

---

# Hovedpine- piller

---



# Smertefri uden morfin

**Pamoler, iprener og kodimagnyler er i en helt anden klasse end morfin og de andre opiater. De virker på en anden måde, de fremstilles på en anden måde og de er ikke nær så farlige. Men hvorfor er det sådan?**

Du og de fleste andre køber og bruger smertestillende lægemidler. De bliver brugt når man har ondt i hovedet, i nakken, i underlivet eller hvor det nu kan være. Og de giver hverken det store sus, svimlende velbehag, tilfredsstillelse af stærk afhængighed eller andre vilde oplevelser.

De kemiske stoffer i hovedpinetabletter er for det meste ret fredsomme. I bedste fald hjælper de inden for en halv times tid mod smerterne, feberen eller hvad der nu har gjort, at man finder tabletpakken frem.

Brugen af hovedpinetabletter er en helt almindelig foreteelse, og forbruget svarer til at hver tiende dansker dagligt indtager en døgndosis, dvs. 8 tabletter af normal styrke. Hovedpinetabletter hører til de mest solgte og brugte lægemidler overhovedet. Men det betyder ikke at de er harmløse.

## Ingen er perfekt

Ikke så sjældent er der en del der får ubehagelige bivirkninger: sure opstød, øresusen, svimmelhed, blødninger i mave og tarm og allergiske reaktioner er de mest almindelige. På grund af det meget store forbrug vil selv bivirkninger, der procentvis er sjældne, ramme et betydeligt antal personer.

De virker heller ikke mod alle slags smerter. Det er sjældent fordi man har fået en for lille dosis: forsvinder smerterne ikke når man har taget den foreskrevne mængde, så forsvinder de ikke selv om man tager den dobbelte mængde. Desuden har de alle den lidt besynderlige sidevirkning at de dæmper feber.

Feber og smerte hænger sammen i en række sygdomme som influenza, snue og halsbetændelse, men enhver har haft smerter uden feber. Den feberdæmpende egenskab, den begrænsede effekt på smerter og fraværet af tilvænning og afhængighed er vigtigt. Det viser at de svage smertestillende lægemidler virker på en helt anden måde end de morfinlignende opiater vi har beskrevet i kapitel 2 og 3.

## Fedtstoffer er nøglen

Vi har set i det foregående at morfin og de andre opiater virker fordi de efterligner kroppens egne, smertedæmpende peptider. Sådan kan det altså ikke være med de svage smertestillende lægemidler. Der må være en anden forklaring, og det er der også - den vil dukke op i det følgende.

Du vil opdage at hvor morfin og opiaterne handler om proteiner, så handler de svage smertestil-

lende lægemidler om fedtstoffer. Hvor opiater dæmper oplevelsen af smerterne, så forhindrer de svage smertestillende lægemidler snarere at smerterne opstår.

## Nye stoffer fra den kemiske industri

Morfin er et naturstof der stadig udvindes af opiumsvalmuens frø-kapsler, mens de svage smertestillende lægemidler er produkter fra den kemiske industri. De er alle fremstillet første gang inden for de sidste 150 år og har i nogle tilfælde været løftestang for markante fremskridt inden for lægemiddelindustrien.

Vi vil derfor starte med at undersøge hvordan man gennem kemiske synteser fremstiller de tre mest almindelige, virksomme stoffer: paracetamol, ibuprofen og acetylsalicylsyre.

# Kemisk syntese

**Kun en meget lille del af verdens lægemidler stammer direkte fra naturen. Gennem de sidste 100 år har den kemiske industri med viden, håndværk, kunst og ingeniørmæssig kunnen udkonkurreret naturstofferne.**

Syntese betyder dannelse af helhed ud fra enkeltdele. Inden for kemien betyder det mere specielt fremstilling af kemiske forbindelser ud fra simple udgangstoffer.

Kemisk syntese er en blanding af videnskab, håndværk og kunst: *videnskab* fordi al syntese er baseret på viden om forskellige forbindelsers kemiske egenskaber, *håndværk* fordi en trænet syntesekemiker kan se og fornemme hvordan en kemisk reaktion forløber bedst, og

*kunst* fordi der i syntesen ligger en overskridelse af det kendte, og skabelse af nye stoffer altid indeholder en kreativ proces. Skaleret op til industrielle anlæg ligger der også ingeniørmæssige bedrifter bag.

Synteserne af paracetamol, ibuprofen og acetylsalicylsyre illustrerer mange af de problemstillinger som syntesekemikeren står over for.

Vi starter med syntesen af paracetamol.

**Figur 74**

*De store medicinalfirmaer har aktiviteter i mange lande. Her er det et fabriksanlæg i Italien ejet af det danske medicinalfirma H.Lundbeck A/S.*



# Paracetamol



Mange synteser er beskrevet i lærebøger. Men tit må syntese-kemikeren vælge andre muligheder, fordi lærebøgernes forslag ikke virker godt nok i det konkrete tilfælde man står med.

Det aktive stof i mærkevarerne Pamol, Panodil og Pinex er paracetamol [ˈpar-aset-amol]. I USA kaldes det for acetaminophen, men det systematiske navn er N-(4-hydroxyphenyl)ethanamid. Det er helt almindeligt inden for lægemiddelmeknien at bruge usystematiske navne, så det gør vi også bare.

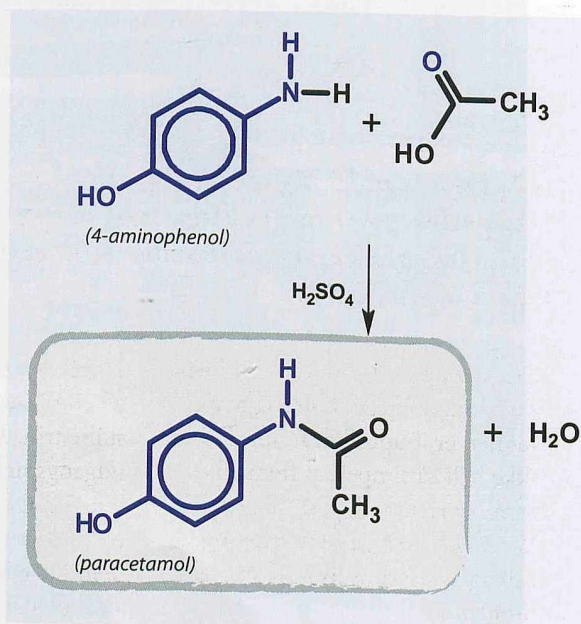
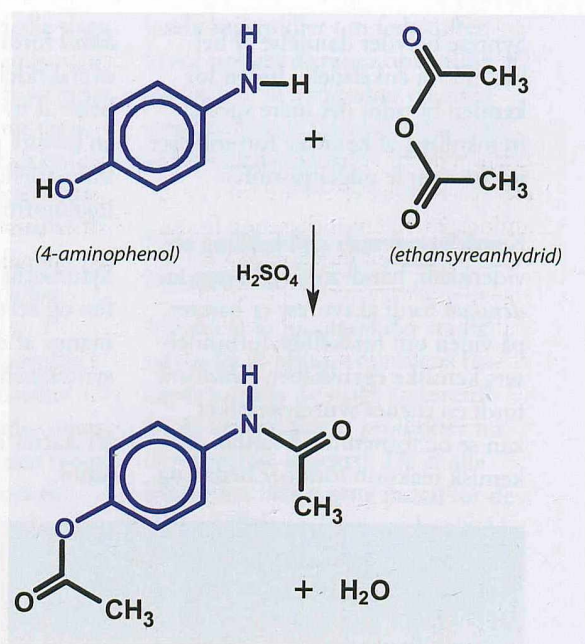
Du kan se en formel for stoffet nederst på figur 75. Der er to funktionelle grupper: en hydroxy og en amid. De to grupper er kun moderat polære, men da de sidder på hver sin side af benzenringen, bliver stoffet alligevel noget opløseligt i vand – lidt i koldt vand og noget mere i varmt vand. Fra hydroxygruppen kan der fraspaltes en hydron, så stoffet er en syre.  $pK_s$ -værdien er ca. 9,5.

## Fra amin til amid

Det er ikke vanskeligt at fremstille paracetamol. Syntesen er vist på figur 75. Som udgangsmateriale bruges 4-aminophenol der er et simpelt standardkemikalie inden for den kemiske industri. Det eneste man derfor skal gøre i praksis, er at omdanne aminen til et ethanamid. Synteselærebøgerne foreskriver at man skal lade aminen reagere med ethansyreanhydrid sammen med en stærk syre og et vandsugende stof – se figur 75 øverst.

*Figur 75  
Syntese af paracetamol.  
Øverst hvor man bruger ethansyreanhydrid, og nederst hvor man bruger ethansyre. Ethansyreanhydrid er mest effektivt til at danne amidet, men samtidig omdannes hydroxygruppen.*

*Man kan undgå at hydroxygruppen omdannes ved at anvende ethansyre i stedet for ethansyreanhydrid. Til gengæld bliver udbyttet af paracetamol også lidt mindre.*



Det fungerer sådan set også fint, for man får fremstillet amidgruppen som man havde planlagt. Desværre sker der samtidig det at phenolen også reagerer med ethansyreanhydrid, så slutproduktet ikke bliver det ønskede - se det øverste reaktionsskema på figur 75.

I praksis bruger man ethansyre i stedet for ethansyreanhydrid - se det nederste reaktionsskema på figur 75. Med ethansyre bliver der godt nok ikke dannet helt så meget amid, og man ender med en blanding af amid og amin. De to stoffer må efterfølgende adskilles fra hinanden, så amidet kan bruges til lægemidlet, mens aminen genbruges til en ny reaktion med mere ethansyre.

Ulempen ved at bruge ethansyre er altså en mindre effektiv dannelse af amidet, men den indlysende fordel er at der næsten ingen reaktion sker ved hydroxygruppen. Man slipper på den måde for at få et ubrugeligt biprodukt.

Overvejelserne her er et typisk

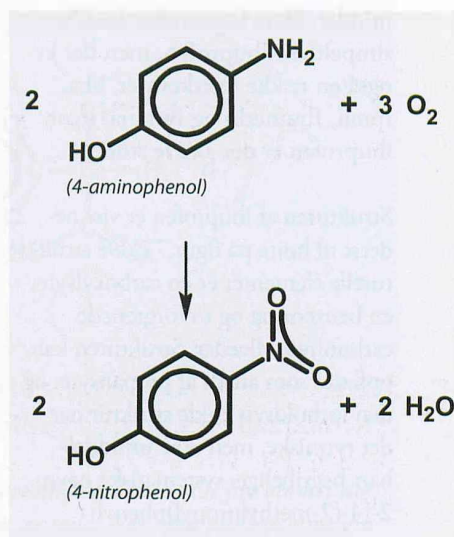
eksempel på hvordan man tit må afveje forskellige hensyn når man tilrettelægger en kemisk organisk syntese.

### I skolelaboratoriet

Hvis man vil lave syntesen i et skolelaboratorium, er der endnu et problem man skal tage højde for: aminogruppen bliver let oxideret til en nitrogruppe når man tilsætter stærk syre og varmer op på blandingen. Reaktionen er vist på figur 76.

Løsningen på det problem er at lade reaktionen foregå i en oxygenfri atmosfære. Som regel vælger man en dinitrogenatmosfære fordi dinitrogen er let at håndtere. I industriskemisk sammenhæng er det et temmelig ordinært problem at arbejde med en dinitrogenatmosfære, og alt i alt er paracetamol et meget billigt lægemiddel at fremstille.

Den næste syntese, vi ser på, er ikke så simpel, og den er umulig at gennemføre i et skolelaboratorium. Det handler om syntesen af ibuprofen.



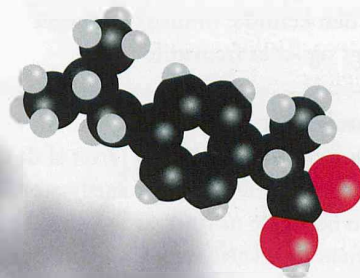
Figur 76  
4-aminophenol oxideres let af dioxygen til 4-nitrophenol. Reaktionen forløber lettest hvis der samtidig er stærk syre til stede.

# Ibuprofen

**Da først man fik sig tænkt om, kunne en ældre syntese af ibuprofen gøres meget bedre med meget mindre affald og forurening. På en måde kan det gøres endnu bedre, men det vil ingen betale for.**

Det nyeste af de tre smertestillende håndkøbslægemidler vi omtaler her, er ibuprofen. Ibuprofen er ikke helt så simpelt at fremstille som paracetamol, men til gengæld har nogle snedige syntesechemikere fundet en elegant løsning på det problem.

I 1962 fik et engelsk firma patent på en syntese der krævede 6 adskilte trin. Med den syntese som udgangspunkt blev lægemidlet markedsført og vandt snart stor udbredelse. Først som gigtmiddel, men i dag bruges det også som et almindeligt smertestillende læge-



middel. Flere lægemidler hedder simpelthen Ibuprofen, men der er også en række mærkevarer, bl.a. Ipren, Ibumetin og Burana, hvor ibuprofen er det aktive stof.

Strukturen af ibuprofen er vist nederst til højre på figur 77. De strukturelle elementer er en carboxylsyre, en benzenring og to forgrenede carbonhydriddkæder. Strukturen kan opfattes som afledt af propansyre, og den forholdsvis enkle struktur har det rytmiske, men ikke umiddelbart begribelige, systematiske navn: 2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propansyre. Vi vælger her at fortsætte med at kalde det ibuprofen.

### Grøn syntese

Den oprindelige syntese var karakteriseret af et meget stort materialepild og dermed store miljøproblemer. Hver gang man havde fremstillet 1 kg ibuprofen producerede man samtidig 1,5 kg affald.

30 år efter det første patent startede man produktionen af ibuprofen på en fabrik USA ud fra en ny syntese som kun bestod af 3 trin – syntesen er vist på figur 77. Det stof man tager udgangspunkt i, er 2-methylpropylbenzen (også kaldet isobutylbenzen). Det er et basis-kemikalie i den kemiske industri og meget billigt og let at fremstille.

#### Katalysator

Der indgår en katalysator i hver af de tre trin i ibuprofen-syntesen. Teoretisk sørger katalysatoren for at en reaktion hurtigere nærmer sig ligevægt. I praksis betyder det at man med katalysatorer kan opnå et ønsket udbytte på kortere tid og ved lavere temperaturer og i reglen også med færre sidereaktioner.

Ved passende valg af katalysator kan man fremme dannelsen af et produkt, men katalysatoren indgår ikke i det færdige produkt. Katalysatoren kan derfor som regel genbruges eller regenereres eller i hvert fald holde i længere tid. Du kender måske katalysator-begrebet fra biler hvor udstødningsgasserne passerer en katalysator der gør udstødningsgasserne mindre giftige. Katalysatoren i en bil skal normalt ikke udskiftes i bilens levetid.

Kunsten med organiske synteser er i virkeligheden ofte at finde den rigtige katalysator, men det er også svært nok!

Figur 77

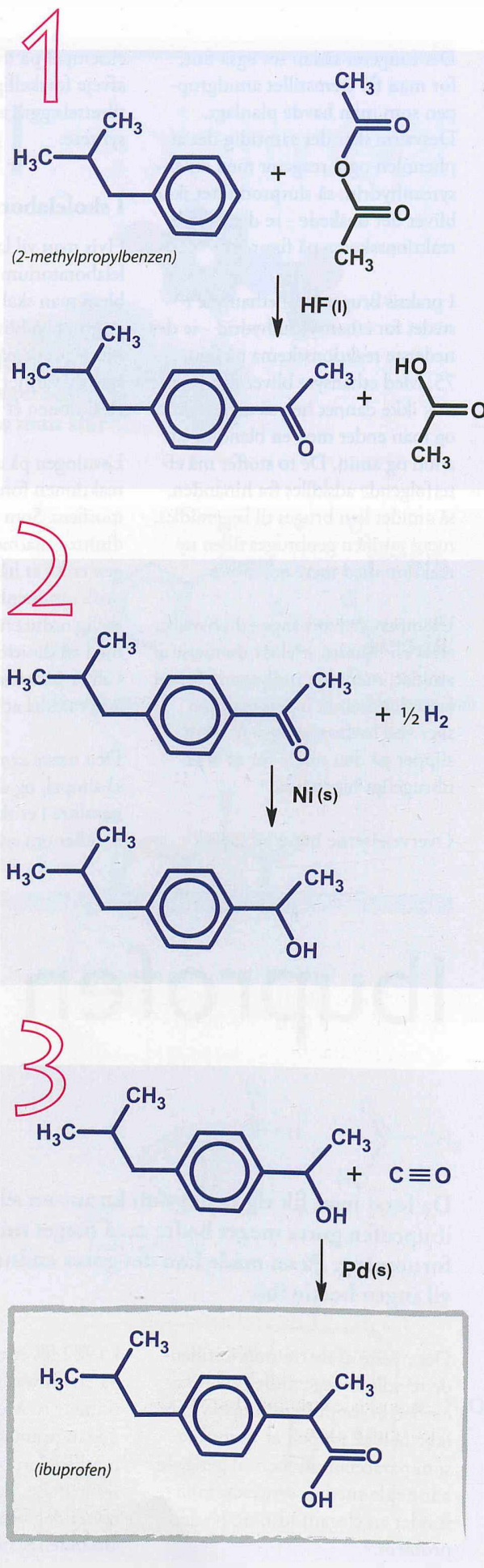
De tre syntesetrin i den "grønne" syntese af ibuprofen. Det grønne består i at der ingen (eller næsten ingen) affaldsstoffer produceres, fordi der kun anvendes reaktanter som bindes i produktet.

Der frigøres dog ethansyre i første trin, men det kan genbruges til fremstilling af ny ethansyreanhydrid.

I trin 2 tilføres dihydrogen og i trin 3 carbonmonoxid.

Begge disse stoffer indgår helt i det færdige produkt.

Hele processen foregår i flydende hydrogenfluorid, så selv om det i forhold til miljøet uden for fabrikken er en sjældent fin proces, så skal der inde på fabrikken tages vidtgående hensyn til at flydende hydrogenfluorid er et overordentlig giftigt og meget aggressivt stof.



Med denne nye syntese er det lykkedes at lave en syntese næsten uden affaldsprodukter. Der dannes i første trin ethansyre, men det kan genbruges ved fremstillingen af ethansyreanhydrid, så i praksis er fremstillingen af ibuprofen efter denne proces stort set uden spild. Det er meget sjældent i den kemiske industri, og processen er blevet temmelig berømt og belønnet med flere grønne priser!

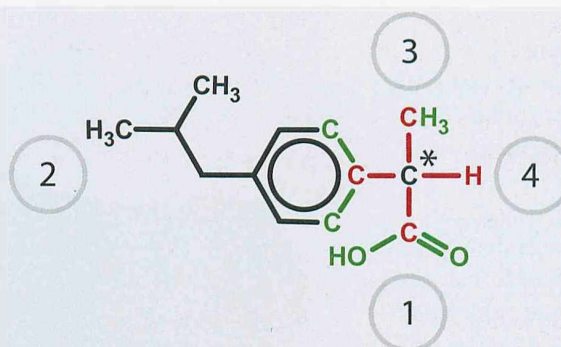
### To former af ibuprofen

Ibuprofen indeholder et asymmetrisk C-atom (mellem syregruppen og benzenringen - mærket med \* i formelen på figur 78). Stoffet findes derfor i to spejlbilledisomere former der er fælles om en række fysiske og kemiske egenskaber, men forskellige i forhold til mange biokemiske reaktioner.

Det har vist sig at det kun er den ene form af ibuprofen ((S)-ibuprofen) der er aktiv. Det lægemiddel man køber, indeholder S- og R-formen i lige store mængder fordi en almindelig kemisk syntese vil give en ligelig blanding af to spejlbilledisomere forbindelser. (R)-ibuprofenen er egentlig helt overflødig, men den fjernes ikke fordi det er meget kompliceret (og derfor meget dyrt) at adskille to isomere former fra hinanden.

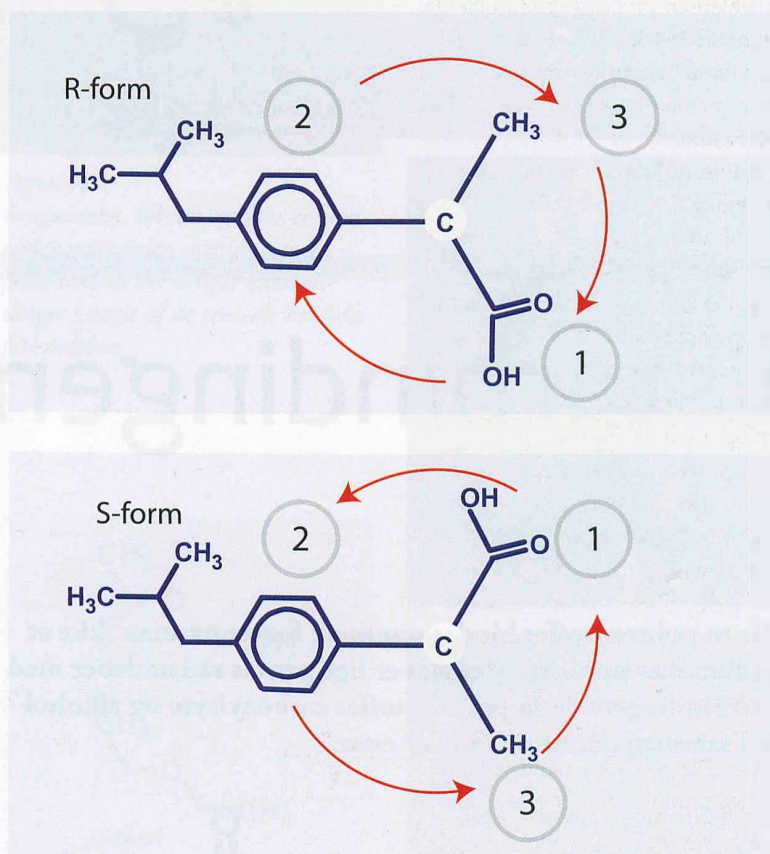
### Spejlbilleder virker ikke ens – og dog

I de senere år er myndighederne (og lægemiddelfabrikkerne) generelt blevet mere opmærksomme på at de spejlbilledisomere former kan have forskellig virkning. Særligt interessante er de tilfælde hvor det viser sig at bivirkningerne især er knyttet til den ene form, mens den ønskede virkning er knyttet til den anden form.



Figur 78

Det asymmetriske C-atom i ibuprofen er angivet med \*. De fire atomer der er bundet til det asymmetriske C-atom, er røde. Når man vil bestemme om en given struktur er S-formen eller R-formen, skal man først prioritere disse 4 grupper. Da tre af dem er ens, må man også se på det efterfølgende atom (de grønne). Da O har højere prioritet end C der er højere end H, bliver prioriteringen som numrene i cirklerne viser.



Figur 79

De to forskellige former af ibuprofen. Forestil dig at du holder molekylet i gruppen med lavest prioritet og ser ind på de tre andre grupper, så vil rækkefølgen af de tre andre gruppers prioritet være med uret i R-formen og mod uret i S-formen. Som nævnt i teksten er det kun S-formen der virker.

Der er taget patent på en syntese af ibuprofen hvor det kun er (S)-ibuprofen der fremstilles. Syntesen er indviklet og dermed kostbar at gennemføre.

Den dyre syntese er der ingen der vil betale for. De to former af ibuprofen udgør nemlig ikke noget større medicinsk problem: Det har vist sig at R-formen efterhånden omdannes til S-formen i leveren, så man faktisk hen ad vejen får nytte af begge isomerer af det ibuprofen der er i tabletterne!

Den sidste syntese vi skal se på her, handler om salicylsyre og acetylsalicylsyre. Hvis du ikke allerede kender til den funktionelle gruppe *ester*, så bliver du nødt til først at læse det følgende generelle afsnit om estre.

Figur 80

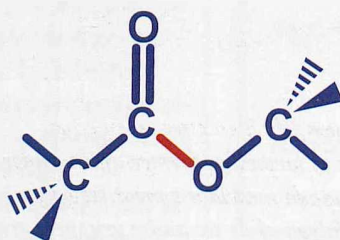
Billedet viser nogle få eksempler på industrielle produkter indrettet til at bruge på eller med enten venstre eller højre hånd.



## Esterbindingen

**Når to polære stoffer bindes sammen, forventer man ikke at resultatet er upolært. Men det er lige præcis sådan det er med esterbindingen: de to polære stoffer carboxylsyre og alkohol kan sammen danne en upolær ester.**

Der er ikke noget mystisk eller sjældent ved esterbindingen. Esterbindingen indgår fx i alle almindelige fedtstoffer til madbrug, i de fleste frugters karakteristiske aromaer og i tekstiler af polyester - og altså i lægemidler som fx acetylsalicylsyre.



Figur 81

Estergruppen der kan opfattes som en carboxylsyre hvor H'et er erstattet af et carbonhydrid. Esterbindingen kan brydes ved den binding der er markeret med rødt.

C-atomet til venstre kan også være et hydrogenatom.

En ester indeholder den atomsekvens der er vist på figur 81. Som man kan se, er der et C-atom i midten. Dette C-atom er dels bundet til et andet C-atom, dels er det dobbeltbundet til et O-atom og dels har det en enkeltbinding til et andet O-atom. Det enkeltbundne O-atom er til den anden side bundet til et andet C-atom. Esteren er meget lig carboxylsyren i opbygningen, men i stedet for "det sure" H-atom sidder der en carbonhydratkæde.

### Estre er oftest upolære

Mens både carboxylsyrerne og alkoholerne indeholder den polære hydroxygruppe, indeholder estrene kun de svagt polære bindinger mellem C og O. Uden de polære OH-bindinger kan estrene ikke danne hydrogenbindinger indbyrdes, og det betyder at de har lave kogepunkter. Tilsvarende vil de heller ikke kunne danne hydrogenbindinger med vandmolekyler, og estrene er generelt ringe eller slet ikke opløselige i vand.

De allersimpleste estre der kun indeholder 2-3 carbonatomer, er nu faktisk noget opløselige i vand, fordi de polære C=O bindinger trods alt kan påvirke vandmolekylerne en smule.

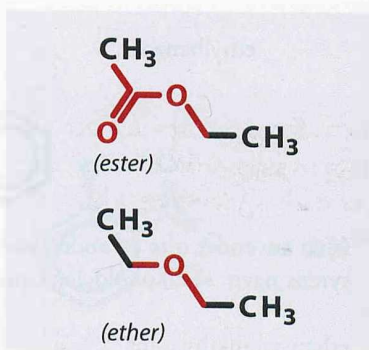
Man skal kende forskel på en ether og en ester selv om de både med navnet og strukturen minder om hinanden - se figur 83. Rent kemisk er den vigtigste forskel at estrene er nemme at hydrolysere, mens etherne er ganske stabile.

### Dannes ved kondensation

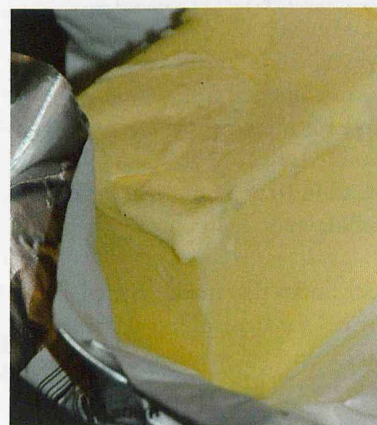
Estre kan dannes på flere måder, men i laboratoriet er det ofte nemt at lave reaktionen mellem en carboxylsyre og en alkohol. Der tilsættes en stærk syre, i reglen svovlsyre, for at katalysere reaktionen. Benyttes koncentreret svovlsyre, virker det samtidig bindende på det dan-

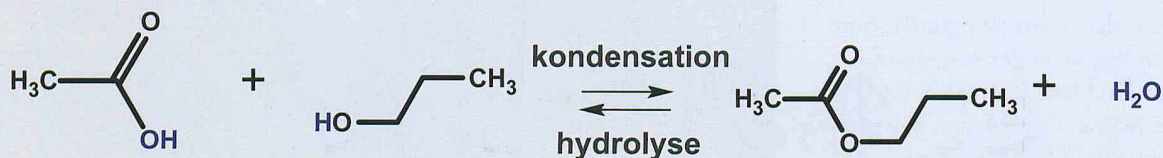


Figur 82  
Frugtaroma, løbetøj og smør er komplekse materialer, men de har det fælles træk at der indgår esterbindinger i nogle af de centrale kemiske forbindelser.



Figur 83  
Eksempel på en ester og en ether. Estergruppen og ethergruppen ligner hinanden, men er kemisk noget forskellige.





Figur 84

Eksempel på ester-kondensation - og læst den anden vej: esterhydrolyse.

nede vand, og ligevægten vil drives over mod estersiden.

En reaktion hvor to molekyler bindes sammen, mens der frigøres et vandmolekyle, kaldes en *kondensation*.

Den modsatte reaktion hvor et molekyle spaltes til to (og deler et vandmolekyle), kaldes en *hydrolyse*.

Esterligevægten er derfor en ligevægt mellem en kondensation – dvs dannelsen af esteren – og en hydrolyse – dvs. spaltningen af esteren.

Problemet med denne simple syntesereaktion er faktisk netop ligevægten, som tit betyder at der ikke dannes ret meget ester.

Hvis man vil lave en ester mellem ethansyre og en alkohol, vil man også få et ret lavt udbytte når man bruger ethansyre. Hvis man derimod bruger ethansyreanhydrid, får man dog i reglen et stort udbytte af esteren. Ved at bruge ethansyreanhydrid undgår man at der frigøres vand og kan derved forskyde ligevægten mod estersiden.

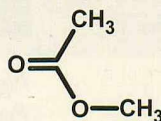
Forskellen mellem at bruge ethansyre og ethansyreanhydrid har vi faktisk allerede set et eksempel på under syntesen af paracetamol. Her handlede det om at få omdannet en amin til et amid, men problemstillingen er den samme.

Der findes tilsvarende syntese-”trick” for fremstilling af mange andre estre, så man kan få store udbytter af esteren trods den modstræbende ligevægt.

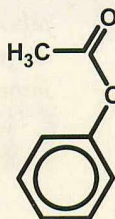
### Navngivning af estre

Estre har endelsen oat (ligesom carboxylater) i stedet for syre. Navnet på den gruppe der er sat på syregruppen (alkoholdelen), sættes foran med endelsen yl:

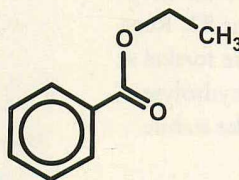
methylethanoat:



phenylethanoat:



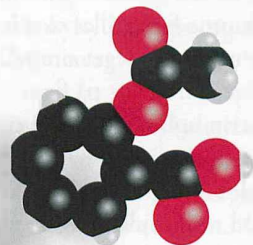
ethylbenzoat:



Man anvender ofte en anden navngivning, hvor man først skriver syrens navn, så alkoholdelen (med endelsen yl) og sidst ester:

ethansyremethylester	=	methylethanoat
ethansyrephenylester	=	phenylethanoat
benzoesyreethylester	=	ethylbenzoat

# Acetylsalicylsyre



I dag er næsten al medicin mærkevarer, men i 1899 var det en opsigtsvækkende ide at sende et lægemiddel på markedet under et varemærke, færdigpakket og direkte henvendt til forbrugerne.

Når du køber lægemidler på apoteket, er de pænt lagt i små beholdere eller flade pakker, hvor hver tablet ligger i sin egen lille plasticlomme på et stykke folie. Sådan har det ikke altid været. For hundrede år siden fremstillede apotekerne selv mange af lægemidlerne og trillede runde kugler – piller – med de aktive stoffer i den dosering som lægen foreskrev.

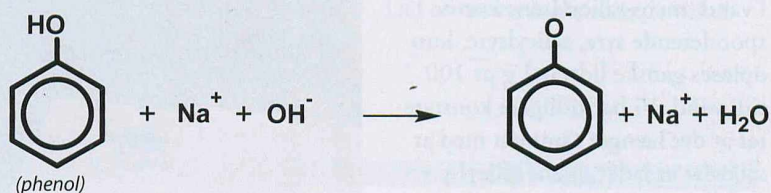
Det første lægemiddel som blev færdigpakket på en fabrik og markedsført direkte til kunderne, var et smertestillende håndkøbslægemiddel: Aspirin. Aspirin er et varemærke som stadig fås. Det aktive stof i Aspirin er acetylsalicylsyre der også er det aktive stof i fx Albyl, Idotyl og Kodimagnyl. Acetylsalicylsyre blev patenteret i 1899 og er formodentlig det mest solgte lægemiddel i hele verden. Vi ser på hvordan det fremstilles.

## En gammel syntese

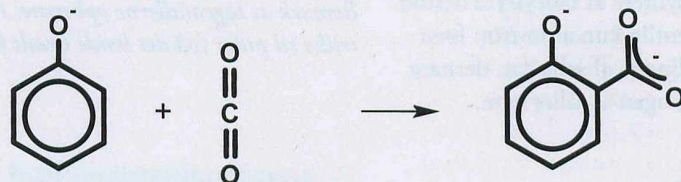
Acetylsalicylsyre er en ester mellem ethansyre og stoffet salicylsyre. Salicylsyre var et kendt smertestillende stof inden acetylsalicylsyre blev markedsført, så vi starter med at se på syntesen af salicylsyre.

Salicylsyre er et af de allertidligste syntetiske lægemidler. Virkningen var kendt fra folkemedicinen i form af udtræk af bl.a. bark af pil

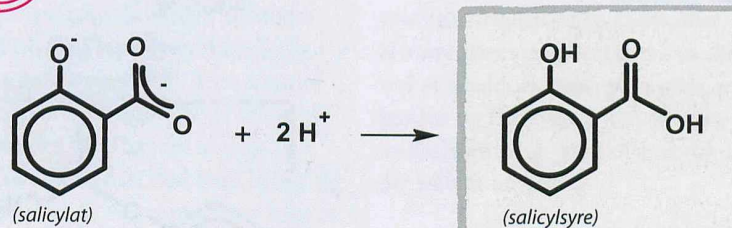
1



2



3



Figur 85

Syntese af salicylsyre i tre trin. Phenol opløses i koncentreret natriumhydroxid hvorefter der tilledes carbondioxid. Herved dannes salicylat, der kan neutraliseres med stærk syre. Den dannede salicylsyre udfældes som et fast stof.

noget side

(latin: *salix*). Pilebark indeholder flere forskellige forbindelser som kan frigøre salicylsyre. Stoffet blev fremstillet syntetisk allerede i 1859 af den tyske kemiker Kolbe(!).

Salicylsyre kunne fremstilles så tidligt fordi syntesen er meget simpel. De forskellige trin er vist på figur 85. I første trin opløses phenol i en koncentreret opløsning af natriumhydroxid. I andet trin lukkes carbondioxid ned i opløsningen under moderat tryk (ca 50 atm) og temperatur (125 °C). Herved fås natriumsalicylat i opløsning.

### Opløseligheden udnyttes

Natriumsalicylat er letopløseligt i vand, mens salicylatens korresponderende syre, salicylsyre, kun opløses ganske lidt: 0,2 g pr 100 mL vand. Vi har tidligere konstateret at det hænger sammen med at salicylat er ladet, mens salicylsyren kun har to polære grupper.

Tilsættes stærk syre (f.eks. saltsyre) til en opløsning af salicylat-ioner, vil der på grund af forskellen i opløselighed udfældes salicylsyre. Kolbes syntese af salicylsyre bestod altså egentlig kun af to trin: først fremstillingen af salicylat, dernæst udfældningen af salicylsyre.

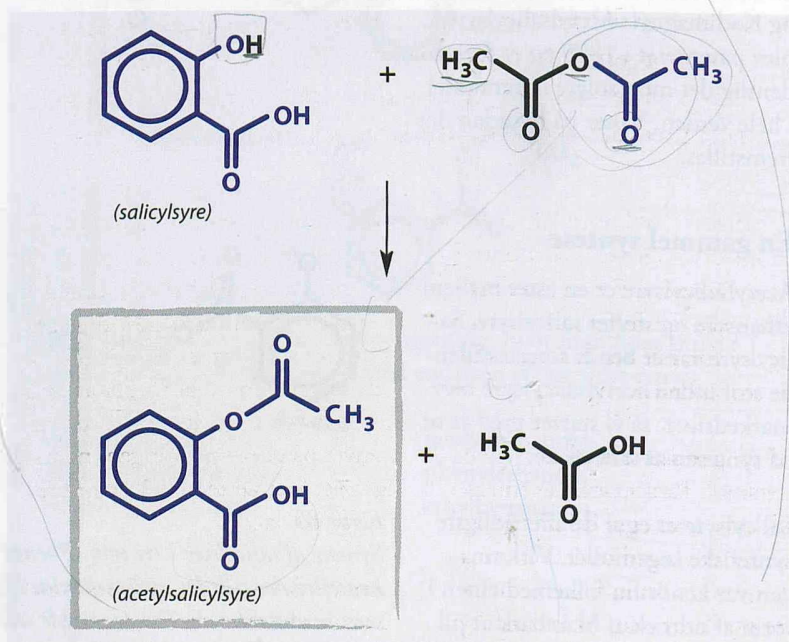
Figur 87

Syntese af acetylsalicylsyre. Salicylsyre reagerer med ethansyreanhydrid så der dannes en ester ved hydroxygruppen. Syre-gruppen påvirkes ikke under syntesen.



Figur 86

Apotek fra århundredeskiftet som det er genopbygget på Steno Museet i Århus. Bemærk at lægemidlerne opbevares i beholdere og efter lægens opskrift (recept) trilles til piller (på det hvide brædt forrest i billedet).



Stoffet fremstilles på samme måde i dag, og det er en meget simpel syntese for et så vigtigt lægemiddeldråstof.

### For store doser

I slutningen af 1800-tallet blev salicylsyre solgt og brugt som smertestillende lægemiddel. Man anvendte meget store doser i forhold til i dag: op til 6 gram ad gangen, hvor man i dag ville bruge omkring 1 gram. Desuden var det salicylsyre som blev solgt, ofte urent og kunne indeholde rester af phenol der er temmelig giftigt. Resultatet var at mange fik bivirkninger, især i form af blødninger fra mavesækken, og efterhånden fik salicylsyre et dårligt ry.

### Aspirin direkte til kunderne

Stoffet acetylsalicylsyre – esteren mellem ethansyre og salicylsyre – blev fremstillet på den tyske virksomhed Bayer. Det blev bragt i handlen som et færdigpakket mærkevarelægemedel med navnet Aspirin og efterfølgende dygtigt markedsført. Dosis var kun 0,5 gram, og produktet var meget rent. Aspirin blev straks populært og fik ry for at give færre bivirkninger end salicylsyre, selvom det har vist sig senere at det ikke er tilfældet, hvis man bruger de to stoffer i samme mængder og renhed.

Esterbindingen dannes mellem salicylsyrens hydroxygruppe og ethansyren, som vist på figur 87.

Til den industrielle syntese bruges naturligvis eddikesyreanhydrid der som nævnt giver et langt større udbytte af esteren. Læg mærke til at acetylsalicylsyre på trods af esterbindingen stadig har en almindelig carboxylsyregruppe, og stoffet er derfor en syre.

Syntesen af acetylsalicylsyre ud fra ethansyreanhydrid og salicylsyre er meget simpel og let at gennemføre i et skolelaboratorium. Renheden af produktet og det praktiske udbytte er dog sjældent imponerende og langt fra de standarder der gælder inden for den kemiske industri.

Så meget om syntesen af de svage smertestillende håndkøbslægemidler. Lad os nu se på, hvordan de virker.

# Ens og dog forskellige

**De tre stoffer vi har kigget på, har hver nogle gode og mindre heldige egenskaber, men det er påfaldende at man faktisk ikke ved ret meget om, hvordan disse egenskaber hænger sammen med den kemiske struktur af stofferne.**

Hovedpine er vel hovedpine og hovedpinetabletter vel hovedpinetabletter. Desværre. Det er ikke helt så simpelt, for de tre stoffer vi har valgt at fortælle om her, har ikke samme virkning.

Lad os igen starte med at se på paracetamol. Paracetamol er smertestillende, men også feberdæmpende. Det er en god cocktail over for infektioner som influenza, forkølelse osv. hvor man både har feber

og hovedpine (foruden almindeligt ubehag som man ikke rigtig kan gøre noget ved). Paracetamol er blevet ret populært de senere år fordi det ikke har ret mange bivirkninger. Man skal bare holde sig inden for de begrænsninger som er angivet på eller i pakningen, nemlig højst 2 tabletter a 0,5 gram fire gange om dagen.

Overskrider man denne dosis, kan det give alvorlige eller endog livs-

truende forgiftninger. Indtagelse af store doser paracetamol kan ske ved et uheld, fx fordi patienten er konfus og ikke rigtig kan styre sit medicinforbrug, men ofte skyldes det selvmordsforsøg.

Det er på alle måder ulykkeligt. I reglen overlever personen, men indtagelse af store doser paracetamol giver langvarig, meget ubehagelig utilpashed (appetitløshed, kvalme, mavesmerter m.v.) og ofte