

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 247882 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **441467**

(22) Data zgłoszenia: **2022.06.13**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.12.18 BUP 51/2023**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2025.09.15 WUP 37/2025**

(51) MKP:

C12P 41/00 (2006.01)

C12P 7/40 (2006.01)

C12P 7/62 (2022.01)

C07C 57/30 (2006.01)

C12R 1/69 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA ŚLĄSKA, Gliwice, PL

(72) Twórca(-y) wynalazku:

ANNA WOLNY, Chorzów, PL

ANNA CHROBOK, Zbrosławice, PL

AGNIESZKA SIEWNIAK, Katowice, PL

PIOTR LATOS, Gliwice, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Katarzyna Borkowy, Gliwice, PL

(54) Tytuł:

Sposób otrzymywania (S)-(+)-ibuprofenu

PL 247882 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania (S)-(+)-ibuprofenu mający zastosowanie w medycynie. Ibuprofen należy to niesteroidowych leków o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym. Centrum stereogeniczne w cząsteczce ibuprofenu sprawia, że występuje on w postaci (S)-(+)-ibuprofenu oraz (R)-(-)-ibuprofenu. Aktywną formą o działaniu leczniczym jest (S)-(+)-ibuprofen, natomiast (R)-(-)-ibuprofen może powodować zaburzenia układu pokarmowego i układu krążenia oraz różnego typu bóle (A. M. Evans, Clin. Rheumatol. 2001, 20, 9–14). Ibuprofen jako lek jest stosowany w postaci racematu. Skutki uboczne zażywania (R)-(-)-ibuprofenu i wysoka aktywność lecznicza (S)-(+)-ibuprofenu sprawiają, że izolacja (S)-(+)-ibuprofenu z mieszaniny racemicznej, ma istotne znaczenie.

Dotychczas zostały opracowane metody izolowania (S)-(+)-ibuprofenu z mieszaniny racemicznej w postaci: wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), krystalizacji diastereoizomerów oraz rozdziału kinetycznego poprzez reakcję estryfikacji i hydrolizy. Metoda HPLC polega na rozdzielaniu enancjomerów na chiralnej fazie stacjonarnej opartej na celulozie, amylozie, cyklodekstrynach lub aminokwasach. Niedogodnością powyższej metody jest kosztowne chiralne wypełnienie kolumn chromatograficznych, które sprawiają, że metoda nie jest stosowana na dużą skalę. Metoda krystalizacji diastereoizomerów wymaga użycia drogich chiralnych substancji, które umożliwią przekształcenie jednego z izomerów, w bardziej lub mniej rozpuszczalny w wodzie związek (C. Jose, M. V. Toledo, L. E. Briand, Crit. Rev. Biotechnol. 2016, 36, 891–903).

Rozdział racematu ibuprofenu poprzez reakcję estryfikacji w obecności enzymatycznego katalizatora ma wysoki potencjał przemysłowy. Metoda polega na wykorzystaniu różnic szybkości reakcji estryfikacji (S)-(+)-ibuprofenu i (R)-(-)-ibuprofenu wobec enzymu z otrzymaniem estru tylko jednego z enancjomerów. Następnie pozostały enancjomer ibuprofenu i ester mogą zostać rozdzielone przez destylację. W enzymatycznej estryfikacji racematu ibuprofenu stosowano lipazy z *Candida rugosa*, *Rhizomucor miehei*, które katalizowały estryfikację (S)-(+)-ibuprofenu oraz lipazę B z *Candida antarctica*, która konwertowała (R)-(-)-ibuprofen. W opisywanym procesie stosowano także inne enzymy w postaci lipazy z *Candida sp*, *Aspergillus niger*, jednakże uzyskiwane wyniki (konwersja i enancjoselektywność) procesu były niskie (C. Jose, M. V. Toledo, L. E. Briand, Crit. Rev. Biotechnol. 2016, 36, 891–903). Uzyskanie równocześnie wysokiej konwersji (maksimum 50%) oraz enancjoselektywności (powyżej 90%) jest bardzo trudne zarówno dla zastosowania enzymów w postaci natywnej jak i immobilizowanej. Najlepsze wyniki uzyskane w enzymatycznym rozdziale kinetycznym przedstawiają się następująco. Zastosowanie mikrokryształów pokrytych białkiem z lipazy z *Candida rugosa* pozwoliło na osiągnięcie konwersji 49,83%, enancjoselektywność 97,3% po 8 h. Reakcja była prowadzona w izooktanie z zastosowaniem jako alkoholu izooktanolu (S. Huang, X. Li, L. Xu, C. Ke, R. Zhang, Y. Yan, Appl. Biochem. Biotechnol. 2015, 177, 36–47). Przeprowadzenie procesu w cykloheksanie z użyciem 1-propanolu w obecności lipazy z *Candida rugosa* pozwoliło na uzyskanie 44,2% konwersji i 68,3% enancjoselektywności po 144 h (T. Siódmiak, J. K. Rumiński, M. P. Marszał, Curr. Org. Chem. 2012, 16, 972–977).

Dotychczas znana metoda rozdziału racematu ibuprofenu przez rozdział kinetyczny polega na immobilizacji lipazy z *Rhizomucor miehei* na zmodyfikowanej krzemionce. Reakcję prowadzi się w bezwodnym izooktanie w temperaturze 0°C w czasie 24 h. Uzyskano wysoką enancjoselektywność 92%, jednakże konwersja była niska 23,7% (M. Mohammadi, S. Gandomkar, Z. Habibi, M. Yousefi, RSC Adv. 2016, 6, 52838–52849).

Z literatury niepatentowej E. Miyako, T. Maruyama, N. Kamtya, M. Goto, Chem. Commun., 2003, 2926–2927 znane są próby zastosowania lipazy z *Aspergillus Oryzae* (Novo) wśród innych enzymów w enancjoselektywnym transporcie (S)-(+)-ibuprofenu przy wykorzystaniu membrany modyfikowanej cieczą jonową. Jednakże zastosowanie tej lipazy w opisanym układzie skutkowało bardzo niskimi wynikami konwersji i enancjoselektywności.

Zagadnieniem technicznym wymagającym rozwiązania jest opracowanie nowej wysoko enancjoselektywnej metody otrzymywania (S)-(+)-ibuprofenu.

Sposób otrzymywania (S)-(+)-ibuprofenu polega na tym, że reakcję estryfikacji, prowadzi się w obecności racematu ibuprofenu w ilości 1 mmol, do którego wprowadza się 0,5 mmol do 5 mmol alkoholu, następnie otrzymaną mieszaninę rozpuszcza się 0,5 ml do 5 ml w rozpuszczalnikach organicznych lub cieczach jonowych, po czym dodaje od 0,3 ml do 5 ml biokatalizatora w postaci lipazy z *Aspergillus Oryzae*, korzystnie 1,5 ml lipazy na 1 mmol ibuprofenu, reakcję prowadzi się w wytrząsarce

w zakresie temperatur od 15°C do 40°C, w czasie 8 godzin do 96; godzin, korzystnie 48 godzin, rozdziela przez destylację i poddaje hydrolizie.

Korzystnie w sposobie otrzymywania (S)-(+)-ibuprofenu według wynalazku jako alkohole stosuje się metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-heksanol, 2-etylo-1-heksanol.

Korzystnie w sposobie otrzymywania (S)-(+)-ibuprofenu według wynalazku jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się izooktan, cykloheksan, heksan, heptan, toluen, węgiel propylenu, acetonitryl, dichlorometan.

Korzystnie w sposobie otrzymywania (S)-(+)-ibuprofenu według wynalazku jako cieczy jonowe stosuje się bis(trifluorometano)sulfoimidek 1-butylo-3-metyloimidazoliowy, bis(trifluorometano)sulfoimidek 1-etylo-3-metyloimidazoliowy, etylosiarczan 1-etylo-3-metyloimidazoliowy oraz etylosiarczan 1-butylo-3-metyloimidazoliowy.

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest w przykładach wykonania.

Przykład 1

Metoda otrzymywania estru propylowego ibuprofenu: Do kolby okrągłodennej o pojemności 10 ml wprowadza się ibuprofen (1 mmol), 1-propanol (2 mmol), izooktan 2 mL oraz 1,5 mL lipazy z *Aspergillus Oryzae*. Zawartość kolby wytrząsa się w wytrząsarce w temperaturze 20°C przez 48 h. Konwersja 45,2%, enancjoselektywność 99,9%.

Przykład 2

Metoda otrzymywania estru propylowego ibuprofenu: Do kolby okrągłodennej o pojemności 10 ml wprowadza się ibuprofen (1 mmol), 1-propanol (1,9 mmol), heksan 1,5 mL oraz 2 mL lipazy z *Aspergillus Oryzae*. Zawartość kolby wytrząsa się w wytrząsarce w temperaturze 24°C przez 44 h. Konwersja 43,7%, enancjoselektywność 96%.

Przykład 3

Metoda otrzymywania estru propylowego ibuprofenu: Do kolby okrągłodennej o pojemności 10 ml wprowadza się ibuprofen (1 mmol), 1-propanol (2,1 mmol), cykloheksan 2,2 mL oraz 1,9 mL lipazy z *Aspergillus Oryzae*. Zawartość kolby wytrząsa się w wytrząsarce w temperaturze 21°C przez 52 h. Konwersja 40,2%, enancjoselektywność 99%.

Przykład 4

Metoda otrzymywania estru propylowego ibuprofenu: Do kolby okrągłodennej o pojemności 10 ml wprowadza się ibuprofen (1 mmol), 1-propanol (2,6 mmol), bis(trifluorometano)sulfoimidek 1-butylo-3-metyloimidazoliowy 2,3 mL oraz 2,1 mL lipazy z *Aspergillus Oryzae*. Zawartość kolby wytrząsa się w wytrząsarce w temperaturze 30°C przez 56 h. Konwersja 36,9%, enancjoselektywność 90,4%.

Przykład 5

Metoda otrzymywania estru 2-etylo-1-heksylowego ibuprofenu; Do kolby okrągłodennej o pojemności 10 ml wprowadza się ibuprofen (1 mmol), 2-etylo-1-heksanol (2,7 mmol), izooktan 3 mL oraz 3,5 mL lipazy z *Aspergillus Oryzae*. Zawartość kolby wytrząsa się w wytrząsarce w temperaturze 23°C przez 47 h. Konwersja 41,6%, enancjoselektywność 99%.

Przykład 6

Metoda otrzymywania estru heksylowego ibuprofenu: Do kolby okrągłodennej o pojemności 10 ml wprowadza się ibuprofen (1 mmol), 1-heksanol (2,8 mmol), izooktan 3,2 mL oraz 3,3 mL lipazy z *Aspergillus Oryzae*. Zawartość kolby wytrząsa się w wytrząsarce w temperaturze 21°C przez 45 h, Konwersja 42,4%, enancjoselektywność 98%.

Przykład 7

Metoda otrzymywania estru butylowego ibuprofenu: Do kolby okrągłodennej o pojemności 10 ml wprowadza się ibuprofen (1 mmol), 1-butanol (4 mmol), izooktan 2,8 mL oraz 4 mL lipazy z *Aspergillus Oryzae*. Zawartość kolby wytrząsa się w wytrząsarce w temperaturze 22°C przez 54 h. Konwersja 43,7%, enancjoselektywność 96%.

Przykład 8

Metoda otrzymywania estru etylowego ibuprofenu: Do kolby okrągłodennej o pojemności 10 ml wprowadza się ibuprofen (1 mmol), etanol (3 mmol), cykloheksan 2,5 mL oraz 3 mL lipazy z *Aspergillus Oryzae*. Zawartość kolby wytrząsa się w wytrząsarce w temperaturze 25°C przez 40 h. Konwersja 34,86%, enancjoselektywność 93,71%.

Przykład 9

Metoda otrzymywania estru metylowego ibuprofenu: Do kolby okrągłodennej o pojemności 10 ml wprowadza się ibuprofen (1 mmol), metanol (2,5 mmol), izooktan 3,5 mL oraz 2,5 mL lipazy z *Aspergillus Oryzae*. Zawartość kolby wytrząsa się w wytrząsarce w temperaturze 18°C przez 46 h. Konwersja 28,68%, enancjoselektywność 88,1%.

Zaletą rozwiązania według wynalazku są nowe możliwości syntezy (S)-(+)-ibuprofenu, co pozwala na uzyskanie równocześnie wysokich wartości konwersji i enancjoselektywności w stosunkowo krótkim czasie. Użycie komercyjnie dostępnej lipazy z *Aspergillus Oryzae* w postaci natywnej dodatkowo eliminuje dodatkowy proces immobilizacji enzymu oraz umożliwia potencjalne wdrożenie przemysłowe na większą skalę. Zastosowanie metody rozdzielenia kinetycznego racematu ibuprofenu do otrzymania (S)-(+)-ibuprofenu eliminuje konieczność stosowania drogich reagentów i wysoce specjalistycznych sprzętów.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania (S)-(+)-ibuprofenu **znamienny tym**, że reakcję estryfikacji, prowadzi się w obecności racematu ibuprofenu w ilości 1 mmol, do którego wprowadza się 0,5 mmol do 5 mmol alkoholu, następnie otrzymaną mieszaninę rozpuszcza się 0,5 ml do 5 ml w rozpuszczalnikach organicznych lub cieczach jonowych, po czym dodaje od 0,3 ml do 5 ml biokatalizatora w postaci lipazy z *Aspergillus Oryzae*, korzystnie 1,5 ml lipazy na 1 mmol ibuprofenu, reakcję prowadzi się w wytrząsarce w zakresie temperatur od 15°C do 40°C, w czasie 8 h do 96 h korzystnie 48 godzin, rozdziela przez destylację i poddaje hydrolizie.
2. Sposób otrzymywania (S)-(+)-ibuprofenu według zastrz. 1 **znamienny tym**, że jako alkohole stosuje się metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-heksanol, 2-etylo-1-heksanol.
3. Sposób otrzymywania (S)-(+)-ibuprofenu według zastrz. 1 **znamienny tym**, że jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się izooktan, cykloheksan, heksan, heptan, toluen, węgiel propylenowy, acetonitryl, dichlorometan.
4. Sposób otrzymywania (S)-(+)-ibuprofenu według zastrz. 1 **znamienny tym**, że jako ciecze jonowe stosuje się bis(trifluorometano)sulfonylimidek 1-butylo-3-metyloimidazoliowy, bis(trifluorometano)sulfonylimidek 1-etylo-3-metyloimidazoliowy, etylosiarczan 1-etylo-3-metyloimidazoliowy oraz etylosiarczan 1-butylo-3-metyloimidazoliowy.