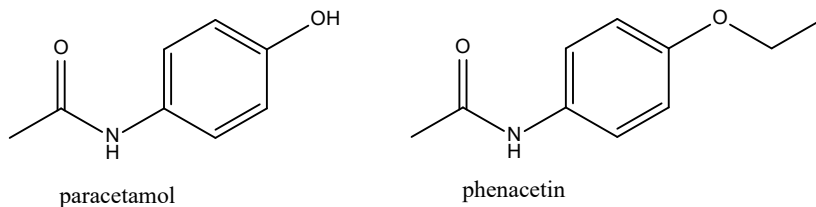


Paracetamol, en ulv i fåreklæder?

Poul Erik Hansen og David Møbjerg Kristensen, Institut for naturvidenskab og miljø, Roskilde Universitet

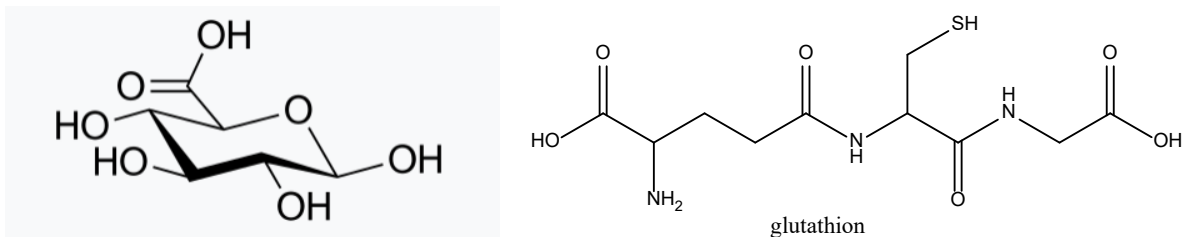
Der findes i dag tre slags populære mediciner mod lette smerter og feber: acetylsalicylsyre (aspirin)ⁱ, ibuprofenⁱⁱ og paracetamol. Paracetamol er det klart mest brugte blandt danskere og er kemisk betegnet *N*-acetyl-*p*-aminophenol (APAP). Det kaldes også acetaminophen og er solgt under navnet tylenol i mange engelsktalende lande (Fig.1). Paracetamol sælges i meget store mængder, da det anses for at være skånsomt mod maven. I 2022 blev der solgt 1 milliard tabletter i Danmark i form af Panodil®, Pamol®, Pinex®, hvilket svarer til ca. 500 tons. Fascinerende nok da er det stadigvæk uklart, hvordan paracetamol virker mod smerte og feber. Nogle data viser, at det rammer prostaglandinsyntese ligesom acetylsalicylsyre og ibuprofen, mens andre studier viser, at det virker igennem cannabinoidsignalvejene. Oprindeligt blev paracetamol identificeret som en metabolit af phenacetin, som ligeledes blev brugt som medicin mod smerte (Fig. 1). Da phenacetin blev udfaset, fordi det kunne føre til cancer, opdagede forskere, at det egentlig virksomme stof ikke var phenacetin, men dets metabolit, paracetamol.



Figur 1.

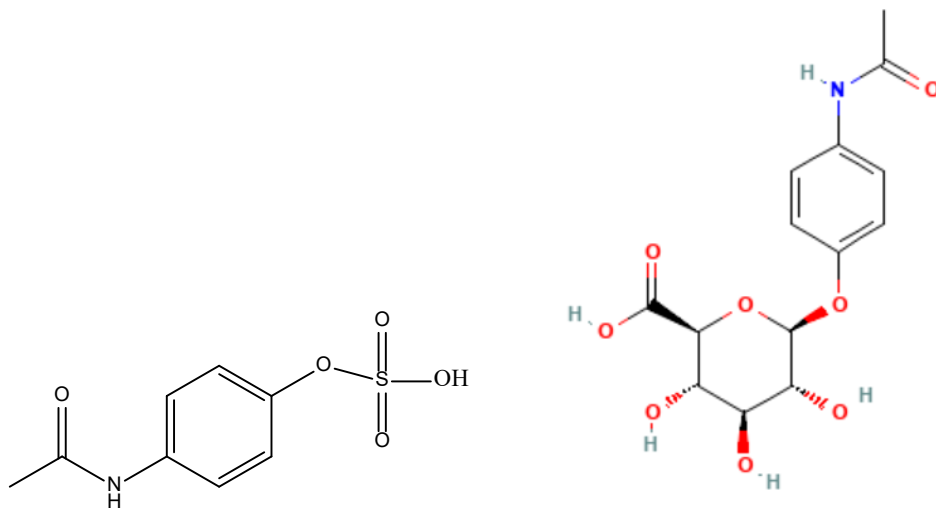
Hvordan udskilles paracetamol fra kroppen

Et medikaments effektivitet er bl.a. afhængig af hvor længe det forbliver i organismen, men også om nogle af omdannelsesprodukterne er aktive. Organismen benytter sig af tre forskellige stoffertil at (Figur 2) udskille medikamenter: Glukuronsyre (glukuronidering), sulfat (sulfatering, en enzymkatalyseret reaktion) og glutathion.



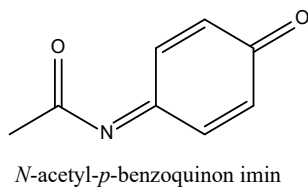
Figur 2. Glucuronsyre på lukket form. Glutathion består af de tre aminosyrer, glycine, cysteine og glutaminsyre (se Figur 10).

Paracetamol reagerer med sulfat og glukuronsyre (se Figur 3) og det sker i leveren. For reaktionsskemaer se Fig. 11 og 12. Derved fås mere vandopløselige stoffer, der kan udskilles gennem nyrerne. Paracetamol udskilles relativt hurtigt med en halveringstid på 1.5-2.5 timer.



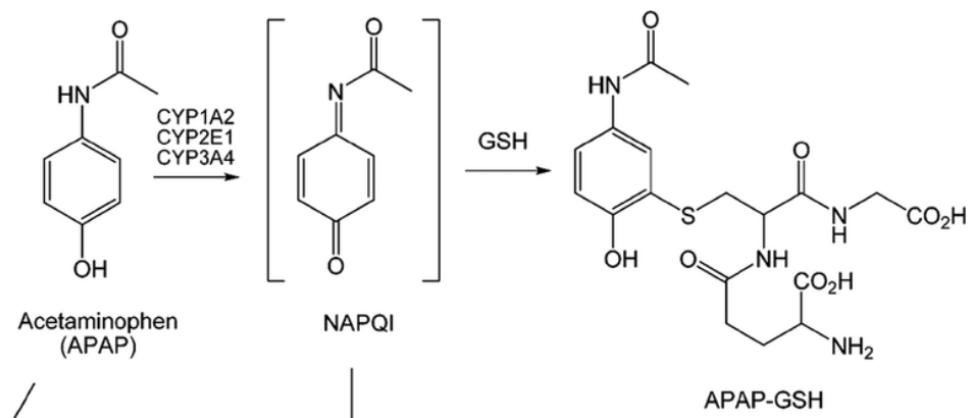
Figur 3. Paracetamol efter reaktion med sulfat eller glukuronsyre

Foruden reaktion med sulfat og glukuronsyre, kan der også ske en oxidation af paracetamol (denne er jo en phenol). Ved lave koncentrationer sker reaktionen med glutathion, som er beskrevet i Figur 5, hvor det er aminosyren cystein, der reagerer. Paracetamol bliver farlig ved højere koncentrationer, da det fører til fri *N*-acetyl-*p*-benzoquinon imin (NAPQI) (Figur 4).



Figur 4.

Oxidation af paracetamol er beskrevet i Figur 5. *N*-acetyl-*p*-benzoquinon imin er meget reaktivt. Det kan reagere med OH grupper, SH eller SCH₃ grupper og NH-grupper. Disse findes bl.a. i sidekæderne af aminosyrerne cystein, methionin, tyrosin og tryptophan (se aminosyrer Figur 10). *N*-acetyl-*p*-benzoquinon kan således reagere med enzymer, proteiner (begge er jo sammensat af aminosyrer) og DNA.



Figur 5. Dannelse af NAPQI og reaktion med glutathion (GSH). CYP1A2 osv. er enzymer.

Hvorfor kan indtagelse af paracetamol være farligt

Det har længe været kendt, at hvis man spiser en overdosis af paracetamol kan man ødelægge leveren. Det hænger sammen med at organismen løber tør for glutathion til at afgifte NAPQI (se Figur 5). Derfor opstår der større mængder af NAPQI, som kan nedbryde leveren og mere sjældent nyrerne.

De seneste 15 år har der yderligere vist sig, at paracetamol kan være problematisk at spise for gravide kvinder. Flere studier i både mennesker og dyr viser f.eks., at paracetamol kan blokere dannelse af det mandlige kønshormon testosteron og derved forstyrre udviklingen. F.eks. er der øget risiko for deformiteter af testiklerne. Andre studier i dyremodeller af indtag under graviditet viser, at paracetamol stopper celledelinger i de udviklende ovarier, hvilket resulterer i færre æg i voksenlivet og derved nedsat fertilitet. I USA er en række retssager nu startet mod industrien, da flere og flere studier også viser sammenhænge mellem indtag under graviditet og ADHD, autisme og formindsket IQ hos kvindernes børn. ⁱⁱⁱ

For mennesker med forhøjet blodtryk kan det være problematisk at indtage større mængder paracetamol. ^{iv}

En tredje artikel har for nyligt vist at når man spiser paracetamol bliver man mere tilbøjelig til at deltage i risikofyldte aktiviteter. ^v

Paracetamol i naturen.

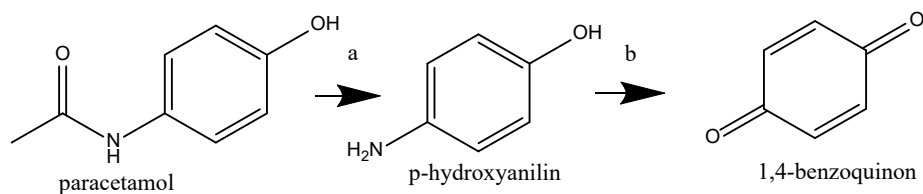
Studier har vist, at alle danskere, svenskere og tyskere er eksponeret til paracetamol enten fra miljøet eller som medikament. At alle har det i kroppen kan hænge sammen med, at 500 tons paracetamol, som vi spiser i Danmark, ender for en del i toilettet. Det bliver desværre ikke fjernet helt i rensesanlægget. Sammen med mange andre medikamenter ender paracetamol således i vores vandmiljø.

En række målinger er lavet og disse kan findes i et minireview. ^{vi} De tal der gives her dækker yderpunkterne i de fundne værdier: overfladevand 0,007 µg/l; ubehandlet spildevand 0,26-246 µg/l; behandlet spildevand 0-6 µg/l og rensset drikkevand på ppb niveau.

Ved chlorinering af overflade drikkevand opstår der 11 nye chlorholdige produkter afledt af paracetamol foruden NAPQI (Figur 4) og 1,4-benzoquinon (Figur 6). ^{vii}

Nedbrydning af paracetamol i naturen

Det første trin er en hydrolyse af amidgruppen, hvorved fås *p*-hydroxyanilin. Denne kan nu oxideres til en oxidativ deaminering til 1,4-benzoquinon (Fig. 6) samt større koblingsprodukter.



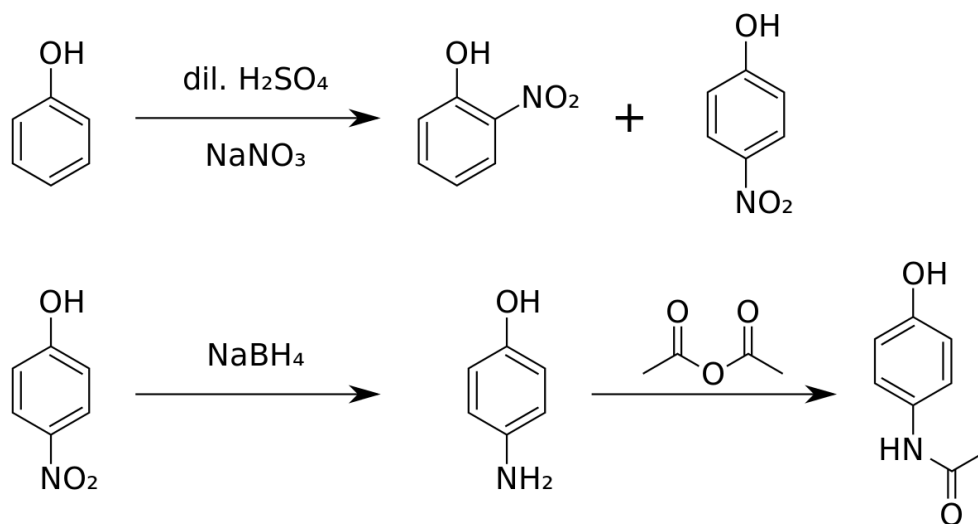
Figur 6. a er en hydrolyse. b er en oxidativ deaminering lavet af et enzym (deaminase).

Syntese.

Paracetamol kan syntetiseres på mange forskellige måder afhængig af hvad udgangsmateriale man har adgang til. Et eksempel er vist i Fig. 7.

Det første trin er en nitring. Nitrogruppen vil gå ind enten i ortho- eller para-stilling. Man er så nødt til at rense produktet op, så man kun har para-isomeren. Den kan nu reduceres med natriumborhydrid til *p*-hydroxyanilin. Denne kan så reagere med f.eks. eddikesyreanhydrid (se Figur 12).

Når man laver syntesen i laboratoriet, da vil man typisk købe *p*-hydroxyanilin og reagere det med eddikesyreanhydrid.



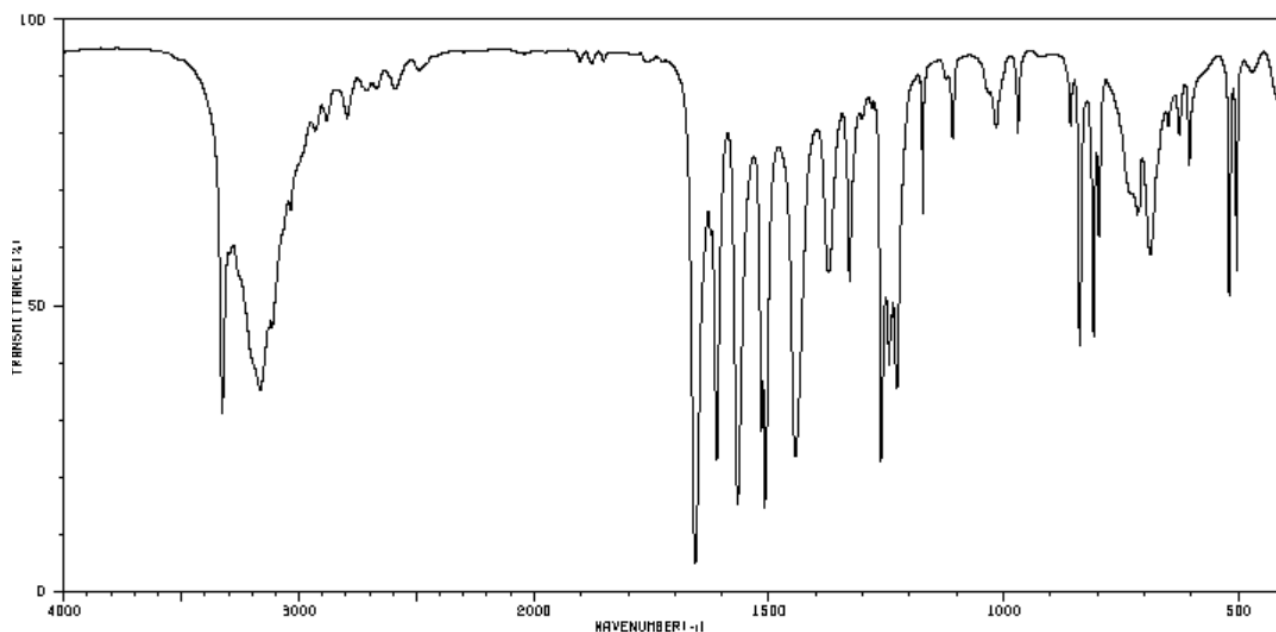
Figur 7. Skema for syntese af paracetamol. Dil betyder dilute (fortyndet).

Identifikation af synteseprodukt

Paracetamol (N-(4-hydroxyphenyl)acetamid N-(4-hydroxyphenyl)ethanamid)

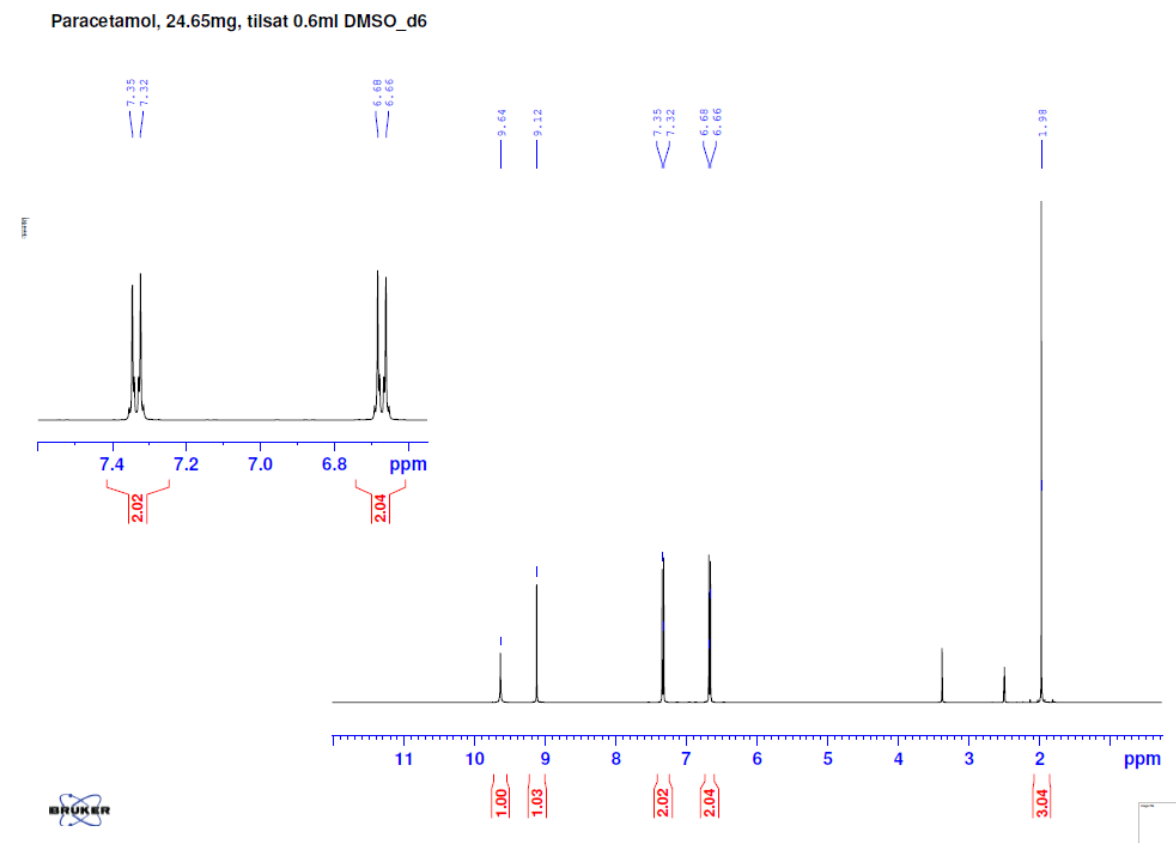
Den første indikator for et rent produkt er smeltepunktet. Det skulle gerne være 169 °C.

Andre indikatorer er det infrarøde (IR) spektrum.



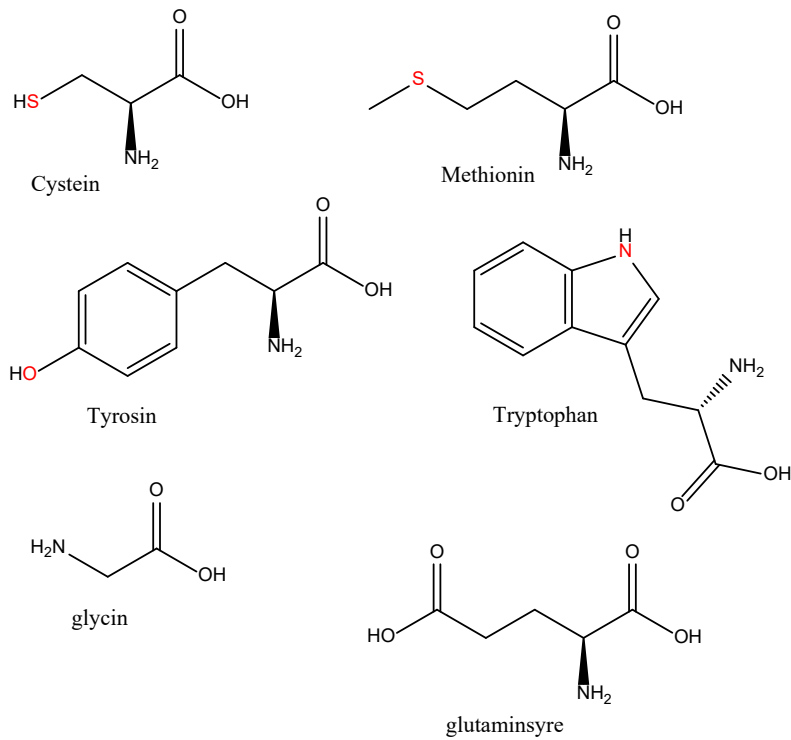
Figur 8. IR spektrum af paracetamol i KBr tablet.

I spektret skal man finde karakteristiske bånd for OH strækkesving, NH og CO strækkesvingninger. Disse ses ved 3165, 3326 og 1657 cm^{-1} .



Figur 9. ^1H NMR spektrum af paracetamol i dimethylsulfoxid-d₆ som solvent. Spektret er optaget ved 400 MHz. Øverst i venstre hjørne er en udspredding af signalerne fra de aromatiske protoner. Ud over signaler fra paracetamol ses også et signal fra H_2O ($\delta=3.32$ ppm) og fra dimethylsulfoxid ($\delta=2.5$ ppm). Dimethylsulfoxid $(\text{CH}_3)_2\text{S}=\text{O}$.

Aminosyrer



Figur 10. Relevante aminosyrer

Reaktioner

Ester dannelse

At danne en ester ud fra en syre eller et syreanhydrid og en alkohol eller en phenol.

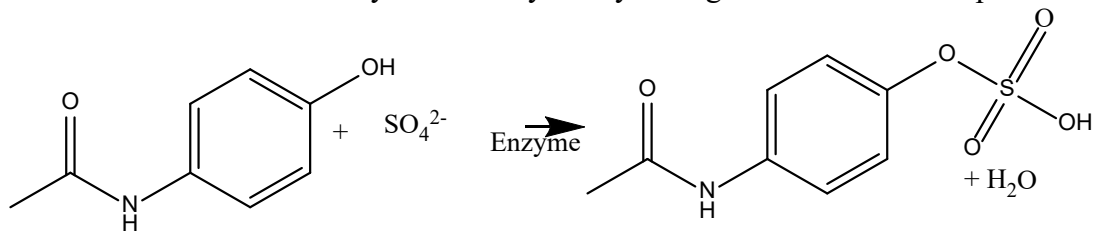
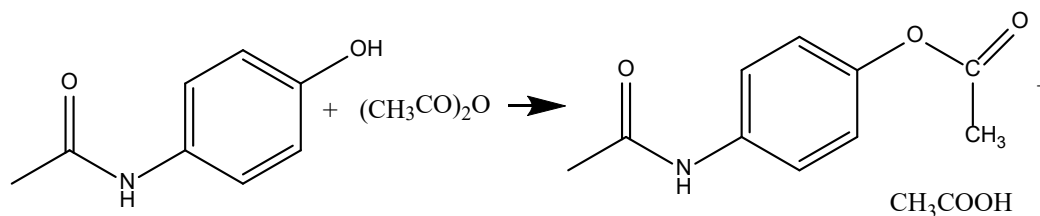
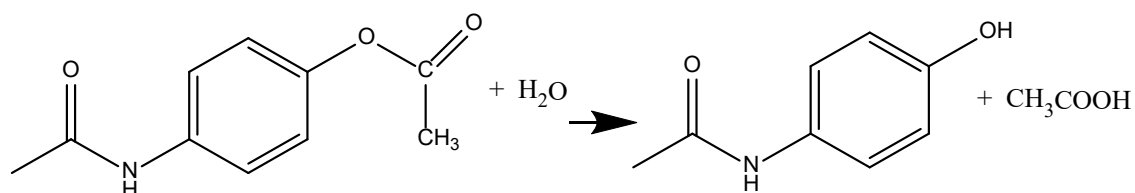


Figure 11. Reaktion mellem paracetamol og sulfat. Reaktionen er katalyseret af et enzym. I biologi kaldes reaktionen sulfatering



Figur 12. Reaktion mellem paracetamol og eddikesyreanhydrid. Dette er en ester dannelse og går under betegnelsen acetylering, da der tilføjes en CH₃C=O gruppe, en acetyl gruppe.



Figur 13. Hydrolyse af paracetamol

Spørgsmål

1. Glutathion (GSH) er et tripeptid, der består af tre aminosyrer. Men det er lidt usædvanligt. Hvorfor?
2. I figur 7. Hvorfor får man ikke en ester dannelse ved OH gruppen? Dette er ikke noget simpelt spørgsmål.
3. Afstem reaktionsskemaet i Figur 5!
4. Hvis man har spist store mængder af paracetamol kan en modgift være *N*-acetylcystein. Hvordan virker det?
5. I NMR spektret kan man se signaler, der er dubletter. Hvorfor?
6. Hvilket enzym er aktivt ved sulfatering?

Vi vil gerne takke Maibrith Brinkmann Nørrevang og Keld Nielsen for konstruktive indspark

ⁱ P. E. Hansen, J. Josephsen, N.E. Foldberg. *Smertekemi: Noget om Acetylsalicylsyre*. Roskilde Universitet. Skrift / Roskilde universitetscenter, Institut for biologi og kemi Nr. 5 (1987). Kan downloades gratis fra:

https://rucforsk.ruc.dk/ws/portalfiles/portal/56878266/Smerte_kem1.pdf

ⁱⁱ P.E. Hansen Ibuprofen: alias:brufen, ibular, ibumethin, ipren, nurofen. Skrift / Roskilde universitetscenter, Institut for biologi og kemi, 18, 1-11(1991). kan downloades gratis:

<https://rucforsk.ruc.dk/ws/portalfiles/portal/48503678/Ibuprofen.pdf>

ⁱⁱⁱ Ann Z. Bauer, Shanna H. Swan, David Kriebel, Zeyan Liew, Hugh S. Taylor, Carl- Gustaf Bornehag, Anderson M. Andrade, Jørn Olsen, Rigmor H. Jensen, Rod T. Mitchell, Niels E. Skakkebaek, Bernard Jégou and David M. Kristensen. Paracetamol use during pregnancy — a call for precautionary action. *Nature Reviews Endocrinology* 17, 757–766 (2021).

^{iv} Triallain M. MacIntyre, PhD; Emma J. Turtle, MD; Tariq E. Farrah, MBChB; Catriona Graham, MSc; James W. Dear, PhD; David J. Webb, DSc; Regular Acetaminophen Use and Blood Pressure in People With Hypertension: The PATH-BP. For the PATH-BP (Paracetamol in Hypertension–Blood Pressure) Investigators. *Circulation*. 145, 416–423 (2022).

^v Alexis Keaveney, Ellen Peters, Baldwin Way. Effects of acetaminophen on risk taking. *Soc. Cogn. Affect. Neurosc.* 15, 725-732 (2020).

^{vi} Sijin Wu, Lili Zhang, Jianmeng Chen. Paracetamol in the environment and its degradation by microorganisms. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 96, 875–884 (2012).

^{vii} M. Bedner, W.A. Maccrehan. Transformation of acetaminophen by chlorination produces the toxicants 1,4-benzoquinone and *N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine. *Environ. Sci. Technol.* 40, 516–522 (2006).