Prvi korak kiralne inverzije je djelovanje enzima hidrolaze te sintetaze koja se sastoji od koenzima A – CoA, ATP-a te kationa magnezija. Rezultat prvog koraka je *R*-(-)-ibuprofenil – CoA. U drugom koraku kiralne inverzije dolazi do epimerizacije pomoću enzima epimeraze te je rezultat drugog koraka enantiomerni par produkta nastalog u prvom koraku, a to je *S*-(+)-ibuprofenil – CoA. Treći korak kiralne inverzije je hidroliza produkta nastalog u drugom koraku sinteze pomoću enzima hidrolaze prilikom čega nastaje konačni željeni produkt *S*-(+)-ibuprofen koji je biološki aktivan.

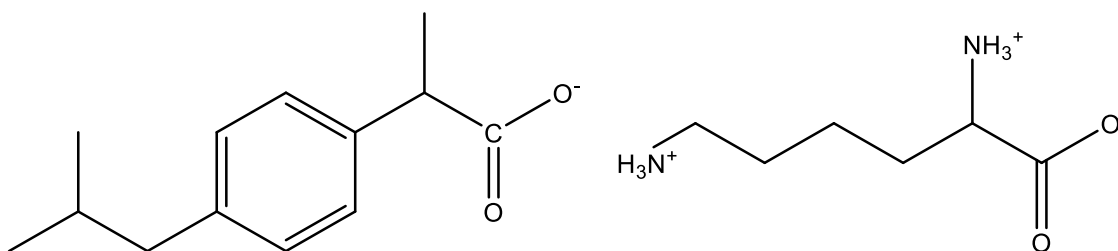


Shema 6. Metabolizam ibuprofena kroz kiralnu inverziju¹⁷

§ 7. Ibuprofen lizin

Iako je ibuprofen kao protuupalni lijek vrlo učinkovit, ako se primjenjuje u obliku slobodne kiseline zbog niske topljivosti ima relativno spori terapijski učinak. Zbog toga su farmaceutske kompanije razvile soli ibuprofena poput ibuprofen lizina, ibuprofen arginina te ibuprofen natrija. Od svih soli najraširenija je upotreba ibuprofen lizina. Struktura ibuprofen lizina prikazana je na Slici 8.

Sol ibuprofen lizina znatno je bolje topljiva u vodi od ibuprofena, čime se postiže puno brže djelovanje. Veća topljivost u vodi također omogućava intravenoznu upotrebu ibuprofena.²⁰



Slika 8. Strukturna formula ibuprofen lizina

7.1. Farmakokinetika i farmakodinamika ibuprofen lizina²¹

Poznato je da jedan sat nakon primjene više koncentracije ibuprofena izazivaju veće smanjenje intenziteta bolova te da do početka analgetskog učinka dolazi pri koncentracijama ibuprofena između 7 i 10 mg/L. Stoga se može zaključiti da formulacije ibuprofena koje dovode do brže apsorpcije, dovode i do bržeg analgetskog učinka.

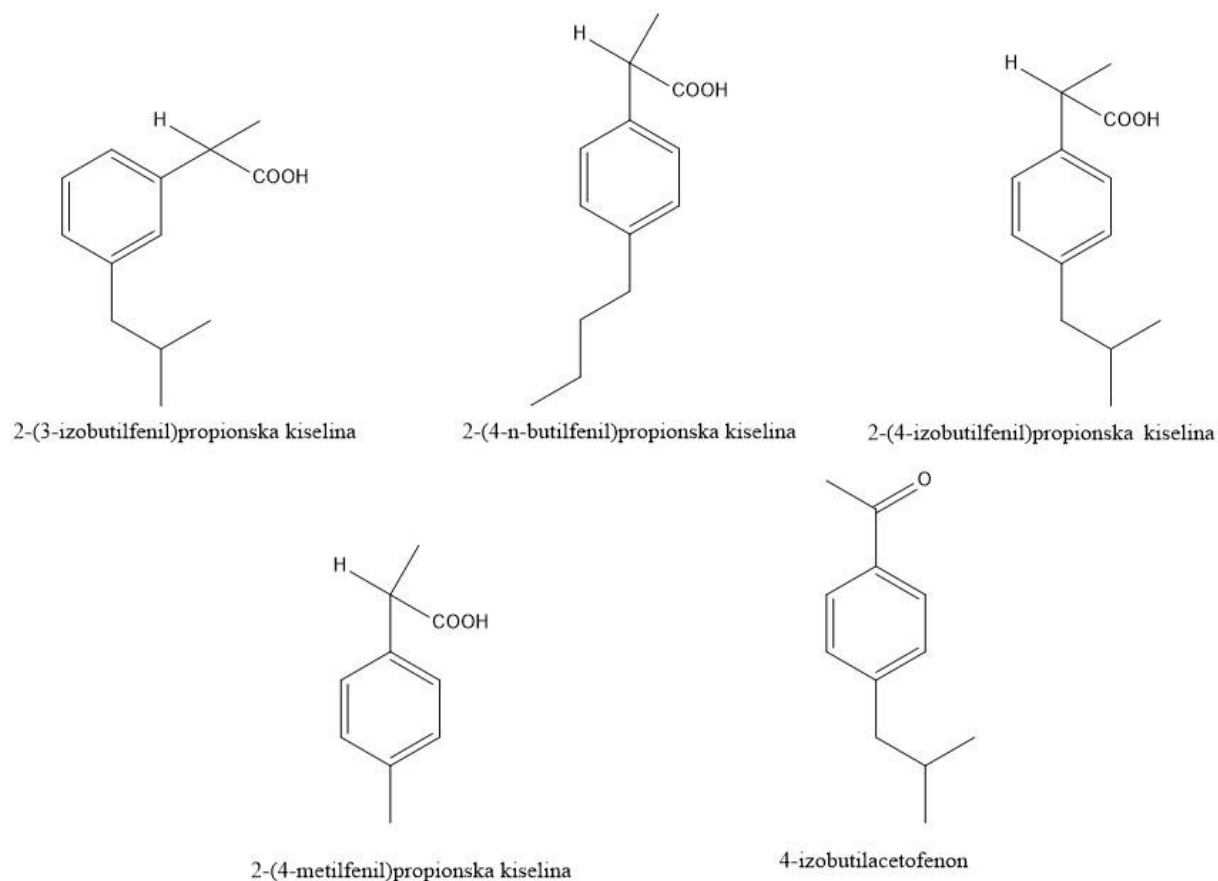
U sistemskom pregledu 30 ispitivanja na ukupno 1015 bolesnika, medijan vremena do postizanja vršne koncentracije u serumu za ibuprofen lizin iznosio je 35 minuta, u odnosu na 90 minuta uz standardnu formulaciju ibuprofena. Također, medijan vršne koncentracije ibuprofen lizina iznosio je 11,3 mg/L, u odnosu na 7,8 mg/L uz standardnu formulaciju. Prosječno ukupno ublažavanje bolova, procijenjeno 6 h nakon primjene različitih oblika ibuprofena, bilo je značajnije kod brzih formulacija ibuprofena. Tako je primjerice 200 mg brze formulacije ibuprofena, poput ibuprofen lizina, dovelo do većeg prosječnog ublažavanja bolova od 400 mg standardne formulacije ibuprofena. Brže postizanje analgetskog učinka bilo je udruženo također i s dužim analgetskim učinkom, zbog čega su bolesnici rijetko uzimali dodatne doze lijeka.

Rezultati ovog sistemskog pregleda govore u prilog korištenja brzih formulacija ibuprofena, poput ibuprofen lizina, u odnosu na standardne formulacije. Niže doze ibuprofen lizina dovode do bržeg i dugotrajnijeg analgetskog učinka od većih doza standardnog oblika ibuprofena. Primjena nižih doza ibuprofena trebala bi dovesti i do niže stope neželjenih reakcija. Primjerice, poznato je da je rizik krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava direktno povezan s ukupnom dnevnom dozom ibuprofena.

§ 8. Nečistoće u komercijalnom ibuprofenu³

Nečistoće koje se javljaju u komercijalnom ibuprofenu vezane su za nečistoće u sirovinama iz kojih se ibuprofen proizvodi te za zaostala otapala i produkte razgradnje. S obzirom na to da se komercijalni ibuprofen najčešće dobiva iz izobutilbenzena, a izobutilbenzen se dobiva komercijalno kemijskom reakcijom propilena i toluena, važne su i čistoće tih polaznih sirovina. Alkilbenzeni koji dolaze kao nečistoće s izobutilbenzenom, sudjeluju u daljnjem postupku sinteze ibuprofena dajući nečistoće koje predstavljaju analoge ibuprofena. Za dobivanje ibuprofena koriste se različiti postupci i ti postupci se odvijaju preko različitih intermedijera, dajući različite nečistoće. Novi komercijalni postupci dat će i nove nečistoće.

Od nečistoća koje se javljaju u komercijalnom ibuprofenu treba navesti 2-(3-izobutilfenil)propionsku kiselinu, 2-(4-n-butilfenil)propionsku kiselinu, 2-(4-izobutilfenil)propionamid, 2-(4-metilfenil)propionsku kiselinu te 4-izobutilacetofenon. Strukturne formule najčešćih nečistoća prikazane su na Slici 9.



Slika 9. Strukturne formule najčešćih nečistoća u komercijalnom ibuprofenu

§ 9. Nuspojave¹⁸

Ibuprofen pokazuje najmanje nuspojava na gastrointestinalni sustav u odnosu na druge nesteroidne protuupalne lijekove. Međutim, taj se podatak odnosi samo na manje doze ibuprofena, tako da su preparati na bazi ibuprofena u slobodnoj prodaji ograničeni na maksimalnu dnevnu dozu od 1200 mg.

Uobičajene neželjene nuspojave uključuju mučninu, probavne smetnje, krvarenje u probavnim organima, posebice kod pacijenata s čirom, povišenu razinu enzima u jetri, dijareju, krvarenje iz nosa, glavobolju, vrtoglavicu, neobjašnjivo crvenilo na koži, retenciju soli i fluida te povišeni krvni tlak.

U neželjene nuspojave koje se javljaju rijetko spadaju čir na jednjaku, smetnje u radu srca, hiperkalemija, smetnje u radu bubrega, konfuzna stanja, bronhospazam i osip. Vrlo rijetko može se pojaviti i Steven–Johnson sindrom. To je oblik toksične epidermalne nekrolize, stanje kože opasno po život, u kojem smrt stanica uzrokuje odvajanje vanjskog sloja kože, epiderme, od unutarnjeg sloja kože, derme.

Kao i kod drugih lijekova iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova, otkriveno je da je ibuprofen fotosenzitivan. Međutim, ovaj efekt je daleko manji kod ibuprofena nego kod drugih lijekova iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova. Također, ibuprofen ima mogućnost povišenja rizika od srčanog infarkta, naročito kod kroničnih pacijenata koji upotrebljavaju visoke dnevne doze.

9.1. Predoziranje

Predožiranje ibuprofenom postalo je uobičajeno otkad je licenciran za korištenje bez recepta. Mnoga iskustva predožiranja mogu se pronaći u medicinskoj literaturi, iako se učestalost po život opasnih komplikacija uslijed korištenja ibuprofena pokazala niskom.

Neki od simptoma predožiranja uključuju bol u trbuhu, mučninu, povraćanje, pospanost, vrtoglavicu, glavobolju, zujanje u ušima. U rijedim slučajevima zabilježeni su i teži simptomi poput gastrointestinalnog krvarenja, napadaja, metaboličke acidoze, hiperkalemije, hipotenzije, bradikardije, tahikardije, atrijske fibrilacije, disfunkcije jetre, akutnog zatajenja bubrega, cijanoze, respiratorne depresije te zastoja srca. Jačina simptoma varira s obzirom na uzetu dozu te vrijeme koje je prošlo od uzimanja ibuprofena. Međutim, osjetljivost pojedinca također igra važnu ulogu. Općenito, simptomi predožiranja ibuprofenom slični su simptomima predožiranja s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima.

Korelacija između ozbiljnosti simptoma i izmjerenih razina ibuprofena u plazmi je slaba. Toksični učinci su vrlo slabo vjerojatni u dozama ispod 100 mg/kg, ali su zato vrlo vjerojatni i teški u dozama iznad 400 mg/kg, što je otprilike 150 tableta od 200 mg na prosječnog čovjeka. Preciznu smrtonosnu dozu je teško odrediti jer ona varira s dobi, težinom i pratećim bolestima pojedinca.

Terapija je uglavnom simptomatska. U slučajevima u kojima se trovanje otkrije rano, preporuča se dekontaminacija želuca. To se postiže s aktivnim ugljenom jer ugljen adsorbira lijek prije nego što on uđe u krvotok. Ispiranje želuca se danas rijetko koristi, ali se može

uzeti u obzir ako je progutana količina ibuprofena potencijalno smrtonosna. Taj postupak se može obaviti u roku od 60 minuta nakon gutanja. Povraćanje se ne preporuča.

U većini slučajeva, većina progutanog ibuprofena uzrokuje samo blage simptome te se u slučaju predoziranja postupa vrlo jednostavno. Uvode se standarde mjere za održavanje količine urina normalnom te se prati rad bubrega. Budući da ibuprofen ima kisela svojstva, a izlučuje se u urinu, prisilna alkalna diureza je teorijski korisna. Međutim, budući da se ibuprofen u krvi veže na proteine, izlučivanje nepromijenjenog ibuprofena preko bubrega je minimalno. Stoga, prisilna alkalna diureza ima ograničenu korist u tretiranju predoziranja. Ponekad može biti indicirana i simptomatska terapija za hipotenziju, gastrointestinalno krvarenje, acidozu te za smetnje u radu bubrega. U malom broju slučajeva potreban je nadzor na jedinici za intenzivnu njegu. Pacijent koji preživi akutno trovanje, obično nema kasnijih posljedica na zdravlje.

§ 10. Zaključak

Još od svoje prve komercijalne upotrebe 1969. godine, ibuprofen je postao nesteroidni protuupalni lijek (NSAID), koji se na svijetu najviše prepisuje u odnosu na slične lijekove. Ibuprofen se danas može kupiti bez recepta pod različitim trgovačkim imenima i predstavlja vodeći lijek među analgeticima. Ukupna svjetska proizvodnja iznosi preko 15 tisuća tona. Ibuprofen se na tržištu može naći u obliku tableta, kapsula, krema i sirupa te u obliku ibuprofen lizina koji ima brže i jače djelovanje od čistog ibuprofena zbog svoje povećane topljivosti u vodi.

Bez obzira što je samo *S*(+)-ibuprofen aktivni oblik ibuprofena, ibuprofen se najviše prodaje kao racemat zbog činjenice da ljudsko tijelo prevodi neaktivni *R*(-)-ibuprofen u aktivni *S* oblik, ali i zbog toga što je dobivanje racemične smjese ibuprofena puno lakše i jeftinije od enantioselektivne sinteze. Zbog toga postupci enantioselektivne sinteze nemaju komercijalni značaj.

Od prvog postupka za sintezu ibuprofena kojeg je patentirala Boots kompanija, pa do danas, poznato je puno postupaka dobivanja, od kojih većina ima samo znanstveni značaj. Postupci koji su našli primjenu u proizvodnji su Bootsova sinteza ibuprofena te Hoechst – Celaneseova sinteza. Bootsova sinteza sastoji se od šest sintetskih koraka te daje iskorištenje od 40 %, dok se Hoechst – Celaneseov postupak dobivanja ibuprofena sastoji od samo tri koraka i daje iskorištenje reakcije od 77 %, točnije 99 % ako se uzme u obzir činjenica da se octena kiselina nastala u prvom koraku sinteze izdvaja i ponovno koristi u proizvodnji. Zbog toga je postupak Hoechst – Celanese ekonomičniji i zeleniji način dobivanja ibuprofena.

Ibuprofen djeluje kao neselektivni inhibitor enzima ciklooksigenaze (COX), koja je katalizator formiranja prostaglandina, a prostaglandin izaziva upalnu reakciju u organizmu.

Nakon oralne primjene, ibuprofen se vrlo brzo apsorbira, a najveću koncentraciju postiže nakon jednog sata. Najveći dio ibuprofena u krvi vezan je na bjelančevine plazme. Do razgradnje ibuprofena dolazi u jetri, a izlučivanje iz organizma događa se preko bubrega i mokraće.

Od svih NSAID lijekova, ibuprofen ima najblaže i najrjeđe nuspojave. Zajedno s činjenicom da ima brzo i jako analgetičko, antipiretičko i protuupalno djelovanje, ibuprofen je najčešće korišten lijek za tretiranje bolova, simptoma groznice te upale.

§ 11. Literaturna vrela

- [1] <http://hr.wikipedia.org/wiki/Ibuprofen> (12.03.2015.)
- [2] A. Ahmadi, M. Danialia, S. Kazemia, S. Azamia, N. Alizadea, *J. Appl. Chem. Res.* **8**, 3 (2014) 91 – 95.
- [3] D. Mijin, M. Stanković, S. Petrović, *Hem. Ind.* **57** (2003) 199 – 214.
- [4] <http://orgspectroscopyint.blogspot.com/2014/04/ibuprofen-spectroscopy.html> (18.03.2015.)
- [5] http://aerodrive.ccchwc.edu.hk/~lck/1011_7s/10117sgp04ppt.pdf (20.03.2015.)
- [6] W. A. Nugent, R. J. McKinney, *J. Org. Chem.*, **50** (1985) 5370–5372.
- [7] S. H. Pine, *Organska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1994., p. 654 – 656.
- [8] http://en.wikipedia.org/wiki/Darzens_reaction (25.03.2015.)
- [9] <http://en.wikipedia.org/wiki/Oxime> (26.03.2015.)
- [10] M. Jukić, S. Đaković, Ž. Filipović-Kovačević, J. Vorkapić-Furač, *Kem. Ind.* **53** (2004) 217 – 224.
- [11] http://en.wikipedia.org/wiki/Raney_nickel (28.03.2015.)
- [12] http://en.wikipedia.org/wiki/Walter_Reppe (29.03.2015.)
- [13] R. A. Kjonaas, P. E. Williams, D. A. Counce, L. R. Crawley, *J. Chem. Educ.*, **88** (2011) 825 – 828.
- [14] L. G. Wade, *Organic Chemistry*, 7th ed., Pearson Prentice Hall, 2010., p. 169 – 184.
- [15] A. R. Fassihi, *Inter. J. Pharm.* **92** (1993) 1 – 14.
- [16] P. Molnar, E. Szekely, B. Simandi, S. Keszei, J. Lovasz, E. Fogassy, *J. of Supercritical Fluids* **37** (2006) 384 – 389.
- [17] B. Kasprzyk-Hordern, *Chem. Soc. Rev.* **39** (2010) 4466 – 4503.
- [18] <http://en.wikipedia.org/wiki/Ibuprofen> (17.03.2015.)
- [19] <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-02-62.pdf> (05.05.2015.)
- [20] http://en.wikipedia.org/wiki/Ibuprofen#Ibuprofen_lysine (01.04.2015.)
- [21] <http://www.plivamed.net/vijesti/clanak/9962/Ibuprofen-lizin.html> (02.04.2015.)