



Studieretningsprojekt 2013/14

Elevens navn: Oskar Wilborg Exsteen

Klasse: 3y 22

	Fag:	Vejleder:
Studieretningsfag på A-niveau	BT	CB Cecilia Björkman
Fag på mindst B-niveau	DA	KR Poul Kristensen
Eventuelt 3. fag		

Område (udfyldes af eksaminator)

Lægemidler

Opgaveformulering (udfyldes af eksaminator)

Acetylsalicylsyre

På FARMA, Københavns Universitet, skal du udføre følgende eksperimentelle arbejde:

- Syntese af acetylsalicylsyre.
- Stoffet analyseres og karakteriseres vha. bestemmelse af smeltepunkt, TLC og NMR-spektroskopi.

I besvarelsen af opgaven skal indgå:

En grundig redegørelse for de udførte eksperimenter, herunder de enkelte reaktionstrin med tilhørende reaktionsskemaer og reaktionsbetingelser. En vurdering af de opnåede resultater, herunder udbyttet og renheden af det fremstillede stof.

En gennemgang af principperne bag NMR-metoden og en fortolkning af det fremstillede spektrum, samt en kortfattet redegørelse for principperne ved TLC.

En redegørelse for acetylsalicylsyres anvendelse og virkemåde som lægemiddel.

På baggrund af ovenstående skal du udarbejde en artikel (af ca. 5 siders omfang) til et populærvideenskabeligt magasin (som fx Illustreret Videnskab eller National Geographic) om emnet acetylsalicylsyre.

Opgaven skal endelig indeholde en meta-opgavedel, hvor du – primært ud fra en danskfaglig vinkel – redegør for dine formidlingsmæssige overvejelser i forbindelse med artiklens sprog, indhold og udformning.

Det forventes, at opgaven har et omfang svarende til **15 – 20** normalsider.

(Indholdsfortegnelse, noter, litteraturliste, grafer, illustrationer etc. medregnes ikke i sidetallet).

Vejleders underskrift:

Vejleders underskrift:

Jeg bekræfter herved med min underskrift, at opgavebesvarelsen er udarbejdet af mig. Jeg har ikke anvendt tidligere bedømt arbejde uden henvisning hertil, og opgavebesvarelsen er udfærdiget uden anvendelse af uretmæssig hjælp og uden brug af hjælpemidler, der ikke har været tilladt under prøven

Elevens underskrift

Opgaven udleveres d. 5/12 2013 kl. 14.00 i kantinen

Opgaven afleveres d. 19/12 2013 kl. 14.00 i 4 eksemplarer i adm. 2

Husk dette ark som forside i alle 4 eksemplarer

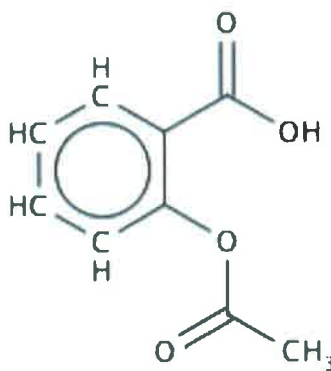
STUDIERETNINGSPROJEKT

Acetylsalicylsyre

Af Oskar Wilborg Exsteen



Acetylsalicylsyres første indtrædelse på lægemiddelmarkedet skete som rent pulver i flasker som denne



Strukturformlen af acetylsalicylsyre

1. Abstract

This paper explores the acetylsalicylic acid – an analgesic remedy used in well-known painkillers as Aspirin, Treo and Magnyl. Along with that, it is investigating how the, sometimes, difficult world of biotechnology can be disseminated to people with just a regular interest in learning. It aims to show how the use of different scientific approaches can help create a broad understanding of an otherwise complex subject. By using methods from both the faculty of arts and the faculty of science to reveal all the aspects of acetylsalicylic acid, it is not only discovered how an Aspirin affects prostaglandins in the damaged area to weaken the pain, and how a chemical product can be analysed with both simple and advanced tools – it is also shown how it revolutionized the pharmaceutical world when it first came in production as Aspirin, and how it has surprised the scientist more than once, by proving to be more than just a painkiller.

wow!

2. Forord

Indledningsvis vil jeg gerne takke FARMA for to spændende dage i forbindelse med fremstillingen af acetylsalicylsyre. En stor tak til Claus Hatt Jensen, Ph.d.-studerende ved FARMA, som stod for forsøget, samt små oplæg undervejs og efterfølgende har været til rådighed for spørgsmål og eftertanker. En stor del af min viden omkring syntesen af acetylsalicylsyre kommer herfra.

Derudover skal det siges, at alle strukturformler er lavet i MarvinSketch, og billeder er, hvis ikke andet er angivet, taget med eget kamera eller udleveret af FARMA (NMR-spektrene).

Indholdsfortegnelse

1. ABSTRACT	2
2. FORORD	2
INDHOLDSFORTEGNELSE.....	3
3. INDLEDNING.....	4
<u>4. DEN NATURVIDENSKABELIGE RAPPORT</u>	5
4.1 SYNTSE AF ACETYLSALICYLSYRE.....	5
4.1 VURDERING AF RESULTATER.....	8
4.2 NMR-SPEKTROSKOPI.....	9
4.2.1 ¹ H-NMR TEORI	9
4.2.2 FREMSTILLEDE SPEKTRE.....	11
4.3 TLC-METODEN	14
4.4 KONKLUSION PÅ FORSØGET	15
4.5 ACETYLSALICYLSYRE SOM LÆGEMIDDEL.....	15
4.5.1 Oprindelse	16
4.5.2 Klassificering	16
4.5.3 Virkemåde.....	17
4.5.4 Bivirkninger	18
<u>5. DEN POPULÆRVIDENSKABELIGE ARTIKEL</u>	19
<u>6. META-OPGAVEDEL</u>	25
6.1 SPROGET	25
6.2 INDHOLDET	26
6.3 UDFORMNINGEN.....	26
7. SAMLET KONKLUSION.....	27
8. LITTERATURLISTE	28
9. BILAG.....	30

3. Indledning

For mere end 100 år siden, nærmere bestemt i 1897, lykkedes det tyske Felix Hoffmann at syntetisere acetylsalicylsyre ud fra salicylsyre og eddikesyre. To år senere valgte Bayer AG – en stor kemi- og lægemiddelkoncern hos hvilken Hoffmann var ansat – at udgive acetylsalicylsyre under navnet Aspirin. Det har været på markedet lige siden, og har undervejs fået selskab af andre lægemidler, som Treo og Magnyl, hvor acetylsalicylsyre ligeledes er det smertestillende stof. Acetylsalicylsyre har flere virkeområder. Det virker smertelindrende, febernedsættende, antiinflammatorisk og antikoagulerende, og er derfor, over 100 år senere, stadig et meget anvendt lægemiddel – der sælges 40.000 ton aspirin årligt¹. I en tid, hvor forbruget af hovedpinepiller er steget voldsomt, er acetylsalicylsyre dog i Danmark blevet overhalet af paracetamol, bedre kendt som panodil, som det mest solgte smertestillende i håndkøb. Dette skyldes hovedsageligt, at paracetamol ikke forårsager mave-tarm blødninger ved længere tids brug, som det kan være tilfældet med acetylsalicylsyre.

På FARMA, Københavns Universitet, blev der, som forberedelse til dette projekt, fremstillet acetylsalicylsyre. Med forsøget som delvis baggrund, vil denne opgave, i to adskilte dele – en naturvidenskabelig rapport og en populærvidenskabelig artikel – forsøge at belyse lægemidlet acetylsalicylsyre – lige fra fremstilling og oprindelse, til virkemåde og anvendelse. Derudover vil der, i en tredje del, blive redegjort for de formidlingsmæssige overvejelser i forbindelse med præsentationen af acetylsalicylsyre i den populærvidenskabelige artikel.

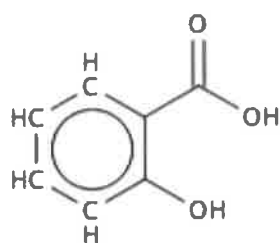
¹ Aurum 2, s. 337 (bogen er udgivet i 2007)

4. Den naturvidenskabelige rapport

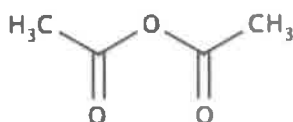
4.1 Syntese af acetylsalicylsyre

Den eksperimentelle del af dette studieretningsprojekt blev udført hos FARMA. I dette afsnit vil der blive redegjort for syntesens reaktionstrin og betingelser, og der vil blive diskuteret hvilke fejkilder og problemer der kan opstå under syntesen.

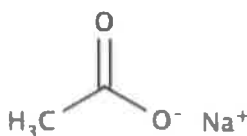
Ved syntetiseringen af acetylsalicylsyre spillede følgende stoffer en stor rolle:



Trivialnavn:	Salicylsyre
Systematisk navn:	2-hydroxybenzoesyre
Molekylformel:	$C_6H_4(OH)COOH$
Molar masse:	138,121 g/mol
Anvendt mængde:	4,0 g

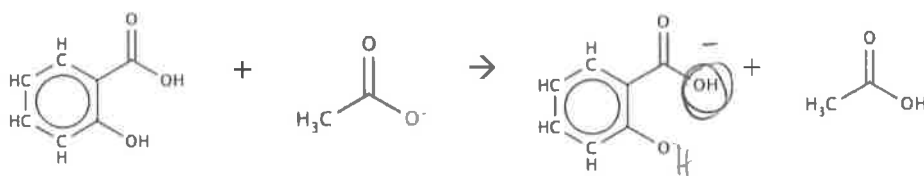


Trivialnavn:	Eddikesyreanhydrid
Systematisk navn:	Ethanoyl ethanoat
Molekylformel:	$(CH_3CO)_2O$
Molar masse:	102,09 g/mol
Anvendt mængde:	8 mL



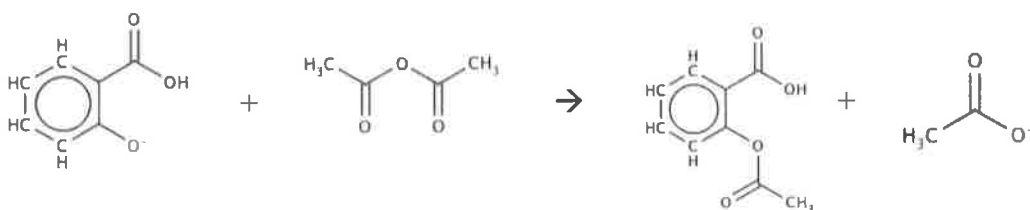
Trivialnavn:	Natriumacetat
Systematisk navn:	Natriumacetat
Molekylformel:	$H_3CCOONa$
Molar masse:	82,03 g/mol
Anvendt mængde:	0,8 g

Fra man har salicylsyre, til man står med en ren udgave af acetylsalicylsyre, er der flere trin. Salicylsyren har to funktionelle grupper; hydroxygruppen og carboxylsyregruppen. For at få acetylsalicylsyre, skal man have eddikesyreanhydrid til at reagere med hydroxygruppen. Dette er dog lettere sagt end gjort, hvilket vil blive forklaret senere. I første omgang vil der blot blive redegjort for den påkrævede reaktion. Her bruges natriumacetat, som er eddikesyres korresponderende base. Reaktionen kaldes reaktion 1 og ser således ud (natrium-ionen udelades, da den er tilskuerion):



Denne reaktion er en syre/base-reaktion. Det ses, at der foregår en hydronudveksling mellem salicylsyre og natriumacetat, hvilket giver produkterne eddikesyre og salicylsyres korresponderende base. Når ovenstående reaktion har fundet sted, vil oxygenatomet fra den tidligere hydroxygruppe have et ledigt elektronpar, og det er dermed klar til at binde sig til et nyt stof.

Overordnet set består acetylsalicylsyre af salicylsyre og eddikesyre. Ved dannelsen af acetylsalicylsyre bruger man dog ofte eddikesyreanhydrid, da det er langt mere reaktivt end den ordinære eddikesyre. På trods af, at det er to syrer der reagerer med hinanden, er acetylsalicylsyre en ester og ikke et syreanhydrid. Dette skyldes, som tidligere nævnt, at eddikesyren skal reagere med hydroxygruppen, for at acetylsalicylsyren dannes. Da det er OH-gruppen fra salicylsyren der reagerer med COOH-gruppen fra eddikesyren, kan man sige, at det er en reaktion mellem en alkohol og en syre og der er derfor tale om en esterdannelse. Denne reaktion kaldes en acetylering, idet en acetylgruppe, her fra eddikesyren, indføres i den organiske salicylsyre på hydroxygruppen. Den beskrevne reaktion er reaktion 2 og ser således ud:



Acetylsalicylsyre er altså salicylsyres ester med eddikesyre, og det har vist sig, at dette derivat af salicylsyre, besidder samme smertelindrende effekt, men er mindre irriterende for slimhinderne.

Hvis man kan få disse reaktioner til at forløbe, vil man kunne udfælde acetylsalicylsyre. Det er dog ikke så simpelt, som det er fremlagt ovenfor. Her følger en gennemgang af forløbet hos FARMA. I laboratoriet nedkøles eddikesyreanhydriden til 0 °C, hvilket sikrer, at anhydriden ikke reagerer for voldsomt med eventuelt vand i kolben. Natriumacetat og salicylsyre tilsættes og blandes ved 0 °C. Eddikesyreanhydrid kan reagere kraftigt med vand, men reaktionen med salicylsyre foregår langsomt og derfor hæves temperaturen til ca. 60 °C når salicylsyre og natriumacetat er fordelt.

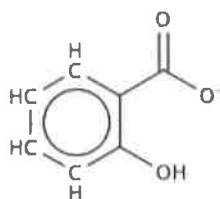
men de her
Hvordan ses
NEDSØR

her den
allerede

phenol

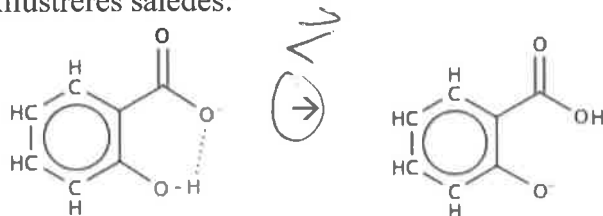
✓

Ved denne opvarmning skulle begge førnævnte reaktioner gerne finde sted, hvilket vil give en opløsning af acetylsalicylsyre og acetat. Der er dog et problem, og forklaringen er kun et bud. Det forholder sig sådan, at stærke syrer vil blive deprotoneret før svagere syrer ved reaktion med en base. Dette er relevant, da salicylsyrens carboxylsyregruppe har pK_s -værdien 2,98 mens hydroxygruppen har 13,6². Som bekendt er en syre stærkere, jo lavere pK_s og COOH-gruppen har dermed langt stærkere syreegenskaber end OH-gruppen. Rent kemisk set, burde COOH-gruppen derfor afgive sin hydron i stedet for OH-gruppen, hvilket ville give salicylat, $C_6H_4(OH)COO^-$, og dermed intet acetylsalicylsyre. Et bud på, hvorfor man alligevel ender med acetylsalicylsyre, er at der er et mellemtrin mellem reaktion 1 og 2. Ved dette mellemtrin kunne man forestille sig, at carboxylsyregruppen rent faktisk deprotoneres, og man dermed får stoffet salicylat:



Salicylat

Det kan så tænkes, at det negativt ladede oxygenatom vil forsøge at danne en hydrogenbinding med hydrogenatomet fra hydroxygruppen, og at man på den måde alligevel ender med et ledigt oxygenatom på den tidligere hydroxygruppe. I så fald kan det illustreres således:



Hvis dette mellemtrin rent faktisk forløber, forklarer det hvorfor reaktion 2 kan forløbe og dermed hvorfor man kan fremstille acetylsalicylsyre på denne måde. Mellemtrinnet vil dermed også være en reaktionsbetingelse for reaktion 2, ligesom temperaturstigningen er det, forstået på den måde, at den øger reaktionshastigheden betragteligt. Efter ca. 30 minutter ved 60 °C blandes opløsningen med vand og det placeres i et isbad. Herved udfælder acetylsalicylsyren som krystaller der kan frafiltreres. Der kan dog være forskellige urenheder i det frafiltrerede stof, og derfor benyttes herefter

² Værdierne er aflæst i Databog Fysik og Kemi, s. 125 (stof nr. 15)

metoden *omkrystallisering*. Ved omkrystallisering udnytter man, at faste stoffer har lettere ved at opløses i et opløsningsmiddel ved høj temperatur, end ved lav. Her blev der anvendt ethanol og vand til at danne en varm mættet opløsning af acetylsalicylsyren. Ved efterfølgende nedkøling vil acetylsalicylsyren udkrystallisere, men da der ikke er dannet en mættet opløsning af urenhederne, vil de forblive opløst. Resultatet af en ny filtrering skulle derfor gerne være ren acetylsalicylsyre, som skal sættes til afdampning for at slippe af med rester af opløsningsmidlet. Både opvarmning og nedkøling er reaktionsbetingelser for at udfældningen finder sted.



Opstilling ved acetylsalicylsyrens udfældning

Rent!!!

4.1 Vurdering af resultater

Der er forskellige parametre man kan anvende, til at analysere og vurdere forsøgsresultater. Der vil i de følgende afsnit blive redegjort for NMR-spektroskopi og TLC-metoden, så her følger blot beregninger og undersøgelse af smeltepunkt.

Udbytteprocenten kan beregnes på følgende måde:

Det fremstillede acetylsalicylsyre vejes og stofmængderne af salicylsyre og acetylsalicylsyre beregnes med formlen $n = \frac{m}{M}$:

$$n(\text{salicylsyre}) = \frac{4 \text{ g}}{138,12 \text{ g/mol}} = 0,02896 \text{ mol}$$

$$n(\text{acetylsalicylsyre}) = \frac{0,13 \text{ g}}{180,16 \text{ g/mol}} = 0,00072158 \text{ mol}$$

$n(\text{CH}_3\text{COO}^-)!$
 $\angle n(\text{salicylsyre})$

$n(\text{anhydrid}) ??$

Herefter kan udbytteprocenten beregnes ved at dividere stofmængderne og gange med 100 %:

$$\frac{0,00072158 \text{ mol}}{0,02896 \text{ mol}} \cdot 100 \% = 2,49 \%$$

Der er altså tale om en meget lav udbytteprocent i dette tilfælde. Dette kan skyldes forskellige ting. Det kunne tyde på, at der er blevet dannet en stor mængde biprodukter, som er blevet filtreret fra undervejs. Det kunne f.eks. være, hvis det mulige mellemtrin kun har fundet sted i en lav grad. Det er også sandsynligt, at der har været tale om en dårlig omkrystallisering, hvor produktet ikke har haft tid nok til at fælde ud. For at sikre en fuldkommen udfældning, kunne man lade opløsningen stå i et køleskab

natten over. Det var der dog ikke tid til, da produktet skulle være tørt til undersøgelse dagen efter, og derfor fik det højst sandsynligt for lidt tid til at udfælde

Bestemmelse af smeltepunktet kan hurtigt give en indikation af renheden af et stof. Smelter stoffet ved lavere temperatur end tabelværdien er det tegn på urenheder i stoffet. Smeltepunktet blev bestemt ved apparatet på billedet, til 127,7 °C. Tabelværdien for acetylsalicylsyre er 135 °C og afvigelsen må derfor siges at være relativt høj. Jo højere renheden er, jo mindre vil afvigelsen være. Hvor udbytteprocenten sagde noget om kvantiteten af produktet, siger smeltepunktet noget om kvaliteten – og det tyder altså på en stor urenhed på grund af den store afvigelse.



Smeltepunktsapparat



4.2 NMR-spektroskopi

Der findes forskellige former for spektroskopi med hvert deres formål. Den mest kendte metode er vel nok spektrofotometrien, hvor man måler absorbansen af et stof ved lysindstråling med enten UV- eller VIS-lys³. Denne metode kan f.eks. bruges til at måle intensiteten af en reaktion hvis enten reaktant eller produkt absorberer. Andre former kan i stedet bruges til at undersøge strukturen af stoffer. Under denne kategori hører NMR-spektroskopian, som også blev brugt i forbindelse med forsøget på FARMA.

?

4.2.1 ¹H-NMR teori

NMR er en engelsk forkortelse for Nuclear Magnetic Resonance, som kan oversættes til kernemagnetisk resonans. I forbindelse med NMR-spektroskopi er et vigtigt begreb "spin". Spin er et indre impulsmoment som både foregår ved elektroner og nukleoner. Ved NMR er det nukleonernes spin der er relevant.

Spinnet kan (ske) i to retninger. Disse retninger angiver man ved spinkvantetallene $+\frac{1}{2}$ og $-\frac{1}{2}$. I atomkernerne vil protoner og neutroner oftest have parvist, modsatte rettede spin, hvilket betyder, at det samlede spinkvantetal vil blive 0 for atomer med lige mange protoner og neutroner. Ved NMR-spektroskopi udnytter man, at nogle atomkerner ikke har lige mange protoner og neutroner, og at de derfor vil have et

³ UV: ultraviolet, VIS: visible (synligt)

samlet spin på $+\frac{1}{2}$ eller $-\frac{1}{2}$. Det mest anvendte atom er hydrogenatomet, som kun består af en proton og en elektron. Da der ikke er en neutron til at opveje, vil kernen have et spin. Det samme gælder for ^{13}C -kerner, her er der blot en neutron i overskud.

Man bruger et NMR-spektrometer til at undersøge sit stof. Et sådant spektrometer indeholder en elektromagnet, en radiosender og en radiomodtager⁴. Ved at afkøle magneten til få grader over det absolutte nulpunkt, kan man skabe et utrolig kraftigt magnetfelt. Man kan beregne et NMR-spektrometers magnetiske feltstyrke, B_0 , ved at dividere apparatets frekvens, f , med det magnetogyriske forhold, γ , for den pågældende type kerne. Det kunne f.eks. være et ^1H -NMR-spektrometer med frekvensen 400 MHz. γ for ^1H -kerner er 42,58 MHz/T (T= Tesla: enheden for den magnetiske feltstyrke). Feltstyrken vil dermed være:

$$B_0 = \frac{f}{\gamma} = \frac{400 \text{ MHz}}{42,58 \text{ MHz/T}} = 9,4 \text{ T}$$

Til sammenligning giver Jordens magnetfelt en feltstyrke i Danmark på $50 \mu\text{T}$ ⁵.

Dette kraftige magnetfelt kaldes det ydre magnetfelt og bruges til at påvirke kernerne. Når de anbringes i et ydre magnetfelt i et spektrometer, vil kernerne enten orientere sig parallelt eller antiparallelt i forhold til magnetfeltets retning. På den måde bliver nogle kerner i besiddelse af lidt mere energi end andre – de antiparallelle har højere energi end de parallelle. Ved hjælp af elektromagnetisk stråling fra radiosenderen, er det muligt, at anslå kernerne fra lavt til højt energiniveau. Radiomodtageren måler hvor meget af strålingen der absorberes af de anslåede kerner. Frekvensen, ved hvilken absorptionsen måles, angives i ppm (parts per million) i forhold til et referencestof og kaldes *det kemiske skift*, δ . Ofte bruges referencestoffet tetramethylsilan, TMS. Det kemiske skift beregnes således:

$$\delta = \frac{f - f_{\text{TMS}}}{f_{\text{spektrometer}}}$$

Grunden til, at alle ^1H -kernerne ikke absorberer ved samme frekvens er, at elektroner skaber et modsat rettet magnetfelt i forhold til det ydre, med deres bevægelser. På den måde afskærmes kernerne af elektroner, og jo bedre afskærmet en kerne er, jo mindre kemisk skift vil den have. Befinder en kerne sig tæt på et elektronegativt atom, det kunne være fluor, oxygen, chlor eller nitrogen, vil dette tiltrække elektronen, og kernen vil dermed være dårligere afskærmet og få et højere kemisk skift. Alkylgrupper

spin

⁴ Aurum 3, s. 101: Illustration af komponenterne

⁵ Aurum 3, s. 100.

vil have en lille forskel i kemisk skift alt efter forgrening, da der er en lille forskel i elektronegativitet mellem hydrogen og carbon⁶. Dermed får en methylgruppe, $-\text{CH}_3$, et lavere kemisk skift end en methylen gruppe, $-\text{CH}_2-$, som har et lavere kemisk skift end en methingruppe, $>\text{CH}-$. TMS har fire methylgrupper bundet til et siliciumatom, som har en lav elektronegativitet⁷. Alle tolv ^1H -kerner er afskærmet lige godt i TMS, hvilket resulterer i et enkelt signal ved et meget lavt kemisk skift – så lavt, at det bruges som nulpunkt for de fleste andre stoffers spektre.

Ud over det kemiske skift, indgår nogle andre faktorer i et NMR-spektrum. Det er ved at sammenholde disse faktorer, at man kan få et overblik over hvilket stof der er tale om. Man taler om integral, kobling og naboer, hvilket samlet set kan fortælle noget om tilordningen, altså den indbyrdes beliggenhed af kernerne. Integralet angiver antallet af ^1H -kerner pr. signal og fortæller dermed hvor mange kerner der er i stoffet. Kobling og antal naboer hænger sammen; naboer = kobling – 1. Koblingen kan aflæses ved at se på antallet af linjer, altså opsplitningen, ved et signal. En kerne vil blive påvirket af magnetfeltet fra nabokernen, hvormed der vil opstå en såkaldt spin-spin-kobling og signalet vil dele sig. Antallet af linjer afhænger af hvor mange naboer kernen har.

4.2.2 Fremstillede spektre

Man kan have to forskellige tilgange til et NMR-spektrum. Hvis man har en forventning om hvilket stof der er tale om, kan man undersøge spektret med henblik på at få be- eller afkræftet sin hypotese. Derudover kan man forsøge at fastslå strukturen af et ukendt stof. På FARMA var intentionen at fremstille acetylsalicylsyre, og de fremstillede spektre vil derfor undersøges med henblik på at be- eller afkræfte om dette er lykkedes. Når et spektrum skal fortolkes, kan det ofte være en god hjælp, at anvende et skema, for at gøre det mere overskueligt. Det kan dog allerede nu afsløres, at spektrene i dette tilfælde ikke er specielt gode, fordi nogle kerner ”faldt af”, og et skema vil derfor ikke være til megen hjælp. Der blev fremstillet tre spektre. Et for salicylsyre, et for en uren udgave af acetylsalicylsyre og et for en ren udgave⁸.

⁶ Aurum 2, s. 164 – elektronegativitetstabel. H = 2,1 khi og C = 2,5 khi

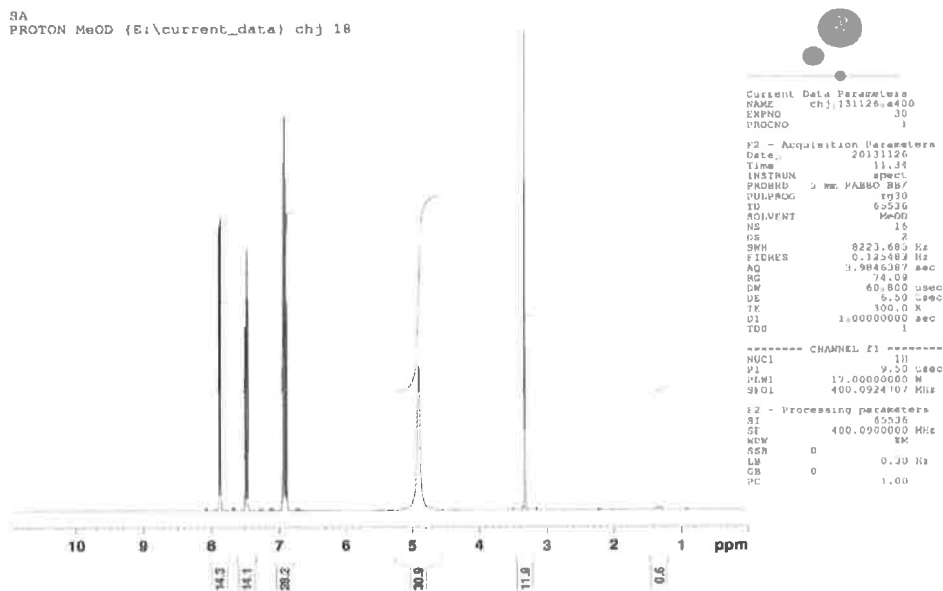
⁷ Aurum 2, s. 164. Si = 1,8 khi. Kilden angives, da der er forskellige måder at beregne elektronegativiteten på.

⁸ Renheden blev afgjort med en TLC-prøve

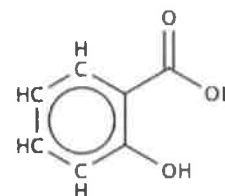
NB: det gælder for alle spektrene, at der ved kemisk skift 3,4 og 4,8 er signal. Disse signaler skyldes rester af methanol og skal derfor ikke indgå i fortolkningen. Spektrene i større format vedlægges i bilag.

opløsnings-
midlet

Salicylsyre:



NMR-spektrometret giver et bud på integralerne, men det er relative tal. De rigtige integraler findes ved at se på forholdet imellem dem. Der er to signaler med integralet ca. 14 og et signal med ca. 28. Det passer derfor med, at der er to signaler med integral 1 og et signal med integral 2. Dette passer fint med salicylsyrens benzenring, hvor der i alt er fire hydrogenatomer. Benzenringe har typisk et kemisk skift omkring 7 ppm, hvilket også passer fint med signalerne her. Grunden til, at der er tre signaler og ikke fire, er at to af kernerne er så tæt på at være lige godt isolerede, at de opfattes som et enkelt signal af spektrometret. Eftersom der er seks hydrogenatomer i salicylsyre, mangler der nu to, og de er ikke at se på spektret. Hos FARMA lød forklaringen, at de var "faldet af". Det kan dog uddybes lidt. Salicylsyren – og begge udgaver af acetylsalicylsyrerne for den sags skyld – er opløst i methanol. Da der er langt mere methanol end salicylsyre, ville normal methanol dominere spektret fuldstændigt, og man ville derfor ikke få salicylsyren i fokus. Derfor bruges en speciel form for methanol, hvor hydrogenatomerne er erstattet af deuterium – altså tungt brint. Deuterium indeholder, foruden protonen og elektronen, også en neutron. Dermed bliver spinkvantetallet = 0 og methanol



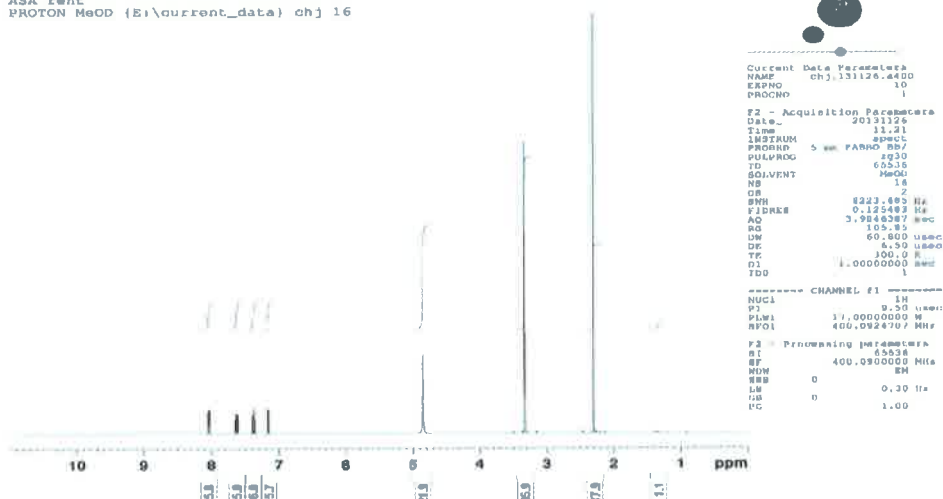
strukturen af salicylsyre

vil ikke indgå i spektret. Grunden til, at der mangler signal fra carboxylsyregruppen og hydroxygruppen er, at deuterium fra metanolen har sat sig på i stedet for hydrogenatomerne og dermed kommer der intet udsving.

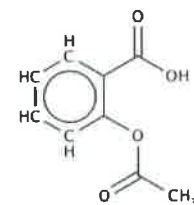
OK

Ren acetylsalicylsyre:

ASA rent
PROTON MeOD (E:\current_data) chj 16



Her ses først et højt signal ved 2,3 ppm. Af de relative tal beregnes at et integral på 6 = 1 kerne. Det første signal er ca. 18, og består derfor af tre hydrogenkerner. Det må derfor være methylgruppen der her er tale om. Det passer også med tabelværdien som er på 2,2 ppm. Derudover ses fire små signaler med kemiske skift mellem 7 og 8. De repræsenterer hver især et enkelt hydrogenatom, og det passer derfor godt med de fire hydrogenatomer fra benzenringen. Med hensyn til COOH-gruppen er der sket det samme som ved salicylsyren, og der er derfor intet signal.

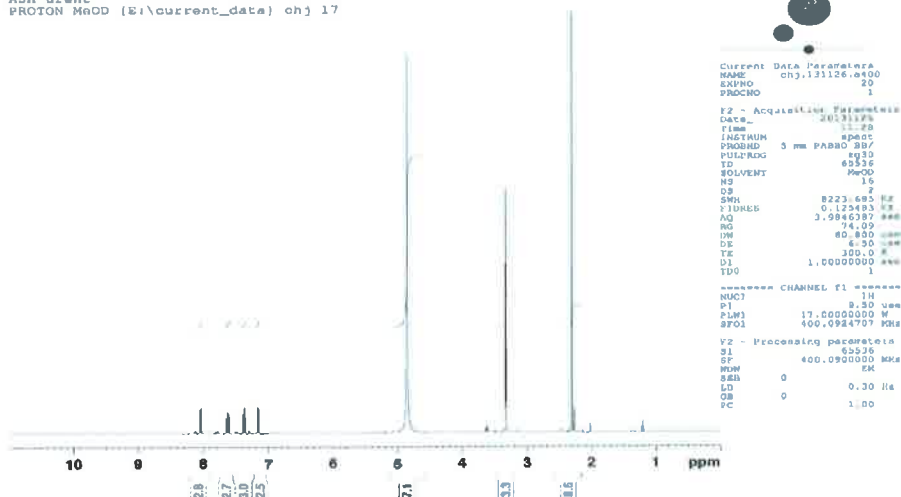


strukturen af acetylsalicylsyre

Uren acetylsalicylsyre:

SYNTEPRODUKT ?

ASA urent
PROTON MeOD (E:\current_data) chj 17



Her ses de samme signaler som ved den rene acetylsalicylsyre, samt et meget lavt signal omkring 1,2 ppm. Det er svært at sige, hvad det lave signal skyldes – apparatet har heller ikke givet det noget integral. Et umiddelbart bud på en urenhed kunne være salicylsyre eller salicylat. Benzenringene giver næsten de samme kemiske skift, og de kan derfor opfattes som samme stof af spektrometret. Men så længe deuterium kan sætte sig på forskellige grupper i stedet for hydrogenatomerne, er det ikke muligt at sige noget endegyldigt om urenheder, ud fra dette spektrum. TLC-undersøgelsen kan dog be- eller afkræfte om der er tale om salicylsyre.

4.3 TLC-metoden

TLC er en engelsk forkortelse for Thin-Layer Chromatography, som oversat til dansk betyder tyndtlagskromatografi. Det er en nem og hurtig metode man kan benytte til at undersøge et stofs renhed. Ved undersøgelsen på FARMA bestod TLC-pladen af aluminium påført et tyndt lag kiselgel – siliciumdioxid på fast form som små korn. Dette kaldes den stationære fase og er meget fugtighedssugende. Derudover skal man bruge en mobil fase, kaldet eluenten, som TLC-pladen placeres i. Eluenten var her en blanding af ethylacetat, benzin og eddikesyre. Metoden går herefter ud på, at man undersøger stoffernes polaritet, ved at lade dem vandre med eluenten op ad kiselgelen. Jo mindre polært et stof er, jo længere vil det vandre op ad den stationære fase. Følgende billeder er taget ved TLC-undersøgelsen på FARMA og illustrerer hvordan TLC-metoden fungerer:



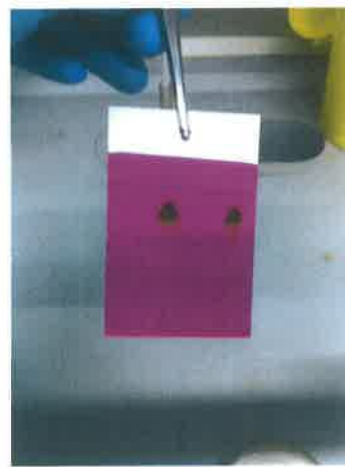
1

Stoffer vandrer med eluenten



2

UV-lys viser stoffernes vandring



3

Kaliumpermanganat angiver stoffer der let oxideres

Bogstaverne står for:

- S= salicylsyre

- AS= blanding af salicylsyre og den fremstillede acetylsalicylsyre
- A= fremstillet acetylsalicylsyre

Af billede 2 ses det, at acetylsalicylsyren giver to pletter ved UV-lys. Det skyldes, at den fremstillede acetylsalicylsyre er uren – hvilket også fremgik af smeltepunktundersøgelsen – og at der dermed er et stof med en anden polaritet indblandet. Ved at dyppe pladen i kaliumpermanganat, fremgår det hvilke stoffer der let oxideres. Det ses, at salicylsyre oxideres, men acetylsalicylsyre gør ikke. Da der ikke er nogen oxidationsplet hvor acetylsalicylsyren er alene, betyder det, at det ikke kan være salicylsyre der er urenheden i acetylsalicylsyren.



4.4 Konklusion på forsøget

Man må sige, at forsøget med fremstilling af acetylsalicylsyre, har været et godt stykke fra vellykket. Ikke nok med at udbyttet var meget lavt, det var også meget urent. Det har sandsynligvis været en kombination af flere uheldige faktorer. Der er god grund til at tro, at der har været for stor utålmodighed ved udfældningerne, især ved omkrystalliseringen, hvilket har været stor årsag til det lave udbytte. Der kan også være sket en ubemærket fejl undervejs, som kan forklare det meget urene produkt. Det er svært at sige hvad urenheden/urenhederne kan være, men et bud er, at mellemtrinnet – hvis det er det der sker – kun har forløbet i en lav grad, og dermed kan en urenhed være salicylat.



På trods af den manglende succes med selve stoffet, har det været utrolig lærerigt og betydende, at have stået for det selv, og selv have haft at gøre med mekanikernerne. Det har skabt en god forståelse for emnet, idet man både skaber og analyserer sit eget produkt.

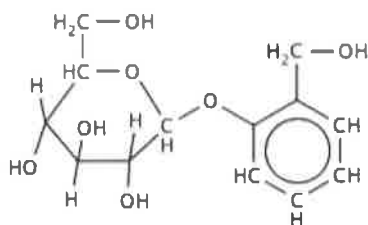
4.5 Acetylsalicylsyre som lægemiddel

Som lægemiddel går acetylsalicylsyre under mange navne. Aspirin er nok mest kendt, men det kendes også som Albyl, Magnyl og Treo, for blot at nævne nogle få. Fælles for alle disse er, at acetylsalicylsyre er det aktive, smertelindrende stof i produktet. Aspirin var et af de første lægemidler der kom på markedet færdigpakket og direkte henvendt til forbrugeren – dette skete i 1899. Siden da, har acetylsalicylsyre været ekstremt populært, og det formodes, at det er det mest solgte lægemiddel i verden⁹.

⁹ Kemi der virker, s. 75

4.5.1 Oprindelse

Allerede for over 2000 år siden anbefalede Hippokrates at man tyggede barken fra piletræer mod smerter og feber. Man ved nu, at det er salicin, som findes i saften fra pilebark, der har den smertelindrende og febernedsættende effekt. Strukturformlen for salicin er denne:



Salicin

I 1859 lykkedes det den tyske kemiker Herman Kolbe at fremstille salicylsyre syntetisk. Denne syntese sker ved først at opløse phenol i koncentreret natriumhydroxid og under moderat tryk og temperatur tillede CO_2 . Herved dannes salicylat, som kan neutraliseres til salicylsyre ved hjælp af en stærk syre. Salicylsyre virker smertelindrende på samme måde som salicin, men er samtidig meget irriterende for mavesækkens slimhinder, hvilket resulterede i mavesår for mange¹⁰. Man stræbte derfor efter at fremstille et derivat, der skabte mindre irritation, men besad samme smertelindrende effekt. Felix Hoffmann, assistent ved Bayers kemiske forskningslaboratorium, blev sat til at fremstille salicylsyrelignende forbindelser. Han havde en idé om, at hvis man kunne fremstille et derivat der var mindre surt, ville det have færre bivirkninger, og han forsøgte derfor at indkapsle en af de sure grupper. Det lykkedes i 1897, da han indkapslede hydroxygruppen ved at lade salicylsyre reagere med eddikesyre, og dermed fik han acetylsalicylsyre i en stabil og ren form. Acetylsalicylsyre kom på markedet fra Bayer i 1899 under navnet Aspirin.

4.5.2 Klassificering

Man kan dele analgetika, altså smertestillende lægemidler, op i forskellige grupper:

- Lokaltvirkende analgetika: bruges f.eks. hos tandlægen, da de kan blokere nerveledningen og dermed bedøver et område fuldstændigt.
- Opiater: stærke lægemidler som forhandles på recept og påvirker centralnervesystemet. Herunder hører bl.a. morfin.

¹⁰ Kemi der virker, s. 77

- Svagtvirkende analgetika: påvirker det perifere nervesystem, altså områderne hvor smerterne opstår. Herunder hører acetylsalicylsyre, ibuprofen og paracetamol m.fl.

Under svagtvirkende analgetika hører acetylsalicylsyre til gruppen NSAIDs¹¹, som er en betegnelse for lægemidler uden steroider med betændelsesdæmpende virkning.

Acetylsalicylsyre er altså både smertelindrende, febernedsættende og antiinflammatorisk. Derudover virker det også antikoagulerende, dvs. det kan bruges som blodfortyndende for at modvirke blodpropper.

Nyere forskning indikerer, at et dagligt indtag af aspirin på 75 mg over 5 år, muligvis kan reducere risikoen for kræft. Der er tale om en undersøgelse der involverede 25.000 mennesker, og som har vist en nedgang i dødsfald som følge af kræft på samlet set 20 %. Dødelighed ved nogle kræftformer, som tarmkræft og spiserørskræft, har endda haft et fald på henholdsvis 40% og 60%¹². Disse resultater blev fremlagt i slutningen af 2010, og der er derfor stadig meget lidt viden om acetylsalicylsyres påvirkning af kræft risikoen.

4.5.3 Virkemåde

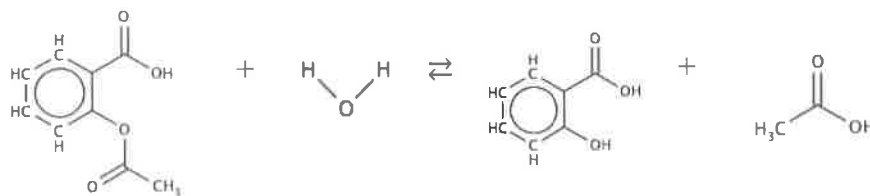
Det blev først i 1970'erne opdaget hvordan acetylsalicylsyre virker smertestillende i kroppen – en opdagelse der resulterede i nobelprisen i medicin¹³. I forbindelse med smerternes opståen i kroppen, er to smertefremkaldende stoffer relevante; bradykinin og prostaglandin. Bradykinin er et stof, der binder sig til smertereceptorer dér hvor smerten opstår og via nerverne sender smerteimpulser til hjernen. Prostaglandins funktion er den, at det gør smertereceptorerne mere følsomme overfor bradykinin, hvilket gør smerterne stærkere/mere intense. Prostaglandin dannes af den flerumættede fedtsyre arachidonsyre, som udløses fra cellerne når de beskadiges. Omdannelsen kan dog ikke ske uden enzymet cyclo-oxygenase, og det er her acetylsalicylsyren kommer ind i billedet.

Acetylsalicylsyre optages meget hurtigt i blodet, men det meste hydrolyseres næsten med det samme til salicylsyre og eddikesyre:

¹¹ Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (Non-steroide antiinflammatoriske midler)

¹² Studie fra Oxfords Universitet: se artikel: *Daily Aspirin at Low Doses Reduces Cancer Deaths, Study Finds -- But Caution Urged.*

¹³ Englænderen John Vane blev tildelt prisen i 1982 for opdagelsen



En smule af acetylsalicylsyren vil undgå hydrolysen, hvorefter denne og salicylsyren vil have lidt forskellige funktioner. Salicylsyren vil sætte sig på de aktive steder i cyclo-oxygenasen og dermed forhindre dannelsen af prostaglandiner. Efter noget tid vil salicylsyren hoppe af og systemet vil fungere normalt igen. Dette er samme princip som med ibuprofen. Acetylsalicylsyren, her med estergruppen i fokus, kan dog påvirke cyclo-oxygenasen en smule anderledes. Den del af gruppen der stammer fra ethansyre, kan binde sig til cyclo-oxygenase med en elektronparbinding, og denne binding brydes ikke før enzymet nedbrydes. Dette kaldes en irreversibel acetylering og det er grunden til, at acetylsalicylsyre virker antikoagulerende mens ibuprofen ikke gør. Ud over at skærpe smertereceptorernes følsomhed, påvirker prostaglandiner også blodpladerne. Blodpladerne bruger prostaglandiner til at meddele en eventuel sammenklumpning. Har acetylsalicylsyre først ødelagt cyclo-oxygenasen, vil blodpladen ikke kunne danne prostaglandiner i resten af sin levetid¹⁴, da den ikke har nogen cellekerne og dermed intet DNA til at kode for nyt prostaglandin. Indtager man acetylsalicylsyre over en længere periode, vil blodet derfor koagulere dårligere.

4.5.4 Bivirkninger

Bivirkningerne ved acetylsalicylsyre er meget mildere end dem man så ved brug af salicylsyre i 1800-tallet. De ubehagelige bivirkninger dengang skyldtes dog i nogen grad urenheder i stoffet samt de store mængder. I dag kommer acetylsalicylsyre i tabletter indeholdende 500 mg og den anbefalede dosis er 1-2 tabletter højst fire gange dagligt. Ved behandling med salicylsyre var det normalt at anvende 5-6 g salicylsyre dagligt, men der er i nogle tilfælde blevet anvendt op mod 15 g i døgnet ved svær sygdom¹⁵. Ved et højt forbrug af acetylsalicylsyre gennem længere tid, vil der ophobes salicylsyre i kroppen, hvilket vil irritere slimhinderne og skabe mavesår. Meget almindelige bivirkninger ved acetylsalicylsyre er halsbrand, sure opstød, kvalme og tendens til blødninger¹⁶.

¹⁴ En blodplades levetid er 8-10 døgn.

¹⁵ Se artiklen *Acetylsalicylsyre 100 år*.

¹⁶ min.medicin.dk – om aspirin

Samlet konklusion?
Lid blod afledning

5. Den populærvidenskabelige artikel



En simpel pille med mange funktioner

For 114 år siden lancerede den tyske kemi- og lægemiddelkoncern Bayer AG et nyt produkt. Produktet var ment som et middel mod smerter og feber, men det har senere vist sig, at det også har andet at byde på. Denne uges lægemiddel er Aspirin, verdens nok mest solgte medikament gennem 100 år.

Af Oskar W. Exsteen

Da unge Felix Hoffmann, assistent hos Bayer-koncernen, i 1897 fremstillede en ren og stabil form af acetylsalicylsyre, som forkortes ASA og er det smertestillende stof i aspirin, var hensigten, at det skulle erstatte salicylsyre som et smertestillende middel med færre bivirkninger. Og det var lige hvad det gjorde – med stor succes endda. Aspirin



har lige siden været et af de førende midler i kategorien smertestillende i håndkøb, men det er ikke kun som hovedpinepille, at ASA finder stor anvendelse. En stor del af forklaringen på, hvordan aspirin stadig kan sælge i så store mængder som det er tilfældet, er at ASA kan mere end blot dæmpe en tandpine. Som så mange andre lægemidler, er også ASA inspireret af naturen, så lad os derfor først dykke tilbage til inspirationskilden.

Tilbage til rødderne

- eller rettere barken, for det var piletræers bark som Hippokrates anbefalede mod smerter og feber, tilbage i 400 f.v.t. Det er ikke for ingenting, at Hippokrates kaldes lægevidenskabens fader. Det er ikke sjældent at man støder på den gamle græker når man undersøger gammel folkemedicin, og således kan også aspirin trække tråde tilbage hertil. Der findes naturligt forekom-

mende stoffer, som har været anvendt i flere tusinde år af mennesker, men det er først i de seneste par hundrede år, at man har fået mulighed for at bygge videre og optimere disse stoffer. ASA er et syntetisk stof, hvilket blot betyder, at det er kemisk sat sammen af andre stoffer. Det findes derfor ikke i naturen, men det er inspireret af

naturligt forekommende lægemidler fra plantefamilien *Spirea*. Deraf kommer navnet Aspirin – ”a” fra acetyl og ”spirin” efter spirea. Hippokrates havde altså fat i den lange ende, når han opfordrede sine patienter til at tygge pilebark. Man ved nu, at saften fra pilebark indeholder et stof kaldet salicin, som virker smertestillende, men dengang var det nok at vide om det virkede eller ej. Sådan forholdt det sig i grove træk stadig 2000 år senere, men i 1800-tallet begyndte man for alvor at få øjnene op for optimering af naturstofferne, i takt med en større kemisk viden. Acetylsalicylsyre fremstilles af salicylsyre og eddikesyre. Salicylsyre er også et syntetisk stof, men det kan fremstilles ud fra salicin, og her er så forbindelsen. Salicylsyre var et meget anvendt smertestillende stof, men det fik efterhånden et blakket ry på grund af bivirkningerne. Felix Hoffmanns far led af svær leddegigt, og høje daglige doser

Felix Hoffmann (1868 – 1946) var den første til at fremstille acetylsalicylsyre i en brugbar udgave, og han bliver derfor, af Bayer selv, kaldet aspirinens fader. (Kilde: Bayer AG)

Faktaboks

- Acetylsalicylsyre, ASA, er bedst kendt under navnet aspirin. Aspirin er dog kun et ud af mange lægemidler med ASA som det smertestillende stof. Af andre kendte midler kan nævnes Treo, Magnyl og Idotyl.
- Der sælges årligt 40.000 ton aspirin, hvilket svarer til at hvert menneske spiser 12 tabletter i gennemsnit om året.
- ASA virker smertestillende, febernedsættende, betændelsesdæmpende og blodfortyndende, og det kan købes uden recept.

af salicylsyre havde givet grumme bivirkninger i form af indre blødninger i maveregionen. Da Hoffmann fik fremstillet ASA indsendte hans chef Arthur Eichengrün det til ledelsen for at få det testet. Stoffet blev, til Hoffmann og Eichengrüns utilfredshed, afvist og test på mennesker blev forbudt dem. Dette skyldtes bl.a. at chefen for lægemiddel-laboratoriet Heinrich Dreser mente at gode lægemidler kunne lede strøm, hvilket ikke er tilfældet for ASA. Forsøgsresultater med dyr i laboratoriet viste dog, at det nye stof højst sandsynligt havde noget at byde på, og de forsøgte sig derfor alligevel med primitive forsøg på mennesker. Hoffmann udnyttede, at hans far næppe kunne få det meget værre, og han udskiftede derfor salicylsyre med acetylsalicylsyre. Her viste det sig, at

det nye stof havde samme gode effekt mod smerter, men det var mildere mod mavesækkens slimhinder. Eichengrün opnåede samme positive resultater og han valgte derfor, uden godkendelse fra Dreser, at sende stoffet til lægemiddeltest i Berlin. Herfra var der også begejstring, og Bayer valgte derfor at sende ASA på markedet under navnet Aspirin i 1899.

Da aspirin kommer på markedet har man fået en større forståelse for lægemiddelkemi, men der skulle alligevel gå over 70 år, før man forstod hvordan aspirin virker i kroppen. I mellemtiden begyndte man at se tegn på en helt ny, og meget interessant funktion hos ASA.

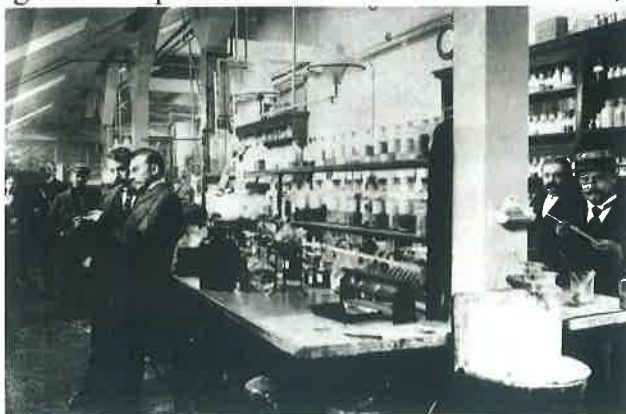
Nu også til hjertepatienter

I 1948 rapporterer en praktiserende læge i Californien, at han oplever langt færre hjerteproblemer hos de af hans patienter der regelmæssigt tager aspirin. Denne observation er en af de første indikationer af, at ASA ikke kun

virker smertestillende. Teorien bliver dog i første omgang affejet, men i 1960'erne stiger interessen for at forstå virkningen af ASA betragteligt. Der bliver udført storstilede

undersøgelser for at fastslå virk-

ningsmekanismerne og i 1971 lykkes det for Englænderen John Vane. Kort fortalt opdager han, at ASA hæmmer et enzym, der indgår ved dannelsen af det stof der skærper vores smertesanser. Enzymet hedder cyclo-oxygenase og det smerteforøgende stof hedder prostaglandin. Enzymer har et såkaldt "aktivt sted" hvorpå et stof kan sætte



Bayers videnskabelige laboratorium, tilbage i 1891
(Kilde: Bayer AG)

sig – hvis det passer ind – og blive omdannet. Det kan måske sammenlignes med en cykelmekaniker. Man kan aflevere en masse cykeldele i butikken og hente en færdiglavet cykel når de er færdige, men hvis man kommer med bildele i stedet, er der ikke meget en cykelmekaniker kan stille op. På samme måde skal stoffet passe til enzymet, ellers sker der ingen reaktion.

Det er ved at sætte sig på det aktive sted, at ASA forhindrer dannelsen af prostaglandiner. Dette var en stor opdagelse, og John Vane vandt også Nobelprisen i medicin for den i 1982.

Forskning har siden da vist, at prostaglandiner har flere funktioner i kroppen. Grunden til, at aspirin er blevet interessant for hjertepatienter er, at prostaglandiner virker som signalstof i blodet. Hvis blodet har brug for at koagulere, altså klumpe sammen, sender blodpladerne signal til hinanden med prostaglandiner. Hvis blodpladerne ikke har prostaglandinerne, kan de ikke sende signal, og blodet bliver dermed dårligere til at koagulere. Som blodfortyndende medicin, gives ASA i doser på 75 mg, hvor det som smertestillende er på 500 mg. Man kan altså nøjes med små mængder, og dermed kun få bi-

virkninger, hvis man er disponeret for blodpropper eller lignende. Det kan også have stor effekt ved indtagelse ved akutte, livstruende situationer,

f.eks. ved en blodprop, hvor blot en lille dosis kan redde liv.

Det har haft stor betydning for ASA-producenter, at stoffet viste sig at virke blodfortyndende, da det som smertestillende lægemiddel har mistet terræn til stoffer

som ibuprofen og især paracetamol, bedre kendt som panodil.

Bayers revolution

Da Bayer valgte at sende ASA på markedet under navnet Aspirin, blev det hurtigt meget populært. Der var ikke kun tale om et nyt medikament, men også en hel ny måde at sælge lægemidler på. Hidtil havde apotekerne ikke blot stået for salg, men også fremstilling af piller til folket. Pillerne blev rullet efter recept fra lægen, og dermed i individuelle doser og blandinger alt efter symptomerne. Bayer præsenterede her en helt ny tilgang til lægemiddelindustrien. De anlagde en fabrik til produktion af ASA, og sikrede at det altid var det samme rene stof der blev sendt ud til forbrugeren. I første omgang blev det stadig rullet til piller af



Nutidens laboratorier må siges at være en del mere avancerede, end for 100 år siden. Her er det fra Bayers forsyningscenter (Kilde: Bayer HealthCare AG)

Ugens syntese:

Sådan kan acetylsalicylsyre let fremstilles i 3 trin:

1. En blanding af Salicylsyre, Natriumacetat og eddikesyreanhydrid (en mere reaktionsvillig form for eddikesyre) opvarmes.
2. Blandingen tilsættes vand og nedkøles, hvormed en uren udgave af ASA udfældes som krystaller der frafiltreres.
3. Krystallerne opløses i vand og ethanol og opvarmes. Ved efterfølgende nedkøling forbliver urenhederne opløst, men den rene ASA udfældes.

apotekere, men efter få år valgte Bayer selv at fremstille aspirin-tabletter. Ved selv at stå for hele processen, fra fremstilling til pakning, kunne Bayer henvende sig direkte til forbrugerne, og på den måde forbinde deres navn med det nye succesmiddel. I dag er hele lægemiddelindustrien en mærkevarebutik, hvor mange midler virker ens, men hedder noget forskelligt, alt efter hvilket medicinalfirma de kommer fra. Det er en kæmpe industri og der er mange milliarder at tjene, hvis man får succes med et produkt.

Gammelfar trues

Man kan ikke komme uden om, at aspirin med over 100 år på bagen, er lidt af en sværvægter på medicinalmarkedet. I Danmark er aspirin dog blevet overhalet som det mest solgte smertestillende i håndkøb. Førerhunden hedder nu paracetamol, og sælges som panodil, pinex eller pamol, for blot at nævne de mest kendte. Det er, desværre for ASA-producenterne, ikke uden grund, at paracetamol er blevet det foretrukne. Selv om aspirins bivirkninger var imponerende lette i forhold til forgængeren salicylsyre, kan det alligevel have samme effekt ved længere tids brug. Man kan altså i værste tilfælde ende med mavesår ved vedvarende brug af aspirin og nye tal viser, at der årligt dør 200 danskere som følge af blødende mavesår. Derfor anbefaler sundhedsstyrelsen at man forsøger sig med paracetamol som udgangspunkt ved smerter. Paracetamol giver, hvis doseret korrekt, sjældent nogle bivirkninger. Det kan dog ved overdosis have fatale konsekvenser. En for høj indtagelse kan resultere i en uhelbredelig leverskade, der kræver transplantation. Det kan være udsigten, hvis man forsøger selvmord med paracetamol. Man dør i reglen ikke af det, men leveren kan ødelægges. Derfor blev der i september foretaget stramninger for smertestillende piller i håndkøb. Ved at sæt-

te et loft på 20 piller pr. pakke uden recept, forsøger man at komme overdoseringer og selvmordsforsøg til livs.

Fordele og ulemper ved de tre mest kendte smertestillere

Acetylsalicylsyre:

- + Har mange funktioner
- Bivirkningerne kan være ubehagelige ved længere tids brug

Ibuprofen:

- + Lidt mildere end ASA, hvilket mest skyldes lavere doser. Er derfor anvendeligt som gigtmedicin
- Kan ved højt forbrug give samme bivirkninger som ASA

Paracetamol:

- + Irriterer ikke slimhinderne, som de to andre. Bivirkningerne er derfor minimale
- Det skønnes at der årligt indlægges over 3000 personer med paracetamolforgiftning. Mange forgiftninger sker pga. selvmordsforsøg

Overrasker stadig

Bedst som aspirin falder tilbage på markedet hiver den en ny kanin op af hatten. Og det må siges, at være en stor en af slagsen. Nyere forskning tyder på, at ASA kan virke forebyggende mod visse kræftformer. Det er især i maveregionen, hvor ASA ellers virker irriterende, at kræftudbrud kan reduceres. Det er ikke noget man ved meget om endnu, men en undersøgelse fra Oxford Universitet, der involverede over 25.000 personer, har vist et fald i dødelighed som følge af kræft, hos dem der indtog lave doser af ASA dagligt gennem fem år. Det synes især virksomt mod kræft i tarmen og spiserøret, hvor der har været nedsat dødelighed på henholdsvis 40 % og 60 %.

Det kan derfor komme på tale, at ASA bliver anbefalet til personer der er disponerede overfor disse kræftformer. Der skal dog forskes mere på området inden sundhedsstyrelsen kan anbefale det.

Det er bemærkelsesværdigt, at et lægemiddel, efter over 100 år på markedet, stadig kan overraske. Især når man tænker på, at ASA nok er det mest undersøgte og efterprøvede lægemiddel i verden. At en simpel hovedpinepille ikke kun viser sig effektiv mod smerter, men også livsstilssygdomme og cellemutationer, må siges at være imponerende. Når man stadig kan finde nye funktioner hos et gammelt lægemiddel, hvem ved så hvad nye medikamenter kan gemme på af ukendte funktioner?

Det er både spændende og en smule skræmmende at tænke på, men en ting er sikkert; der bliver forsket i lægemidler som aldrig før, og kommer et middel først på markedet i dag, har det været igennem utallige test og undersøgelser forinden.

Vil du vide mere?

Læs:

Kemi der virker af Søren Munthe (2011)

Lægemiddelkemi af Hans Birger Jensen, med flere (1992)

www.sundhed.dk, patienthåndbogen (her kan du læse om alle de smertestillende stoffer).

861!

6. Meta-opgavedel

I dette afsnit forklares hvilke tanker og overvejelser jeg gjorde mig, i forbindelse med formidlingen af emnet Acetylsalicylsyre. Herunder sproget, indholdet og udformningen. Som udgangspunkt var målgruppen alment dannede mennesker, der kunne finde magasiner som Illustreret Videnskab interessante. I den videnskabelige rapport henvender jeg mig til fagfolk der forstår emnet og mekanikernes bag, men i artiklen skal det hele vinkles og omformes, så det kan vække interessen hos en ikke-involveret læser. Jeg brugte derfor meget tid på at overveje hvilket fokus der ville gøre acetylsalicylsyre interessant, og under hvilke betingelser et sådant lægemiddel ville finde vej til et populærvidenskabeligt magasin. Jeg valgte at skrive en artikel der passer til en blanding af Illustreret Videnskab og søstermagasinet Historie. Jeg har, uden af det påvirker artiklen, skrevet en underrubrik der præsenterer artiklen som én ud af en serie af artikler om lægemidler. På den måde er der lagt om til, at jeg både kommer ind på historien om acetylsalicylsyre, og dets plads i vores samfund i dag.

6.1 Sproget

Jeg har holdt sproget på et niveau, hvor de fleste kan være med. Det vigtigste ved en populærvidenskabelig artikel er, at den er underholdende, at den forholder sig ærligt til viden og at den er let at forstå. Hvis man skal fange og fastholde læseren bliver sproget nødt til at være letforståeligt og indbydende. Sproget er ikke det jeg har givet mest overvejelse. Jeg har skrevet det som jeg umiddelbart synes det passer bedst. Jeg har dog fokuseret på, at omformulere eller forklare de svære ord jeg mente var nødt til at indgå i teksten. Ved afsnittet om virkemåden vælger jeg f.eks. at beskrive cyclooxygenase og prostaglandinernes funktioner før jeg nævner deres navne, i den hensigt, at læseren dermed vil fokusere på funktionen i stedet for at studse for meget over navnet. Jeg havde til hensigt, at bruge billedsprog for at forklare lidt sværere dele, men der har ikke været meget brug for det i forhold til mit fokus i artiklen. Jeg forsøgte at bruge det til at forklare enzymeres funktion, da de også spiller en stor rolle i så meget andet i hverdagen. Med hensyn til selve emnet, valgte jeg at bruge den farmaceutiske forkortelse ASA, i stedet for acetylsalicylsyre, for at gøre det mere overskueligt for læseren. Jeg valgte ydermere at fokusere på stoffet aspirin og ofte bruge det navn i stedet, så læseren har noget velkendt at relatere acetylsalicylsyre til.

6.2 Indholdet

Jeg valgte et fokus der både tillod historie og nutid. Ved at lade artiklen give et oplysende overblik over acetylsalicylsyre, kunne jeg udvælge de dele fra den naturvidenskabelige rapport, som også ville kunne vække den almindelige læsers interesse. Det var min vurdering, at emnerne NMR-spektroskopi og TLC-undersøgelse, ikke havde den store relevans, eftersom de ikke har noget specielt med acetylsalicylsyre at gøre. Med hensyn til fremstillingen af acetylsalicylsyre, som fylder meget i den bioteknologiske del, lod jeg det indgå som en form for faktaboks. Den kan læses hvis man er interesseret, men det har ingen betydning for forståelsen af artiklen hvis man ikke læser den. På den måde kunne jeg også lade sproget være en smule mere kemisk i denne del.

Indholdet må siges at være delvist historisk med Bayer AG og Felix Hoffmann som hovedfokus, og delvist nutidigt med fokus på faldende popularitet samt nye virkeområder. Jeg mener at disse områder vil være mest interessante at læse om i en populærvidenskabelig artikel om et lægemiddel. Eftersom det er en meget faktuel artikel, har jeg ikke set anledning til at bringe forskellige holdninger på banen i form af citater eller lignende. Jeg har i stedet afsluttet med en "Læs mere" boks, til læseren der har fået vakt en interesse for lægemidler og vil vide mere.

6.3 Udformningen

Man er ikke tvunget til at læse alle artikler i et populærvidenskabelig magasin. Man læser dem der ser interessante ud og som kan fastholde en. Ved at gøre det klart i både underrubrikken og anslaget, at acetylsalicylsyre ikke kun virker smertestillende, men derefter fortælle historien om stoffet i stedet for at forklare hvad det ellers kan, forsøger jeg at give læseren lyst til at læse videre og opdage de andre funktioner. Jeg har i starten gjort ekstra meget for at læseren fanges, f.eks. ved at have en mellemrubrik med dobbeltbetydning, og at lade de første afsnit lægge op til de næste som en form for "cliffhanger". Jeg gemmer hele kræft-delen til sidst i artiklen, for at give læseren noget at tænke over. På den måde følger artiklen Fiskemodellen; læseren skal først "bides fast" af lysten til at vide mere om virkeområderne, så skal der kød og krop på mens læseren arbejder for at finde svaret, og til sidst belønnes læseren med et bask med halefinnen – noget uventet der kan give grund til eftertanke.

Ved at disponere billeder og faktabokse over alle sider har jeg forsøgt at gøre artiklen indbydende hele vejen igennem.

7. Samlet konklusion

Humaniora og naturvidenskab er to vidt forskellige videnskabsområder. De har hver deres tilgangsform til tingene, og det betyder, at man kan belyse et emne fra flere vinkler, ved at gøre brug af de forskellige fakulteter. Dette studieretningsprojekt har forsøgt at vise, hvordan man ved at kombinere fagene Dansk og Bioteknologi, kan formidle et emne som acetylsalicylsyre. Vi har i den bioteknologiske del set hvordan naturvidenskaben kan forklare virkningen af acetylsalicylsyre helt ned til de enkelte molekyler, og hvordan man ved hjælp af naturvidenskabelige metoder, selv kan fremstille stoffet. Danskfaget har vist hvordan svært stof kan blive tilgængeligt for de ikke-indviede, ved hjælp af billedskabende forklaringer, interessante vinklinger og underholdende elementer. Netop på grund af fagenes forskellighed, kan de tilsammen præsentere en bred dækning af acetylsalicylsyrens virkemåde og plads i hverdagen.

Oskar W. Exsteen

Plot!

Uagl: at vise at salicylsyre er i
understand!

8. Litteraturliste

Bøger:

- Andersen, Erik Strandgaard, Paul Jespersgaard og Ove Grønbæk Østergaard: *DATABOG fysik kemi*. 11. udgave. F & K forlaget, 2009
- Jensen, Hans Birger, Inger Spangsberg Jensen, Jørgen Mogensen og Bo Paulsen: *Lægemiddelkemi*. Systime, 1992.
- Kristiansen, Kim Rongsted og Gunnar Cederberg: *Aurum 2*. Malling Beck (Egmont), 2007.
- Kristiansen, Kim Rongsted: *Aurum 3*. L&R uddannelse (Egmont), 2008.
- Munthe, Søren: *Kemi der virker*. Kemiforlaget, 2011

Artikler:

- Guldagger, Mette: "Danskerne spiser piller i blinde" in *Politiken.dk*, 16.08.2013 (<http://politiken.dk/forbrugogliv/sundhedogmotion/sygdom/ECE2050622/danskerne-spiser-piller-i-blinde/>)
- Kampmann, Jens P. og Nina Egtved Knudsen: "Acetylsalicylsyre 100 år" in *Praktisk Lægemiddelinformation*, nr. 2, 1998. (Sidetal er ukendt da artiklen er fundet på nettet <http://www.irf.dk/download/pdf/pli/2pli98.pdf>)
- Rothwell, Peter M., F. Gerald R. Fowkes, Jill FF Belch, Hisao Ogawa, Charles P. Warlow, Tom W. Meade: "Daily Aspirin at Low Doses Reduces Cancer Deaths, Study Finds -- But Caution Urged" in *ScienceDaily*, 07.12.2010 ([http://www.sciencedaily.com/releases/2010/12/101206201240.htm?utm_source=feedburner&utm_medium=feed&utm_campaign=Feed%3A+sciencedaily+\(ScienceDaily%3A+Latest+Science+News\)](http://www.sciencedaily.com/releases/2010/12/101206201240.htm?utm_source=feedburner&utm_medium=feed&utm_campaign=Feed%3A+sciencedaily+(ScienceDaily%3A+Latest+Science+News)))
- Schmidt, Lars E.: "Månedens Artikel Juli 2013" in *Glostrup Hospital*, juli 2013 (artiklen er en kort opsummering af Månedens Artikel og er blot blevet brugt som information til faktaboks om de smertestillende midler) (<http://www.glostruphospital.dk/menu/Forskning/M%C3%A5nedens+artikel/M%C3%A5nedens+artikel+arkiv/Forskning+i+paracetamolforgiftning+f%C3%B8rer+til+revision+af+national+behandling.htm>)

Billeder:

- Billeder brugt i den naturvidenskabelige rapport er taget på FARMA med eget kamera.
- Billeder brugt i den populærvidenskabelige artikel, samt forsidebilledet, er fundet på Bayer AGs hjemmeside:
<http://www.news.bayer.com/baynews/baynews.nsf/id/Board-of-Management>
(Se kategorierne "Bayer HealthCare", "150 years" og "History")

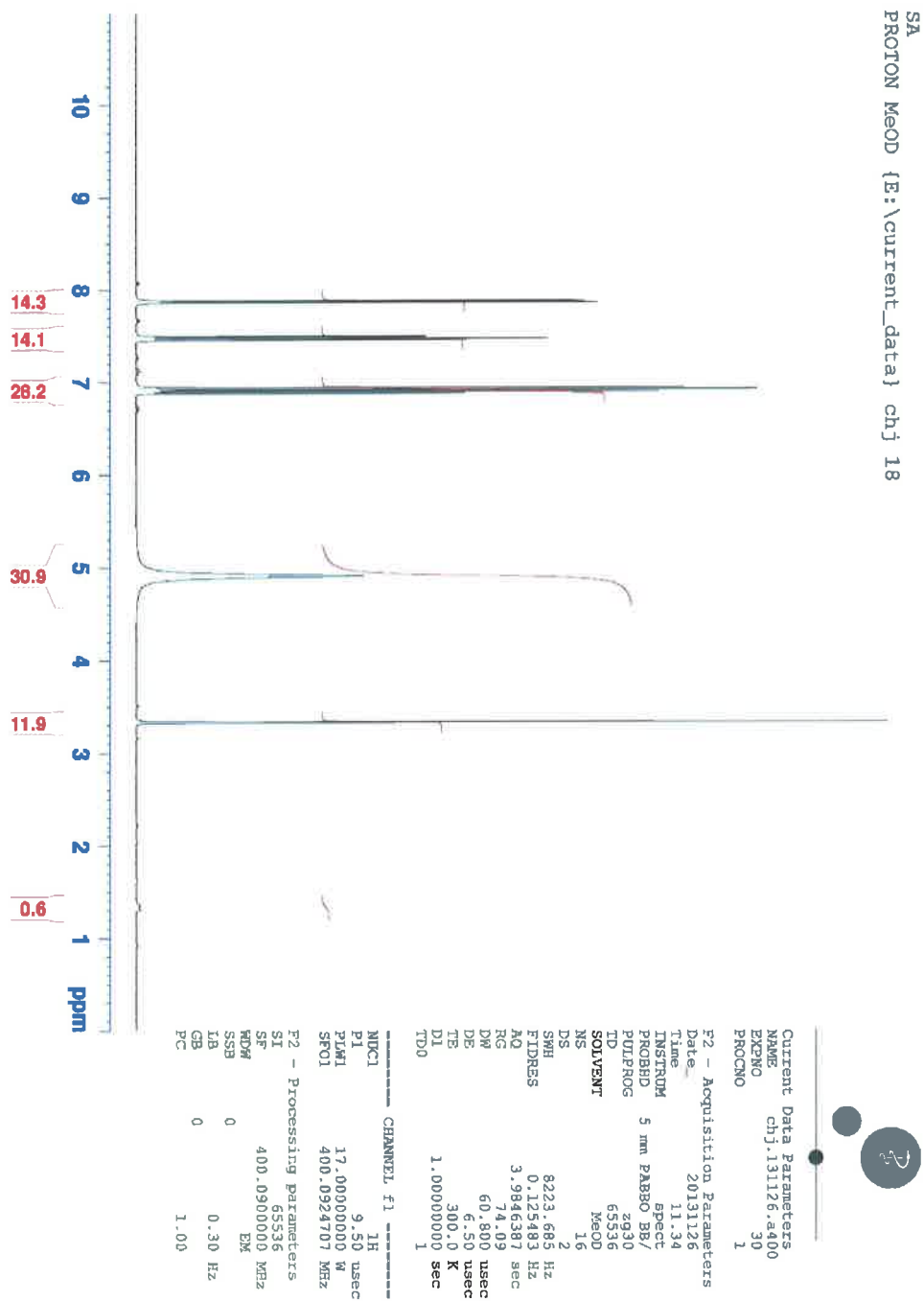
Hjemmesider:

- Friis, Henrik: *Aspirin*. Dansk Lægemiddel Information, 2013. Besøgt d. 11.12.2013. <http://min.medicin.dk/Medicin/Praeparater/601>
- Nordqvist, Christian: *What is Aspirin? What is Aspirin for?*. Medical News Today, 2009. Besøgt d. 15.12.2013.
<http://www.medicalnewstoday.com/articles/161255.php>
- Schroeder, Torben V.: *Acetylsalicylsyre*. Det offentlige sundhedsvæsen (patienthåndbogen), 2011. Besøgt d. 05.12.2013.
<https://www.sundhed.dk/borger/sygdomme-aa/sundhedsoplysning/medicininformationer/laegemidler/acetylsalicylsyre/>
- Weile, Sune: *Om at skrive en populærvidenskabelig artikel*. Ind i sproget ud i verden, 2013. Besøgt d. 13.12.2013. <http://suneweile.wordpress.com/dansk-i-gymnasiet/skriftlighed-i-dansk/tekstgenrer/om-at-skrive-en-populaervidenskabelig-artikel/>

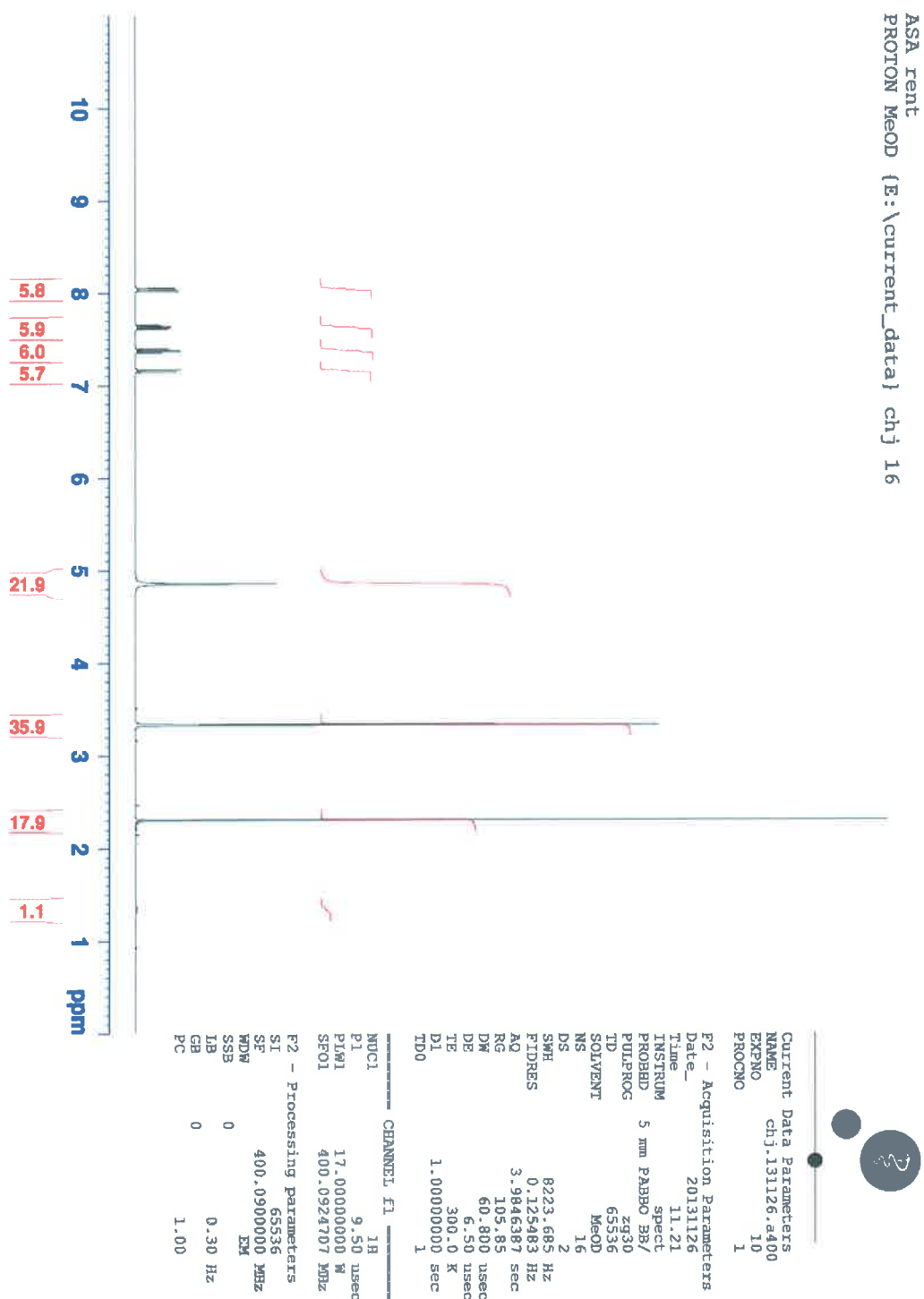
9. Bilag

9.1 NMR-spektre i fuld størrelse

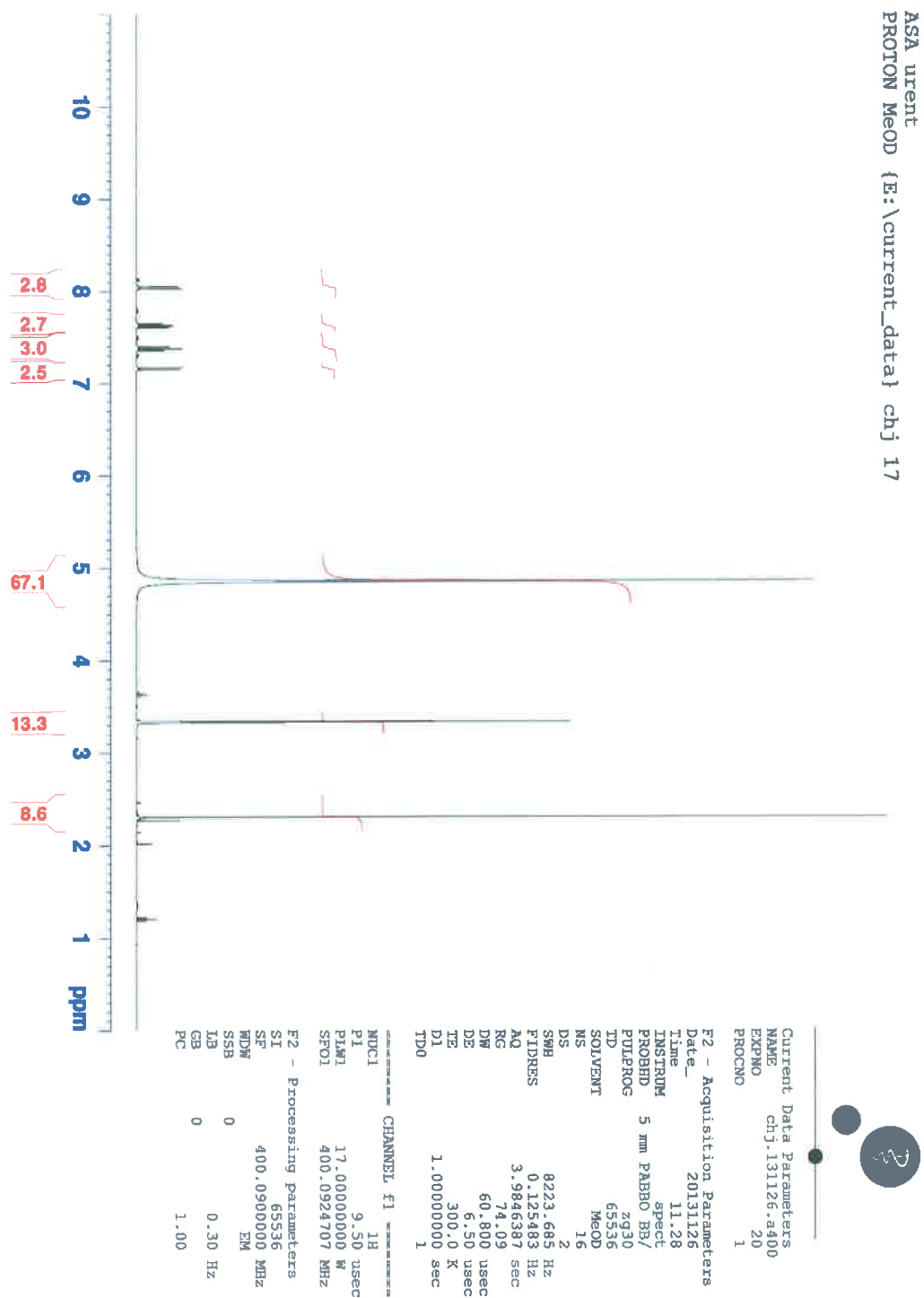
9.1.1 Salicylsyre



9.1.2 Ren acetylsalicylsyre



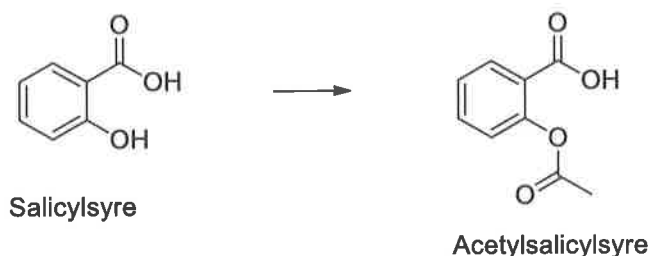
9.1.3 Uren acetylsalicylsyre



9.2 Fremgangsmåde fra FARMA

Syntese af Acetylsalicylsyre

Acetylsalicylsyre er et mildt smertestillende lægemiddel, der f. eks. bruges mod hovedpine. Stoffet tilhører klassen af lægemiddel der betegnes NSAID der virker ved at bremse dannelse af prostaglandiner.



Eksperimentelt

(estimeret tidsforbrug: 6 timer)

8 mL eddikesyre anhydrid hældes i en 100 mL rundkolbe og kolben køles til 0°C på et isbad. 4.0 g Salicylsyre og 0.8 g Natriumacetat tilsættes og blandingen omrøres ved 0 °C i et par minutter inden den opvarmes til 60 °C i 30 min vha. en varmekappe. Blandingens køles til stuetemperatur og hældes derpå langsomt under omrøring over i en 250 mL rundkolbe der indeholder 200 mL vand. Blandingens omrøres ved stuetemperatur i ca. 15 minutter og magneten fiskes op fra kolben inden den køles til 0°C vha. et isbad. Produktet udfælder herved fra opløsningen. Om nødvendigt kan der kradses på indersiden kolbesiden med en glasspatel for at fremkalde krystallisation. Når der ikke dannes mere bundfald, frafiltreres krystallerne ved at sugefiltrere opløsningen gennem et glasfilter. Bundfaldet vaskes med 2 x 20 mL isafkølet vand og suges tørt. Det faste stof opløses i en blanding af 10 mL ethanol og 25 mL vand. Blandingens opvarmes til alt stoffet er opløst og afkøles dernæst langsomt hvorefter produktet udkrystalliserer. Krystallerne frafiltreres og tørres ved henstand i luften natten over.