

Review

Review Artikel: Sintesis dan Isomerisasi Senyawa Kimia pada Obat

Alhara Yuwanda^{1*}

^{1*} Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Global Jakarta, Indonesia

*Correspondence e-mail: alhara@jgu.ac.id

Abstract

Isomerism in drug compounds is one of the parameters that affect clinical pharmacology and pharmacotherapy. It is necessary to carry out a literature review for several chiral drugs involving the pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of different isomeric compounds and their use in certain disease conditions. Today, knowledge of isomerism has helped us to introduce safer and more effective drug alternatives to both new and existing drugs. Many drugs have been modified, such as in chiral forms such as switching from a racemic mixture to one of its isomers. Resolution relates to the separation of racemic compounds which demonstrates the reliability of obtaining the desired enantiomeric properties. In this article, we have attempted to review the basic concepts of stereochemistry and chirality and their significance in pharmacotherapy.

Keywords: Isomers, Medicine, Synthesis, Racemate, Stereochemistry.

Abstrak

Isomerisme pada senyawa obat merupakan salah satu parameter yang mempengaruhi farmakologi klinis dan farmakoterapi. Diperlukan tinjauan literatur dilakukan untuk beberapa obat kiral yang melibatkan parameter farmakokinetik dan farmakodinamik dari perbedaan senyawa isomer serta penggunaannya dalam kondisi penyakit tertentu. Saat ini, pengetahuan tentang isomerisme telah membantu kita dalam memperkenalkan alternatif obat yang lebih aman dan lebih efektif baik untuk obat-obatan baru maupun yang sudah ada. Banyak obat yang sudah dilakukan modifikasi, seperti dalam bentuk kiral seperti beralih dari campuran rasematik menjadi salah satu isomernya. Resolusi berkaitan dengan pemisahan senyawa rasematik yang menunjukkan keandalan untuk memperoleh sifat-sifat enantiomer yang diinginkan. Dalam artikel ini, kami telah mencoba untuk mengulas konsep dasar dari stereokimia dan kiralitas serta signifikansinya dalam farmakoterapi.

Kata Kunci: Isomer, Obat, Sintesis, Rasemat, Stereokimia.

Received: 15 August 2023, Revised: 2 October 2023, Accepted: 6 October 2023, Published: 11 November 2023

Citation: A. Yuwanda, "Review Artikel : Sintesis dan Isomerisasi Senyawa Kimia pada Obat," vol. 1, no. 1, pp. 23–33, 2023. <https://doi.org/10.70608/p8yxr427>



© 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY SA) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

1. PENDAHULUAN

Isomer merupakan salah satu topik penelitian utama dalam bidang kimia dan material yang memainkan peran krusial dalam berbagai bidang ilmu, termasuk farmasi dan material. Isomer-isomer ini memiliki sifat farmakologis dan makroskopis yang dapat sangat berbeda, terutama ketika

diterapkan teknologi material khususnya sintesis obat. Keberagaman isomer juga telah menarik banyak perhatian dalam penelitian optoelektronika organik dalam beberapa tahun terakhir.

Namun, dalam proses sintesis senyawa obat, seringkali terdapat potensi untuk pembentukan isomer-isomer yang berbeda. Isomer adalah senyawa dengan struktur molekuler yang sama, tetapi dengan susunan atom yang berbeda.

Perbedaan ini dapat berdampak signifikan pada aktivitas farmakologis dari senyawa yang dihasilkan. Isomer-isomer dalam senyawa obat dapat memiliki perbedaan dalam aktivitas biologis, stabilitas kimia, toksisitas, biodistribusi, dan interaksi dengan target biologis di dalam tubuh manusia.

Salah satu aspek menarik dalam penelitian isomer adalah eksplorasi isomer struktural. Ini merujuk pada isomer-isomer yang memiliki mode ikatan yang sama tetapi berbeda dalam posisi geometris atom-atom terkait dalam ruang. Meskipun memiliki gugus fungsional yang sama, isomer-isomer ini seringkali tidak memiliki sifat yang serupa. Oleh karena itu, isomer-isomer ini menjadi senyawa model yang sangat berharga untuk memahami dan meneliti hubungan antara struktur dan sifat.

Salah satu karakteristik menarik dari isomer struktural adalah stabilitasnya. Isomer-isomer ini cenderung memiliki stabilitas yang tinggi karena ikatan kimia yang mengunci struktur mereka. Ini membuat isomer-isomer ini tidak rentan terhadap isomerisasi foto kimia atau termokimia, yang sering terjadi dalam senyawa lain.

Hasil penelitian intensif pada isomer-isomer ini, khususnya dalam derivat tiopen, telah membawa pemahaman lebih mendalam tentang sifat fotofisika yang penting. Telah terbukti bahwa isomer-isomer murni dengan konfigurasi anti cenderung memiliki mobilitas muatan yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan isomer-isomer sin yang setara. Hal ini sangat relevan dalam kinerja transistor efek medan organik. Temuan ini telah dilaporkan oleh beberapa kelompok penelitian yang memfokuskan pada senyawa model seperti antaraditiofen, dikianometilen ditiofen, antrabisbenzotiofen, dan sistem lainnya.

Isomer-isomer ini seringkali ditemukan dalam senyawa organik yang mengandung karbon asimetris atau kiral. Senyawa-senyawa tersebut memiliki dua struktur isomer yang tidak dapat disusun tumpang tindih. Kedua struktur ini adalah gambar cermin satu sama lain dan oleh karena itu sering disebut sebagai enantiomorf, yang mengacu pada bentuk yang berlawanan atau cermin. Dalam hal ini, istilah isomerisme optik telah berkembang menjadi istilah enantiomerisme.

Stereoisomer adalah istilah yang merujuk pada molekul yang memiliki komposisi atom dan ikatan kimia yang identik, tetapi berbeda dalam pengaturan tiga dimensi dari atom-atom tersebut. Dalam konteks stereoisomer, enantiomer adalah salah satu dari dua jenis isomer yang terdapat, di mana keduanya adalah gambar cermin satu sama lain, mirip dengan tangan kiri dan tangan kanan seseorang. Meskipun keduanya memiliki kesamaan dalam hal konstitusi atom dan ikatan, mereka tidak dapat disusun tumpang tindih satu sama lain, sehingga keduanya merupakan entitas yang tidak identik.

Stereoisomer adalah istilah yang merujuk pada molekul yang memiliki komposisi atom dan ikatan kimia yang identik, tetapi berbeda dalam pengaturan tiga dimensi dari atom-atom tersebut. Dalam konteks stereoisomer, enantiomer adalah

salah satu dari dua jenis isomer yang terdapat, di mana keduanya adalah gambar cermin satu sama lain, mirip dengan tangan kiri dan tangan kanan seseorang. Meskipun keduanya memiliki kesamaan dalam hal konstitusi atom dan ikatan, mereka tidak dapat disusun tumpang tindih satu sama lain, sehingga keduanya merupakan entitas yang tidak identik.

Isomer-isomer ini seringkali ditemukan dalam senyawa organik yang mengandung karbon asimetris atau kiral. Senyawa-senyawa tersebut memiliki dua struktur isomer yang tidak dapat disusun tumpang tindih. Kedua struktur ini adalah gambar cermin satu sama lain dan oleh karena itu sering disebut sebagai enantiomorf, yang mengacu pada bentuk yang berlawanan atau cermin. Dalam hal ini, istilah isomerisme optik telah berkembang menjadi istilah enantiomerisme.

Dalam dunia farmasi, pengembangan senyawa obat yang efektif dan aman adalah tujuan utama dalam upaya meningkatkan perawatan kesehatan masyarakat. Sintesis senyawa obat adalah langkah awal yang krusial dalam proses pengembangan obat baru. Proses ini melibatkan reaksi kimia yang kompleks untuk menghasilkan senyawa yang memiliki aktivitas farmakologis yang diharapkan.

Dalam konteks ini, pemahaman yang mendalam tentang peran isomer dalam proses sintesis senyawa obat menjadi krusial. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi peran isomer dalam sintesis senyawa obat, memahami dampaknya pada aktivitas farmakologis, dan menyelidiki cara mempengaruhi hasil sintesis serta kualitas produk akhir. Dengan pemahaman ini, pengembang obat dapat meningkatkan efisiensi proses sintesis, meminimalkan risiko efek samping, serta memastikan bahwa obat yang dihasilkan memiliki efektivitas yang optimal.

Dengan semakin berkembangnya ilmu kimia dan farmasi, penelitian tentang pengaruh isomer dalam sintesis senyawa obat tidak hanya mendukung pengembangan obat baru yang lebih baik, tetapi juga memungkinkan pengoptimalan sintesis senyawa obat yang sudah ada. Ini berkontribusi pada perbaikan signifikan dalam perawatan kesehatan dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Oleh karena itu, penelitian ini memiliki relevansi yang tinggi dalam dunia ilmu farmasi dan kesehatan.

2. METODE PENELITIAN

Metode review melibatkan serangkaian langkah yang sistematis. Pertama dengan menentukan tujuan review, yang mungkin mencakup mengidentifikasi peran isomer dalam sintesis senyawa obat, menganalisis perbedaan aktivitas farmakologis antara isomer-isomer yang dihasilkan dalam sintesis, dan mengevaluasi dampak pemilihan isomer dalam pengembangan obat baru. Selanjutnya, identifikasi sumber informasi yang relevan, seperti basis data dan perpustakaan universitas, serta tentukan kata kunci dan frasa pencarian yang tepat. Tetapkan kriteria pencarian, seperti tahun publikasi dan

jenis literatur yang akan digunakan dalam review. Setelah itu, lakukan pencarian literatur sesuai dengan kata kunci yang spesifik. Data yang digunakan dalam penulisan review artikel ini dikumpulkan menggunakan metode studi pustaka, baik yang berasal dari pustaka primer maupun sekunder. Penelusuran pustaka dilakukan menggunakan instrumen pencarian pustaka berbasis online seperti NCBI-PubMed, Google Scholar, Sciencedirect, Researchgate, Elsevier dan Spinger. Kata kunci yang digunakan untuk penelusuran pustaka terkait dengan Isomerisme dalam sintesis obat, bersama dengan stereo kimia, merupakan faktor penting dalam pengembangan obat. Dalam dunia farmasi, isomer-isomer dari suatu senyawa dapat memiliki perbedaan yang signifikan dalam aktivitas farmakologisnya. Dalam penelitian dan pengembangan obat, pemahaman yang mendalam tentang peran isomer dalam efikasi dan keamanan obat sangat penting. Dengan menggunakan kata kunci-kata kunci ini, para peneliti dapat menjalani peninjauan literatur yang efektif untuk mendapatkan wawasan yang lebih baik tentang bagaimana isomer dapat memengaruhi proses sintesis obat serta pengaruhnya terhadap respons biologis. Dari hasil studi literatur, diperoleh beberapa jurnal yang memuat informasi mengenai teknologi liposom dan formulasi yang akan ditampilkan pada Tabel 1.

Kemudian, seleksi literatur yang paling relevan dan dibuat daftar sumber dalam review. Selanjutnya di susun dan sintesis informasi yang Anda temukan, mungkin dengan membuat tabel atau catatan penting dari masing-masing sumber. Evaluasi kualitas metodologi studi yang Anda tinjau, dan perhatikan kelemahan atau bias yang mungkin ada dalam penelitian tersebut. Selanjutnya, bandingkan dan kontraskan temuan dari berbagai sumber untuk mengidentifikasi tren, kesamaan, dan perbedaan dalam pengaruh isomer dalam sintesis senyawa obat.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Isomer adalah senyawa-senyawa yang memiliki rumus molekul yang sama, tetapi mereka memiliki perbedaan dalam susunan atom-atom mereka. Terdapat beberapa jenis isomer yang umum diidentifikasi dalam kimia. Isomer struktural adalah jenis isomer yang paling umum, di mana perbedaan terletak pada susunan atom dalam molekul tersebut. Subjenis dari isomer struktural meliputi isomer geometri, isomer rantai, isomer fungsional, dan isomer tautomerik, masing-masing dengan perbedaan dalam ikatan kimia, rangka karbon, gugus fungsional, atau tautomerik. Selain itu, isomer konformasional adalah isomer yang berbeda dalam konformasi molekular yang dihasilkan oleh rotasi ikatan kimia tanpa perubahan

ikatan. Isomer optis melibatkan sifat optis atau polarisasi cahaya yang diberikan oleh molekul-molekul tersebut. Enantiomer, yang merupakan pasangan isomer yang merupakan gambar cermin satu sama lain dan memiliki sifat optis yang berlawanan, serta diastereomer, yang adalah isomer optis bukan enantiomer, adalah contoh utama dari isomer optis. Terakhir, isomer nuklir adalah isomer yang berbeda dalam susunan nukleon dalam inti atom dan sering ditemukan dalam nuklida radioaktif. Pengaruh berbagai jenis isomer ini sangat penting dalam senyawa hasil sintesis untuk menjelaskan reaktivitas, sifat fisik, dan aplikasi berbagai senyawa kimia.

Ibuprofen

Ibuprofen adalah salah satu obat yang paling umum digunakan di seluruh dunia dan memiliki sejumlah manfaat yang luas dalam dunia medis[1]. Obat ini termasuk dalam kelas obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) dan memiliki kemampuan untuk meredakan peradangan, mengurangi rasa sakit, serta menurunkan panas tubuh[2]. Manfaat utama Ibuprofen adalah dalam pengobatan berbagai kondisi yang berkaitan dengan peradangan, seperti arthritis, radang sendi, dan cedera olahraga. Selain itu, Ibuprofen juga digunakan untuk mengatasi gejala flu dan demam. Berdasarkan analisis docking pada penelitian sebelumnya menunjukkan, terdapat isomer isomer R(-)Ibuprofen dan S(+Ibuprofen dapat berinteraksi dengan residu pada protease, melalui interaksi hidrofobik dan ikatan hidrogen, dengan energi ikatan yang menguntungkan (-6.2 dan -5.7 kcal/mol) [3]. Isomer R dan S adalah notasi yang digunakan untuk menggambarkan konfigurasi absolut atom-atom pada molekul-molekul kiral. Konsep ini termasuk dalam notasi CIP (Cahn-Ingold-Prelog) yang digunakan untuk mengidentifikasi konfigurasi atom kiral [4]. Isomer R mewakili konfigurasi di mana atom-atom di sekitar atom kiralia diatur berlawanan arah jarum jam, sementara Isomer S mewakili konfigurasi di mana atom-atom tersebut diatur searah jarum jam berdasarkan aturan prioritas CIP. Isomer R (-), atau yang juga dikenal sebagai (-)-ibuprofen, cenderung memiliki aktivitas analgesik dan antiinflamasi yang lebih tinggi daripada isomer S (+). Karena perbedaan konfigurasi, isomer R (-) dapat berinteraksi dengan target biologis secara lebih kuat. Sebaliknya, isomer S (+) memiliki aktivitas yang lebih rendah, meskipun masih memiliki efek analgesik dan antiinflamasi. Perbedaan ini dapat memengaruhi efek obat pada pasien, sehingga pemilihan antara kedua isomer ini menjadi pertimbangan penting dalam perancangan dan formulasi obat-obatan yang mengandung ibuprofen[4].

No.	Senyawa Obat	Bentuk Isomer	Referensi
1	Ibuprofen	Ibuprofen adalah obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) yang memiliki dua enantiomer, yaitu R-ibuprofen dan S-ibuprofen. Isomer S memiliki aktivitas farmakologis yang lebih tinggi.	[1]–[6]
2	Lisinopril	Lisinopril adalah obat yang digunakan untuk mengobati tekanan darah tinggi. Ini memiliki dua enantiomer, yaitu Cis-lisinopril dan Trans-lisinopril.	[7]–[13]
3	Ketamin	Ketamin adalah obat yang digunakan sebagai anestesi umum. Ini memiliki dua enantiomer, yaitu R-ketamin dan S-ketamin, yang memiliki aktivitas farmakologis yang berbeda.	[14]–[23]
4	Amfetamin	Amfetamin adalah obat stimulan yang digunakan dalam pengobatan gangguan hiperaktivitas dan defisit perhatian (ADHD). Ini memiliki enantiomer bentuk R dan S, yaitu dekstroamfetamin (D-amfetamin) dan levoamfetamin (L-amfetamin).	[24]–[28]
5	Omeprazole	Omeprazole adalah obat yang digunakan untuk mengobati masalah lambung seperti tukak lambung. Ini memiliki dua enantiomer, yaitu S-omeprazole dan R-omeprazole.	[29]–[38]
6	Propranolol	Propranolol adalah obat beta-blocker yang digunakan untuk mengobati berbagai kondisi medis termasuk tekanan darah tinggi. Ini memiliki enantiomer R-propranolol dan S-propranolol.	[39]–[46]
7	Warfarin	Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, warfarin memiliki dua enantiomer utama, yaitu R-warfarin dan S-warfarin, yang digunakan sebagai antikoagulan.	[47]–[51]
8	Mirtazapine	Mirtazapine adalah obat antidepresan. Ini memiliki dua enantiomer, yaitu R-mirtazapine dan S-mirtazapine.	[52]–[55]
9	Efedrin	Efedrin adalah dekongestan dan bronkodilator yang digunakan untuk mengobati berbagai kondisi. Ini memiliki enantiomer, yaitu L-efedrin dan D-efedrin.	[56]–[65]
10	Karbamazepin	Karbamazepin adalah obat antiepilepsi. Ini memiliki dua enantiomer, yaitu R-karbamazepin dan S-karbamazepin.	[66]–[73]

Lisinopril

Sintesis senyawa lisinopril diperuntukan obat yang termasuk dalam kelas inhibitor ACE (*angiotensin-converting enzyme*) dan memiliki manfaat utama dalam pengobatan tekanan darah tinggi (hipertensi) serta penyakit jantung [10]. Obat ini bekerja dengan mengendalikan tekanan darah, mengurangi beban kerja jantung, dan memperlancar aliran darah membantu mencegah komplikasi serius seperti serangan jantung, stroke, dan gagal jantung. Selain itu, Lisinopril juga digunakan dalam pengobatan gagal jantung kongestif, di mana obat ini membantu meningkatkan fungsi jantung dan mengurangi gejala seperti sesak napas. Lisinopril adalah senyawa yang

memiliki isomer geometri, yaitu isomer E (cis) dan Z (trans) pada ikatan rangkap dua dalam cincin aromatiknya [12]. Untuk memisahkan isomer-isomer ini dapat digunakan teknik pemisahan kromatografi [8]. Selain itu, pemisahan isomer-isomer ibuprofen juga dapat dilakukan dengan menggunakan metode pemisahan enantiomer [13]. Ini melibatkan pemisahan isomer S dan R (enantiomer) dari ibuprofen berdasarkan sifat optik aktifnya. Berdasarkan penelitian sebelumnya pemisahan isomer tersebut dapat diidentifikasi menggunakan KCKT merupakan (Kromatografi Cair Kinerja Tinggi/ HPLC-*High-Performance Liquid Chromatography*) [11]. Analisis HPLC pada pengaruh laju aliran, suhu, pH, pelarut organik, dan ion

kontra terhadap bentuk puncak dan pemisahan konformer cis dan trans [9]. Analisis efektif pada kondisi terbukti pemisahan lengkap kedua isomer ini dapat dicapai pada suhu rendah pada pH netral atau rendah bersamaan dengan jenis dan konsentrasi pelarut organik yang sesuai, sementara elusi lisinopril sebagai puncak tunggal lebih diunggulkan dengan penurunan laju aliran, peningkatan suhu, pemilihan pelarut organik, dan penggunaan konsentrasi ion [13].

Ketamin

Sintesis senyawa ketamin diperuntukan obat yang memiliki manfaat ganda dalam dunia medis. Pertama, obat ini digunakan sebagai anestesi umum yang memberikan hilangnya sensasi tubuh selama prosedur medis, baik operasi besar maupun tindakan minor [19]. Kedua, Ketamin juga digunakan sebagai obat antidepresan yang cepat bertindak dalam pengobatan depresi berat yang sulit diobati. Ketamin adalah senyawa yang dapat memiliki isomer-isomer geometri. Ketamin adalah obat kiral yang diperdagangkan dalam bentuk rasemiknya, yang terdiri dari 2 isomer: S(+) dan R(-). Isomer S(+) memiliki indeks terapeutik 2,5 kali lebih besar daripada bentuk R(-) dan menunjukkan stereoselektivitas dengan menghambat reseptor N-methyl-D-aspartate (NMDA) secara non-kompetitif. Isomer S(+) ini memiliki potensi anestesi dan analgesik 2–4 kali lebih besar daripada bentuk rasemik, dan bahkan dalam dosis hipnotik, menyebabkan efek yang kurang diinginkan dibandingkan dengan isomer R(-).

Elektroforesis kapiler merupakan metode yang ekonomis dan handal untuk memisahkan enantiomer ketamin[21]. Selanjutnya teknik pemisahan yang dapat digunakan untuk memisahkan dan mengidentifikasi isomer-isomer Ketamin. Berdasarkan penelitian sebelumnya analisis simultan ketamin dan metabolitnya, hidroksinorketamin cis-6 (HNK) dan norketamin (NK). Senyawa-senyawa tersebut diekstrak dari serum darah manusia melalui ultrafiltrasi dan ekstraksi fase padat dengan penguapan vakum selanjutnya. Senyawa-senyawa tersebut dianalisis melalui kromatografi cair mikro-ultra kinerja non-enantioselektif dengan penambahan eluen asam format 0,1% dan asetonitril dengan asam format 0,1%, laju alir 14 $\mu\text{L}/\text{menit}$ yang dipasangkan dengan spektrometri massa tandem dengan mode pemantauan reaksi ganda terjadwal positif. Metode ini kemudian berhasil diterapkan untuk mengukur ketamin, hidroksinorketamin, dan norketamin dalam sampel serum darah dari subjek yang menerima ketamin secara intravena[20], [23]. Pemisahan dilakukan dengan menggunakan kromatografi cair-liquid chromatography (LC) atau kromatografi gas-liquid chromatography (GC) tergantung pada sifat fisik dan kimia dari isomer-isomer Ketamin yang akan dipisahkan [22].

Amfetamin

Sintesis senyawa amfetamin digunakan untuk obat stimulan yang memiliki manfaat terutama dalam pengobatan gangguan

hiperaktivitas dan defisit perhatian (ADHD) serta gangguan tidur seperti narkolepsi. Obat ini membantu meningkatkan konsentrasi, fokus, dan kontrol impuls pada individu dengan ADHD, yang memungkinkan mereka untuk berfungsi lebih baik dalam kehidupan sehari-hari dan akademis. Selain itu, Amfetamin juga digunakan dalam pengobatan narkolepsi untuk mengatasi gejala kelelahan berlebihan dan tidur yang tidak teratur. Senyawa amfetamin adalah senyawa yang memiliki beberapa isomer. Amfetamin adalah senyawa racemik, yang berarti terdiri dari dua enantiomer, yaitu enantiomer D (dekstroamfetamin) dan enantiomer L (levoamfetamin). Enantiomer D memiliki aktivitas stimulan yang lebih kuat dibandingkan dengan enantiomer L. Metamfetamin (INN, metamfetamin) dan amfetamin (INN, amfetamin) memiliki pusat kiral, dan obat-obatan ini dapat disalahgunakan dalam bentuk isomer tunggal atau campuran, tergantung pada produk obat atau sumbernya [25]. Untuk mengurangi penyalahgunaan metamfetamin, banyak prekursor sekarang merupakan zat yang terkontrol, termasuk pseudoefedrin. Meskipun d-metamfetamin adalah isomer yang biasanya disalahgunakan, jalur sintesis lain melalui prekursor yang tidak diatur dapat digunakan untuk membuat campuran rasemik dan l-metamfetamin. Pemisahan isomer senyawa amfetamin, seperti dekstroamfetamin (D-amfetamin) dan levoamfetamin (L-amfetamin), biasanya dilakukan melalui penggunaan teknik kromatografi enantiomer. D-amfetamin dan L-amfetamin adalah enantiomer, yang berarti mereka memiliki struktur kimia yang serupa tetapi berbeda dalam tatanan spasial atom-atom. Untuk memisahkan isomer-isomer ini, teknik pemisahan yang sering digunakan dalam penelitian sebelumnya adalah kromatografi kolom kiral [28]. Dalam metode ini, fase diam adalah zat kiral yang memiliki tatanan spasial yang mirip dengan salah satu enantiomer yang ingin dipisahkan. Isomer yang memiliki afinitas yang lebih besar terhadap fase diam akan bergerak lebih lambat melalui kolom kiral, memungkinkan pemisahan yang efektif [26], [28]. Selain itu, teknik lain seperti elektroforesis kapiler kiral dan kromatografi lapis tipis kiral juga telah digunakan untuk tujuan pemisahan isomer amfetamin. Penelitian terbaru deteksi dan kuantifikasi sampel dialisis dilakukan dengan menggunakan HPLC fase terbalik, ion-pair yang dipasangkan dengan deteksi elektrokimia. Secara singkat, metode ini menggunakan kolom fase terbalik Spherisil yang diisi dengan partikel C18 sebesar 3 mm[27].

Omeprazole

Sintesis senyawa Omeprazole digunakan untuk obat yang memiliki manfaat utama dalam mengatasi masalah pencernaan terkait dengan kelebihan produksi asam lambung [37]. Obat ini termasuk dalam kelas inhibitor pompa proton (PPI) dan bekerja dengan mengurangi produksi asam lambung dalam lambung [35]. Manfaat utama Omeprazole adalah dalam pengobatan tukak lambung, penyakit refluks

gastroesofageal (GERD), serta gejala ulkus lambung dan usus. Selain itu, obat ini digunakan untuk mengobati kondisi seperti sindrom Zollinger-Ellison, yang menyebabkan produksi asam lambung berlebihan [31]. Omeprazole membantu mencegah kerusakan pada lambung yang mungkin disebabkan oleh asam lambung berlebihan, dan dengan demikian, dapat memberikan rasa nyaman bagi individu yang menderita gangguan pencernaan [32]. Omeprazole memiliki dua isomer enantiomer, yaitu R-omeprazole (atau dikenal sebagai esomeprazole) dan S-omeprazole. R-omeprazole, atau esomeprazole, merupakan bentuk enantiomer tunggal dari omeprazole [34]. Ini cenderung lebih poten dalam menghambat pompa proton dibandingkan dengan isomer S-nya [33]. Identifikasi isomer-isomer natrium omeprazole menggunakan *differential scanning calorimetry* (DSC) untuk obat dalam jumlah besar, spektroskopi inframerah (IR) dengan *attenuated total reflectance* (ATR) pada campuran bubuk, dan *localized thermal analysis* (LTA) dari disk obat [33]. Pada penelitian lainnya dianalisis senyawa omeprazole bersifat selektif terhadap stereoisomer dengan laju metabolisme isomer (S) lebih lambat dan kurang bervariasi dibandingkan dengan isomer (R), yang menghasilkan konsentrasi plasma yang lebih tinggi dari isomer (S) setelah pemberian dosis yang sama. Metode analisis menggunakan prinsip kromatografi menggunakan teknik LC-MS/MS dan HPLC-UV [38].

Propranolol

Sintesis senyawa propranolol digunakan untuk obat yang termasuk dalam kelas *beta-blocker* dan memiliki manfaat utama dalam mengatasi berbagai kondisi medis yang berkaitan dengan sistem kardiovaskular [40], [43], [44]. Obat ini bekerja dengan mengurangi aktivitas jantung dan menurunkan tekanan darah, sehingga digunakan dalam pengobatan hipertensi (tekanan darah tinggi) dan aritmia jantung (gangguan irama jantung) [44]. Selain itu, Propranolol efektif dalam mengurangi gejala serangan panik dan ansietas, yang menjadikannya pilihan untuk pengobatan gangguan kecemasan [45]. Obat ini juga digunakan dalam pencegahan migrain dan mengurangi gejala tremor esensial [39]. Senyawa ini memiliki isomer bentuk R dan S propranolol. Sifat-sifat obat dari masing-masing enantiomer propranolol berbeda secara keseluruhan, sehingga hanya isomer (S)-(-) memiliki aktivitas penghambatan β -adrenergik, sementara enantiomer (R)-(+)-nya hanya memiliki efek pematatan membran. Oleh karena itu, pemisahan enantiomer-enantiomer ini diperlukan untuk memenuhi tuntutan peningkatan dalam evaluasi atribut farmakokinetik masing-masing enantiomer dan mengendalikan kemurnian enantiomer dalam persiapan farmasi [46]. Enantiomer dari obat-obatan dapat menunjukkan efek yang berbeda karena sifat organisme bereaksi dengan sifat senyawa tertentu seperti kiral. Saat ini, enantiomer dapat diidentifikasi dan dipisahkan menggunakan teknik analitik

seperti kromatografi gas dan kromatografi cair berkinerja tinggi. Propranolol, yang merupakan penghambat β -adrenergik nonselektif, digunakan sebagai rasemat dalam terapi, tetapi hanya isomer S(-) telah terbukti aktif. Penelitian sebelumnya telah dianalisis penentuan komposisi enantiomer. Pemisahan enantioselektif diuji dalam sistem n-heptane/ etanol/ amonia, n-heptane/ etanol/ diethylamine, n-heptane/ isopropanol/ amonia, dan n-heptane/ isopropanol/ diethylamine. Untuk pemisahan isomer E dan Z propranolol, teknik kromatografi enantiomer sering digunakan, terutama kromatografi kolom kiral. Pada kolom kiral, fase diam (*stationary phase*) mengandung molekul kiral yang memiliki tatanan spasial yang mirip dengan salah satu isomer yang akan dipisahkan. Selain kromatografi, teknik analisis spektroskopi nuklir resonansi magnetik (NMR) juga dapat digunakan untuk mengidentifikasi dan memonitor isomer-isomer propranolol dalam sampel.

Warfarin

Sintesis senyawa warfarin digunakan untuk obat antikoagulan yang memiliki manfaat utama dalam pengobatan dan pencegahan pembekuan darah yang berlebihan [51]. Obat ini bekerja dengan menghambat produksi faktor pembekuan dalam darah, sehingga digunakan dalam pengobatan dan pencegahan pembentukan bekuan darah yang dapat menyebabkan stroke, serangan jantung, atau trombosis vena dalam kondisi seperti fibrilasi atrium, trombosis vena dalam, dan penggantian katup jantung. Warfarin juga digunakan dalam pengobatan trombosis arteri dan emboli paru-paru. Manfaat utama Warfarin adalah dalam mencegah terjadinya bekuan darah yang dapat mengancam nyawa, dan oleh karena itu, obat ini merupakan elemen penting dalam perawatan pasien dengan risiko tinggi pembekuan darah. Warfarin adalah senyawa yang memiliki beberapa isomer geometri, termasuk isomer E (cis) dan Z (trans) pada ikatan rangkap dua di dalam molekulnya [48]. Selain itu, warfarin hadir dalam dua isomer optik aktif, yaitu bentuk (R)- dan (S)-, keduanya memiliki efek farmakokinetik dan farmakodinamik yang berbeda [50]. Berdasarkan penelitian sebelumnya telah diusulkan bahwa warfarin sebaiknya dianggap sebagai dua obat terpisah. Beberapa uji kuantifikasi warfarin dalam cairan biologis telah dilaporkan dalam literatur. Dalam penelitian awal terkait farmakokinetik dan farmakodinamik isomer-isomer warfarin, masalah penentuan konsentrasi isomer tunggal setelah pemberian warfarin rasemat dipecahkan dengan memberikan isomer tunggal sambil menggunakan uji fluoremetri TLC non-stereospesifik. Metode awal lainnya melibatkan analisis campuran pseudorasematik isomer (R)- dan (S) yang diberi label radiolabel serta uji radioimuno spesifik stereo. Metode HPLC awal menunjukkan perlunya pembentukan diastereoisomer sebelum analisis pada sistem normal atau reversed-phase konvensional [47]. Kemunculan fase diam HPLC kiral telah memungkinkan pemisahan

langsung di kolom, sehingga mengurangi kompleksitas prosedur uji. Prosedur yang lebih singkat telah dilaporkan dengan menggunakan fase diam α_1 -asam glikoprotein, tetapi jumlah sampel serum yang besar diperlukan dan konsentrasi warfarin yang diukur jauh di atas kisaran terapeutik. Penelitian lainnya analisis yang digunakan menggunakan sistem kromatografi cair berkinerja tinggi akiral untuk analisis total warfarin bersama dengan enantiomer (R)- dan (S)-nya dalam sampel klinis telah dikembangkan. Analisis akiral dicapai menggunakan kolom C8, yang dikaitkan dengan fase diam kiral, α_1 -asam glikoprotein, sehingga memungkinkan untuk menganalisis warfarin dan enantiomernya [49].

Mirtazapine

Senyawa mirtazapine digunakan untuk obat antidepresan yang memiliki manfaat utama dalam pengobatan gangguan suasana hati dan depresi berat [55]. Obat ini bekerja dengan mengatur kadar neurotransmitter di otak, khususnya serotonin dan norepinefrin, yang berperan dalam regulasi suasana hati. Mirtazapine efektif dalam mengatasi gejala depresi, termasuk perasaan sedih, kehilangan minat, kecemasan, dan gangguan tidur. Manfaat Mirtazapine sebagai obat antidepresan yang efektif dan memiliki efek samping yang lebih sedikit terhadap libido dan fungsi seksual telah menjadikannya pilihan penting dalam perawatan gangguan suasana hati [52].

Berdasarkan penelitian sebelumnya mengenai isomer S mirtazapine yang menunjukkan efikasi pada insomnia. Analisis mirtazapine diuji menggunakan metode double-blind dengan plasebo-terkendali. Metode ekstraksi menggunakan *liquid-phase microextraction* (LPME) menggunakan membran serat rongga polipropilena berpori dengan ujung tertutup telah dikembangkan untuk mengekstraksi mirtazapine (MRT) dan dua metabolit utamanya, 8-hidroksimirtazapine (8-OHM) dan demetilmirtazapine (DMR), dari plasma manusia [54]. Kami menjelaskan analisis kiral mirtazapine menggunakan ekstraksi LPME dua fase menggunakan kromatografi cair berkinerja tinggi (HPLC) dan deteksi UV-vis [53]. Evaluasi dari pengobatan kronis dengan (-) mirtazapine juga menghasilkan penurunan signifikan dalam afinitas terhadap β_1 -adrenoceptor di korteks frontal, sementara (+) mirtazapine dan rasematnya tidak memiliki efek. Temuan penurunan kerapatan β_1 -adrenoceptor setelah pengobatan dengan mirtazapine sejalan dengan penelitian sebelumnya yang telah menunjukkan regulasi turun dari β_1 -adrenoceptor setelah pengobatan kronis dengan berbagai jenis antidepresan, termasuk antidepresan trisiklik [55].

Efedrin

Sintesis senyawa efedrin digunakan untuk obat dekongestan dan bronkodilator yang memiliki manfaat utama dalam pengobatan kondisi pernapasan yang mengganggu, seperti penyempitan saluran udara dan asma [65]. Obat ini bekerja dengan melebarkan saluran udara dan meningkatkan aliran

udara ke paru-paru, yang membantu meredakan sesak napas dan memfasilitasi pernapasan yang lebih lancar. Senyawa ini diisolasi dari tanaman dari genus *Ephedra* termasuk dalam tumbuhan yang paling tua [64]. Konstituen aktif utama dalam genus *Ephedra* adalah alkaloid efedrin, yang diisolasi sekitar 100 tahun yang lalu. Efedrin memiliki dua atom karbon asimetris dan ada empat isomer yang disebut sebagai 1R,2S- dan 1S,2R-efedrin serta 1R,2R- dan 1S,2S-pseudoefedrin. Konfigurasi absolut ini akan digunakan sepanjang makalah ini. Isomer yang terjadi secara alami adalah 1R,2S-efedrin dan 1S,2S-pseudoefedrin. 1R,2S-Efedrin dan 1R,2R-pseudoefedrin telah digunakan sebagai dekongestan hidung, bronkodilator, dan stimulan sistem saraf pusat. Beberapa efek samping ini termasuk hipertensi, gemetar, infark miokard, kejang, dan stroke, dan mengonsumsinya juga telah mengakibatkan kematian [56], [59], [60].

Kromatografi kiral juga digunakan untuk menganalisis stereoisomer. Pemisahan kiral dengan menggabungkan derivatisasi kiral dan kromatografi gas (GC) dengan kolom kapiler akiral atau Kromatografi cair (LC) dengan kolom kiral paling sering digunakan dalam analisis obat efedrin. Namun, untuk analisis enantiomerik efedrin metode tersebut memiliki beberapa kelemahan, termasuk proses derivatisasi kiral yang memakan waktu, waktu analisis yang lama, dan pemisahan yang tidak memadai antara senyawa. Tumpang tindih elusi beberapa senyawa umumnya diatasi dengan teknik tandem spektrometri massa (MS/MS) [58]. Teknik lainnya adalah Elektrofesis kapiler yang memiliki teknik pemisahan efektif lainnya dan digunakan untuk analisis kiral efedrin. Namun, fluktuasi waktu migrasi, yang sering disebut sebagai kelemahan utama teknik ini, membuat analisis sulit, dan volume injeksi dibatasi dalam kondisi normal [57], [61]–[63]. Teknik lainnya kromatografi fluida superkritis (*supercritical fluid chromatography* /SFC) menarik perhatian dan telah diterapkan dalam analisis obat. Berdasarkan hasil retensi memiliki ciri khas yang diberikan oleh berbagai parameter kromatografi yang dapat disesuaikan, SFC dapat memungkinkan pemisahan senyawa yang serupa struktur, yang tidak dapat dilakukan oleh LC. Metode SFC/MS/MS telah dilaporkan untuk analisis kiral efedrin. Namun, batas deteksi (LOD) hanya sekitar beberapa nanogram pada kolom karena adanya penekanan ion kuat yang diinduksi oleh aditif basa. Selain itu, waktu analisis sekitar 30 menit. Dalam penelitian sebelumnya perkembangan metode kiral dengan metode SFC/MS/MS yang dioptimalkan khusus untuk menganalisis efedrin sebagai kontaminan atau produk sampingan [57]–[59].

Karbamazepin

Sintesis senyawa karbamazepin digunakan untuk obat antiepilepsi yang memiliki manfaat utama dalam pengobatan berbagai jenis kejang epilepsi, termasuk epilepsi parcial dan kejang tonik-klonik umum [67]. Obat ini juga digunakan

dalam pengobatan gangguan bipolar, terutama dalam mengatasi episode mania yang dapat terjadi pada gangguan ini [73], [74]. Karbamazepin bekerja dengan mengatur aktivitas listrik di otak, sehingga membantu mengurangi kejang dan gejala mania. Manfaat utama karbamazepin adalah dalam mencegah kejang yang dapat mengancam nyawa dan mengendalikan perubahan suasana hati yang parah pada pasien dengan gangguan bipolar [70].

Metabolisme karbamazepin bersifat kompleks dan menghasilkan tiga turunan isomer yang terjadi tergantung pada jenis bahan sampel. Diferensiasi yang jelas antara ketiganya sangat penting [66]. Dalam penelitian ini, analisis kualitatif 2-hidroksikarbamazepin, 3-hidroksikarbamazepin, dan karbamazepin-10,11-epoksida dicoba untuk pertama kalinya menggunakan elektroforesis zona kapiler, berdasarkan model-model yang menghubungkan mobilitas elektroforesis dengan nilai pKa yang menentukan keasaman gugus hidroksil [67], [68], [70]. Untuk tujuan ini, nilai pKa ditentukan menggunakan metode elektroforesis dan teoritis, dan kemudian kesesuaian model mobilitas yang diperoleh dengan nilai yang diukur dianalisis. Meskipun perbedaan keasaman yang sedikit (0,3-0,4 unit pH), hasil yang diperoleh membuktikan bahwa identifikasi yang benar dari metabolit yang sedang dipertimbangkan dan prediksi yang dapat diandalkan terhadap selektivitas pemisahan mereka mungkin berdasarkan nilai pKa yang ditentukan secara eksperimental, bahkan dengan metode yang sangat disederhanakan yang mengasumsikan kurangnya data tertentu. Namun, penting untuk memilih nilai pH yang optimal, yang seharusnya mendekati nilai pKa [69], [71]. Terdapat isomer lain pada senyawa *cis*- dan *trans*-10,11-dihidroksi-10,11-dihidrokarbamazepin dan kemudian 1-, 2-, 3-, dan 4-hidroksikarbamazepin serta 9-hidroksimetil-10-karbamoilakri dan diidentifikasi. Terdapat yang diidentifikasi tiga isomer dihidroksikarbamazepin O-glukuronida, tiga isomer hidroksimetoksikarbamazepin O-glukuronida, empat isomer hidroksikarbamazepin O-glukuronida, dan O-glukuronida dari 10,11-dihidroksi-10,11-dihidrokarbamazepin. Selain itu, beberapa metabolit yang mengandung belerang diisolasi dan diidentifikasi sebagai 2- dan 3-metilsulfamil- dan 2- dan 3-metilsulfonilkarbamazepin. Analisis karbamazepin dilakukan dalam kondisi stabil menggunakan metode HPLC. Senyawa atau fraksi diisolasi dan dianalisis dengan HPLC untuk karakterisasi selanjutnya dengan kromatografi gas. Analisis GC/MS dan spektrometri massa digunakan mengidentifikasi delapan belas senyawa turunan baru [71], [72].

4. KESIMPULAN

Dalam sintesis obat terdapat isomer senyawa yang memiliki peran yang signifikan dalam perubahan sifat fisik atau kimia. Telah dilakukan review terhadap senyawa Ibuprofen, Lisinopril, Ketamin, Amfetamin, Omeprazole, Propranolol,

Warfarin, Mirtazapine, Efedrin, Karbamazepin Dalam pengembangan obat, pemahaman tentang peran isomer dan kemampuan untuk memilih isomer yang tepat dapat memengaruhi efektivitas dan keamanan obat dalam pengobatan pasien. Oleh karena itu, pemahaman yang mendalam tentang isomer dalam sintesis obat adalah kunci dalam penelitian dan pengembangan obat yang sukses.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] M. Abu Rasheed, A. Alshaghel, and A. A. Sakur, "A new bonded silica based on an amino acid derivative as a TLC stationary phase to solve nitrophenol structural isomerism and ibuprofen stereoisomerism," *Futur J Pharm Sci*, vol. 6, no. 1, 2020, doi: 10.1186/s43094-020-00064-8.
- [2] T. Nakagita, C. Taketani, M. Narukawa, T. Hirokawa, T. Kobayashi, and T. Misaka, "Ibuprofen, a Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug, is a Potent Inhibitor of the Human Sweet Taste Receptor," *Chem Senses*, vol. 45, no. 8, pp. 667–673, 2020, doi: 10.1093/chemse/bjaa057.
- [3] C. M. Clemente, M. I. Freiburger, S. Ravetti, D. M. Beltramo, and A. G. Garro, "An in silico analysis of Ibuprofen enantiomers in high concentrations of sodium chloride with SARS-CoV-2 main protease," *J Biomol Struct Dyn*, vol. 40, no. 12, pp. 5653–5664, 2022, doi: 10.1080/07391102.2021.1872420.
- [4] V. O. Doroschuk, V. Y. Sabko, O. V. Ivashko, L. O. Popova, and A. S. Shalamay, "Enantioselective determination of S- and R-isomers of ibuprofen in plasma by ultra-performance liquid chromatography – Tandem mass spectrometry," *Methods and Objects of Chemical Analysis*, vol. 15, no. 1, pp. 40–46, 2020, doi: 10.17721/moca.2020.40-46.
- [5] M. W. Ha and S. M. Paek, "Recent advances in the synthesis of ibuprofen and naproxen," *Molecules*, vol. 26, no. 16, 2021, doi: 10.3390/molecules26164792.
- [6] M. Rasoolidanesh and M. Darvish Ganji, "Separation of ibuprofen drugs enantiomers by using chiral carbon nanotube with molecular dynamics simulation," *Medical Sciences Journal*, vol. 30, no. 3, pp. 227–236, 2020, doi: 10.29252/iau.30.3.227.
- [7] S. Bouabdallah, M. T. Ben Dhia, and M. R. Driss, "Study of a conformational equilibrium of lisinopril by HPLC, NMR, and DFT," *Int J Anal Chem*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/494719.
- [8] U. J. Undiandeye *et al.*, "Spectroscopic, conformational analysis, structural benchmarking, excited state dynamics, and the photovoltaic properties of Enalapril and Lisinopril," *Journal of the Indian Chemical Society*, vol. 99, no. 7, p. 100500, 2022, doi: 10.1016/j.jics.2022.100500.
- [9] M. M. Abdou, D. Dong, P. M. O'Neill, E. Amigues, and M. Matziari, "Diastereoselective synthesis of a novel phosphinic peptide as ACE inhibitor: Fragment-based design approach," *Arabian Journal of*

- Chemistry*, vol. 16, no. 2, p. 104499, 2023, doi: 10.1016/j.arabjc.2022.104499.
- [10] S. Manoharan, “Is It Still Relevant to Discover New ACE Inhibitors from Natural Products? YES, but Only with Comprehensive Approaches to Address the Patients’ Real Problems: Chronic Dry Cough and Angioedema,” *Molecules*, vol. 28, no. 11, 2023, doi: 10.3390/molecules28114532.
- [11] U. J. Undiandeye *et al.*, “Spectroscopic, conformational analysis, structural benchmarking, excited state dynamics, and the photovoltaic properties of Enalapril and Lisinopril,” *Journal of the Indian Chemical Society*, vol. 99, no. 7, p. 100500, 2022, doi: 10.1016/j.jics.2022.100500.
- [12] V. Shinde, A. Trivedi, P. R. Upadhyay, N. L. Gupta, D. G. Kanase, and R. Chikate, “Identification of a new impurity in lisinopril,” *J Pharm Biomed Anal*, vol. 43, no. 1, pp. 381–386, 2007, doi: 10.1016/j.jpba.2006.06.046.
- [13] S. Bouabdallah, H. Trabelsi, K. Bouzouita, and S. Sabbah, “Reversed-phase liquid chromatography of lisinopril conformers,” *J Biochem Biophys Methods*, vol. 54, no. 1–3, pp. 391–405, 2002, doi: 10.1016/S0165-022X(02)00140-9.
- [14] T. N. CALVEY, “Isomerism and anaesthetic drugs,” *Acta Anaesthesiol Scand*, vol. 39, no. Table I, pp. 83–90, 1995, doi: 10.1111/j.1399-6576.1995.tb04316.x.
- [15] J. C. Duque M., C. A. A. Valadão, A. Farias, R. M. De Almeida, and N. Oleskovicz, “Pre-emptive epidural ketamine or S(+)-ketamine in post-incisional pain in dogs: A comparative study,” *Veterinary Surgery*, vol. 33, no. 4, pp. 361–367, 2004, doi: 10.1111/j.1532-950X.2004.04052.x.
- [16] L. Arendt-Nielsen, J. Nielsen, S. Petersen-Felix, T. W. Schnider, and A. M. Zbinden, “Effect of racemic mixture and the (S+)-isomer of ketamine on temporal and spatial summation of pain,” *Br J Anaesth*, vol. 77, no. 5, pp. 625–631, 1996, doi: 10.1093/bja/77.5.625.
- [17] J. C. Duque, N. Oleskovicz, E. C. B. P. Guirro, C. A. A. Valadão, and V. E. Soares, “Relative potency of ketamine and S(+)-ketamine in dogs,” *J Vet Pharmacol Ther*, vol. 31, no. 4, pp. 344–348, 2008, doi: 10.1111/j.1365-2885.2008.00965.x.
- [18] M. Wiryana *et al.*, “Low dose ketamin,” *Bali Journal of Anesthesiology*, vol. 1, no. 1, pp. 13–19, 2017, doi: 10.15562/bjoa.v1i1.4.
- [19] T. Passie, H. A. Adams, F. Logemann, S. D. Brandt, B. Wiese, and M. Karst, “Comparative effects of (S)-ketamine and racemic (R/S)-ketamine on psychopathology, state of consciousness and neurocognitive performance in healthy volunteers,” *European Neuropsychopharmacology*, vol. 44, pp. 92–104, 2021, doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.01.005.
- [20] F. A. Sandbaumhüter, J. T. Aerts, R. Theurillat, P. E. Andrén, W. Thormann, and E. T. Jansson, “Enantioselective CE–MS analysis of ketamine metabolites in urine,” *Electrophoresis*, vol. 44, no. 1–2, pp. 125–134, 2023, doi: 10.1002/elps.202200175.
- [21] S. Schmidt and U. Holzgrabe, “Method Development, Optimization, and Validation of the Separation of Ketamine Enantiomers by Capillary Electrophoresis Using Design of Experiments,” *Chromatographia*, vol. 86, no. 1, pp. 87–95, 2023, doi: 10.1007/s10337-022-04229-w.
- [22] H. Toki, J. ichi Yamaguchi, A. Mizuno-Yasuhiro, and H. Endo, “Chiral LC-MS/MS method for the simultaneous determination of (R,S)-ketamine, (R,S)-norketamine, and (2R,6R;2S,6S)-hydroxynorketamine in mouse plasma and brain,” *J Pharm Biomed Anal*, vol. 224, no. August 2022, p. 115168, 2023, doi: 10.1016/j.jpba.2022.115168.
- [23] L. Kurzweil, L. Danyeli, Z. D. Şen, A. Fejtova, M. Walter, and S. Gensberger-Reigl, “Targeted mass spectrometry of ketamine and its metabolites cis-6-hydroxynorketamine and norketamine in human blood serum,” *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, vol. 1152, no. May, p. 122214, 2020, doi: 10.1016/j.jchromb.2020.122214.
- [24] M. Reyes-Parada, P. Iturriaga-Vasquez, and B. K. Cassels, “Amphetamine derivatives as monoamine oxidase inhibitors,” *Front Pharmacol*, vol. 10, no. January, pp. 1–17, 2020, doi: 10.3389/fphar.2019.01590.
- [25] J. Mendelson *et al.*, “Human pharmacology of the methamphetamine stereoisomers,” *Clin Pharmacol Ther*, vol. 80, no. 4, pp. 403–420, 2006, doi: 10.1016/j.clpt.2006.06.013.
- [26] D. J. Heal, N. W. Buckley, J. Gosden, N. Slater, C. P. France, and D. Hackett, “A preclinical evaluation of the discriminative and reinforcing properties of lisdexamfetamine in comparison to D-amphetamine, methylphenidate and modafinil,” *Neuropharmacology*, vol. 73, pp. 348–358, 2013, doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.05.021.
- [27] H. L. Rowley, R. Kulkarni, J. Gosden, R. Brammer, D. Hackett, and D. J. Heal, “Lisdexamfetamine and immediate release d-amphetamine - Differences in pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships revealed by striatal microdialysis in freely-moving rats with simultaneous determination of plasma drug concentrations and locomotor activity,” *Neuropharmacology*, vol. 63, no. 6, pp. 1064–1074, 2012, doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.07.008.
- [28] A. Thomas and M. Thevis, “Stereoisomers in sports drug testing: Analytical strategies and applications,” *J Chromatogr A*, vol. 1674, p. 463154, 2022, doi: 10.1016/j.chroma.2022.463154.
- [29] M. Hassan-Alin, T. Andersson, M. Niazi, and K. Röhss, “A pharmacokinetic study comparing single and repeated oral doses of 20 mg and 40 mg omeprazole and its two optical isomers, S-omeprazole (esomeprazole) and R-omeprazole, in healthy subjects,” *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 60, no. 11, pp. 779–784, 2005, doi: 10.1007/s00228-004-0841-1.
- [30] X. Q. Li, L. Weidolf, R. Simonsson, and T. B. Andersson, “Enantiomer/enantiomer interactions

- between the S- and R-isomers of omeprazole in human cytochrome P450 enzymes: Major role of CYP2C19 and CYP3A4,” *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 315, no. 2, pp. 777–787, 2005, doi: 10.1124/jpet.105.090928.
- [31] R. I. Neuman *et al.*, “Omeprazole Administration in Preterm Preeclampsia: a Randomized Controlled Trial to Study Its Effect on sFlt-1 (Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1), PlGF (Placental Growth Factor), and ET-1 (Endothelin-1),” *Hypertension*, vol. 79, no. 6, pp. 1297–1307, 2022, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19070.
- [32] S. Hiromoto *et al.*, “Use of omeprazole, the proton pump inhibitor, as a potential therapy for the capecitabine-induced hand-foot syndrome,” *Sci Rep*, vol. 11, no. 1, p. 8964, 2021, doi: 10.1038/s41598-021-88460-9.
- [33] S. Agatonovic-Kustrin, N. Markovic, M. Ginic-Markovic, M. Mangan, and B. D. Glass, “Compatibility studies between mannitol and omeprazole sodium isomers,” *J Pharm Biomed Anal*, vol. 48, no. 2, pp. 356–360, 2008, doi: 10.1016/j.jpba.2008.02.009.
- [34] T. Andersson, M. Hassan-Alin, G. Hasselgren, K. Röhss, and L. Weidolf, “Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole,” *Clin Pharmacokinet*, vol. 40, no. 6, pp. 411–426, 2001, doi: 10.2165/00003088-200140060-00003.
- [35] T. Andersson, K. Röhss, E. Bredberg, and M. Hassan-Alin, “Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole,” *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 15, no. 10, pp. 1563–1569, 2001, doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.01087.x.
- [36] J. Saito *et al.*, “Esomeprazole during Pregnancy and Lactation: Esomeprazole Levels in Maternal Serum, Cord Blood, Breast Milk, and the Infant’s Serum,” *Breastfeeding Medicine*, vol. 15, no. 9, pp. 598–601, 2020, doi: 10.1089/bfm.2020.0175.
- [37] T. Andersson, M. Hassan-Alin, G. Hasselgren, and K. Röhss, “Drug interaction studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole,” *Clin Pharmacokinet*, vol. 40, no. 7, pp. 523–537, 2001, doi: 10.2165/00003088-200140070-00004.
- [38] E. I. El-Kimary and M. A. A. Ragab, “Recent Analytical Methodologies for the Determination of Omeprazole and/or Its Active Isomer Esomeprazole in Different Matrices: A Critical Review,” *Crit Rev Anal Chem*, vol. 0, no. 0, pp. 1–25, 2020, doi: 10.1080/10408347.2020.1791042.
- [39] M. R. C. C. Pharmacology, “Pharmacokinetics of Dextro-, Laevo- and Racemic Propranolol in Man,” vol. 76, pp. 74–76, 1972.
- [40] V. A. Tran *et al.*, “Facile Synthesis of Propranolol and Novel Derivatives,” *J Chem*, vol. 2020, 2020, doi: 10.1155/2020/9597426.
- [41] A. M. BARRETT and V. A. CULLUM, “The biological properties of the optical isomers of propranolol and their effects on cardiac arrhythmias,” *Br J Pharmacol*, vol. 34, no. 1, pp. 43–55, 1968, doi: 10.1111/j.1476-5381.1968.tb07949.x.
- [42] K. H. Rahn, A. Hawlina, F. Kersting, and G. Planz, “Studies on the antihypertensive action of the optical isomers of propranolol in man,” *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, vol. 286, no. 3, pp. 319–323, 1974, doi: 10.1007/BF00498314.
- [43] E. M. V. Williams, E. E. Bagwell, and B. N. Singh, “Cardiospecificity of (β -receptor blockade: A comparison of the relative potencies on cardiac and peripheral vascular (β -adrenoceptors of propranolol, of practolol and its ortho-substituted isomer, and of oxprenolol and its para-substituted isomer,” *Cardiovasc Res*, vol. 7, no. 2, pp. 226–240, 1973, doi: 10.1093/cvr/7.2.226.
- [44] J. Yamamoto, K. Hiroshi, and M. Atsushi, “Cardiovascular isomers,” vol. imm, no. 4.
- [45] N. Turković, J. Savić, B. Ivković, and A. Ivković, “Separation of propranolol enantiomers using chiral HPLC,” *Kragujevac Journal of Science*, vol. 45, no. 45, pp. 41–49, 2023, doi: 10.5937/kgjsci2345041t.
- [46] T. Sedghamiz and M. Bahrami, “Chiral ionic liquid interface as a chiral selector for recognition of propranolol enantiomers: A molecular dynamics simulations study,” *J Mol Liq*, vol. 292, p. 111441, 2019, doi: 10.1016/j.molliq.2019.111441.
- [47] S. Keller and J. Womersley, “Measurement of the,” *The European Physical Journal C*, vol. 5, no. 2, p. 249, 1998, doi: 10.1007/s100520050266.
- [48] E. J. Valente, E. C. Lingafelter, W. R. Porter, and W. F. Trager, “Structure of Warfarin in Solution,” *J Med Chem*, vol. 20, no. 11, pp. 1489–1493, 1977, doi: 10.1021/jm00221a025.
- [49] R. J. Lewis, W. F. Trager, and K. K. Chan, “Warfarin. Stereochemical aspects of its metabolism and the interaction with phenylbutazone,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 53, no. 6, pp. 1607–1617, 1974, doi: 10.1172/JCI107711.
- [50] S. S. Sakpal, D. Ghosh, M. A. Manae, A. Hazra, and S. Bagchi, “The Curious Case of Aqueous Warfarin: Structural Isomers or Distinct Excited States?,” *Journal of Physical Chemistry B*, vol. 125, no. 11, pp. 2871–2878, 2021, doi: 10.1021/acs.jpcc.0c10824.
- [51] B. K. Park, “Warfarin: Metabolism and mode of action,” *Biochem Pharmacol*, vol. 37, no. 1, pp. 19–27, 1988, doi: 10.1016/0006-2952(88)90750-2.
- [52] A. D. Krystal, “Sleep therapeutics and neuropsychiatric illness,” *Neuropsychopharmacology*, vol. 45, no. 1, pp. 166–175, 2020, doi: 10.1038/s41386-019-0474-9.
- [53] S. Fanali, Z. Aturki, V. Kašicka, M. A. Raggi, and G. D’Orazio, “Enantiomeric separation of mirtazapine and its metabolites by nano-liquid chromatography with UV-absorption and mass spectrometric detection,” *J Sep Sci*, vol. 28, no. 14, pp. 1719–1728, 2005, doi: 10.1002/jssc.200500142.
- [54] J. Wen *et al.*, “Enantioselective separation of mirtazapine and its metabolites by capillary

- electrophoresis with acetonitrile field-amplified sample stacking and its application,” *Molecules*, vol. 19, no. 4, pp. 4907–4923, 2014, doi: 10.3390/molecules19044907.
- [55] C. McGrath, G. D. Burrows, and T. R. Norman, “Neurochemical effects of the enantiomers of mirtazapine in normal rats,” *Eur J Pharmacol*, vol. 356, no. 2–3, pp. 121–126, 1998, doi: 10.1016/S0014-2999(98)00509-3.
- [56] N. S. Zefirov and L. G. Gurvich, “Stereochemical studies,” *J Organomet Chem*, vol. 81, no. 3, pp. 309–320, 1974, doi: 10.1016/s0022-328x(00)88197-8.
- [57] K. Goyal, N. Tomar, A. P. Singh, R. K. Sarin, and S. K. Shukla, “Validation of an analytical method for the detection of ephedrine and its analogues in forensic samples using HPTLC–MS,” *Journal of Planar Chromatography - Modern TLC*, vol. 33, no. 4, pp. 397–404, 2020, doi: 10.1007/s00764-020-00049-6.
- [58] E. N. Obukhova and A. K. Buryak, “Determination of Isomers in Doping Control by Chromatography–Mass Spectrometry,” *Journal of Analytical Chemistry*, vol. 74, no. 9, pp. 847–860, 2019, doi: 10.1134/S1061934819090077.
- [59] M. Protti, R. Mandrioli, J. Gonzalez-Rodriguez, and L. Mercolini, “Enantioselective analysis of the methamphetamine precursors ephedrine and pseudoephedrine by capillary electrokinetic chromatography using cyclodextrins as chiral selectors,” *Journal of Chromatography Open*, vol. 2, no. October 2021, 2022, doi: 10.1016/j.jcoa.2022.100032.
- [60] P. Dehydrogenases, “crossm Biodegradation of Ephedrine Isomers by *Arthrobacter* sp .,” vol. 86, no. 6, pp. 1–12, 2020.
- [61] Q. Wang *et al.*, “Development of sampling, pretreatment and detection methods for ephedrine and related substances in complex samples,” *Microchemical Journal*, vol. 189, no. February, p. 108538, 2023, doi: 10.1016/j.microc.2023.108538.
- [62] R. Young, M. Bondarev, and R. A. Glennon, “An examination of isomeric phenylpropanolamines in (-)ephedrine-trained rats,” *Drug Alcohol Depend*, vol. 57, no. 1, pp. 1–6, 1999, doi: 10.1016/S0376-8716(99)00052-6.
- [63] H. Segawa *et al.*, “Stereoselective analysis of ephedrine and its stereoisomers as impurities and/or by-products in seized methamphetamine by supercritical fluid chromatography/tandem mass spectrometry,” *Forensic Sci Int*, vol. 318, p. 110591, 2021, doi: 10.1016/j.forsciint.2020.110591.
- [64] S. S. Vansal and D. R. Feller, “Direct effects of ephedrine isomers on human β -adrenergic receptor subtypes,” *Biochem Pharmacol*, vol. 58, no. 5, pp. 807–810, 1999, doi: 10.1016/S0006-2952(99)00152-5.
- [65] J. Rice, K. Proctor, L. Lopardo, S. Evans, and B. Kasprzyk-Hordern, “Stereochemistry of ephedrine and its environmental significance: Exposure and effects directed approach,” *J Hazard Mater*, vol. 348, no. January, pp. 39–46, 2018, doi: 10.1016/j.jhazmat.2018.01.020.
- [66] K. Lertratanangkoon, “OF,” 1982.
- [67] J. Roberts, “Separation of isomeric metabolites of carbamazepine by liquid chromatography and high resolution accurate mass,” 2023.
- [68] T. A. Simon, J. H. Simon, E. G. Heaning, A. Gomez-Camirero, and J. P. Marcu, “Delta-8, a Cannabis-Derived Tetrahydrocannabinol Isomer: Evaluating Case Report Data in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database,” *Drug Healthc Patient Saf*, vol. 15, pp. 25–38, 2023, doi: 10.2147/DHPS.S391857.
- [69] F. Pisani *et al.*, “Impairment of carbamazepine-10, 11-epoxide elimination by valnoctamide, a valpromide isomer, in healthy subjects.,” *Br J Clin Pharmacol*, vol. 34, no. 1, pp. 85–87, 1992, doi: 10.1111/j.1365-2125.1992.tb04114.x.
- [70] A. O. Surov, A. G. Ramazanova, A. P. Voronin, K. V. Drozd, A. V. Churakov, and G. L. Perlovich, “Virtual Screening, Structural Analysis, and Formation Thermodynamics of Carbamazepine Cocrystals,” *Pharmaceutics*, vol. 15, no. 3, pp. 1–23, 2023, doi: 10.3390/pharmaceutics15030836.
- [71] M. Hill *et al.*, “Effects of valproate and carbamazepine monotherapy on neuroactive steroids, their precursors and metabolites in adult men with epilepsy,” *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 122, no. 4, pp. 239–252, 2010, doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.06.003.
- [72] G. Palareti *et al.*, “Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study,” *Int J Lab Hematol*, vol. 38, no. 1, pp. 42–49, 2016, doi: 10.1111/ijlh.12426.
- [73] A. Bahlmann, W. Brack, R. J. Schneider, and M. Krauss, “Carbamazepine and its metabolites in wastewater: Analytical pitfalls and occurrence in Germany and Portugal,” *Water Res*, vol. 57, pp. 104–114, 2014, doi: 10.1016/j.watres.2014.03.022.
- [74] P. M. Nowak, M. Mitoraj, F. Sagan, and R. Wietecha-Postuszny, “Differentiation of isomeric metabolites of carbamazepine based on acid-base properties; Experimental vs theoretical approach,” *J Chromatogr A*, vol. 1651, 2021, doi: 10.1016/j.chroma.2021.462275.