



# 9 Kemi mod smerter

## (9.1) Lægemedler

Mennesker har altid kendt til sygdomme og smerter, og har siden forhistorisk tid på forskellig måde forsøgt at helbrede sygdomme og lindre smerter. Man har søgt tilflugt i overtroiske ritualer og brugt planter eller andre naturprodukter som lægemidler. Erfaringerne – gode som dårlige – indgik i en "vidensbank" der gik i arv fra generation til generation, ofte hos "kloge koner". Man anvender betegnelsen *folkemedicin* om disse behandlingsformer.

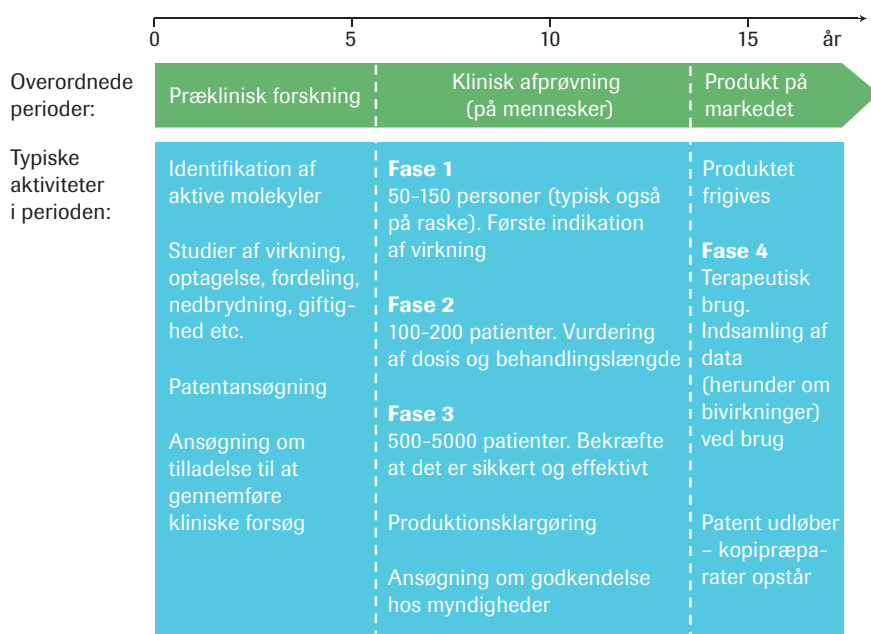


Siden slutningen af 1800-tallet, hvor udviklingen af den organiske kemi for alvor tog fart, har fremstillingen af stoffer med fysiologiske effekter ført til helbredelse af mange sygdomme, man førhen ikke havde nogen kure mod. Vi kalder sådanne stoffer for lægemidler. Nogle af erfaringerne fra folkemedicinen, især om planter med lindrende og helbredende effekter, har været udgangspunkt for udviklingen af moderne lægemidler.

### Udvikling af nye lægemidler

Forud for produktion og markedsføring af et lægemiddel foregår en mangeårig målrettet forskningsindsats for fremstilling af stoffer, som man tror, kan have en

bestemt fysiologisk effekt. Forskningen foregår på medicinalvirksomhedernes laboratorier, ofte i samarbejde med universiteternes naturvidenskabelige og sundhedsvidenskabelige fakulteter. Udviklingen af et nyt lægemiddel foregår i et tæt samarbejde mellem kemikere, farmaceuter, biokemikere, læger etc. Det er en langvarig proces; det er ganske almindeligt, at der går 10-15 år, fra man starter på udviklingen af et nyt lægemiddel, og til det markedsføres.



En skematisk oversigt over faserne i udviklingen af et lægemiddel.

I de indledende undersøgelser af et potentielt lægemiddel, den *prækliniske* fase, testes det blandt andet på forsøgsdyr. Resultaterne af disse test afgør, om myndighederne giver tilladelse til, at stoffet afprøves på mennesker. Den *kliniske* afprøvning er opdelt i 4 uafhængige faser, hvor stoffet i hver ny fase testes på et større og større antal personer.

De samlede omkostninger forbundet med det langvarige udviklingsforløb for et nyt lægemiddel kan i dag, hvor man er omhyggelig med at sikre sig mod uheldige bivirkninger, meget vel løbe op i en beløbsstørrelse på mere end en milliard kroner. Derfor forsøger medicinalfirmaerne ved hjælp af patenter at sikre sig en form for monopol på et nyudviklet lægemiddel i en periode, så de investerede penge kan tjenes hjem igen, og så der fortsat er økonomisk grundlag for at udvikle flere lægemidler.

Udvikling, markedsføring og salg af lægemidler i Danmark er underlagt en stram lovgivning. Kontrollen med lægemidler varetages på samfundets vegne af *Lægemiddelstyrelsen*. På deres hjemmeside, [www.laegemiddelstyrelsen.dk](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk), kan man læse mere om reglerne for udvikling og markedsføring af lægemidler. I Danmark har man en meget kontrolleret tilgang til lægemidler, og det meste medicin kan kun købes, hvis en læge har udstedt en recept på det.

## (9.2) Lægemidler mod smerter: analgetika

Lægemidler inddeles i såkaldte terapeutiske grupper efter deres virkningsområder, fx stoffer, der anvendes mod infektioner (antibiotika), og stoffer, der påvirker centralnervesystemet. Gruppen af lægemidler, der påvirker centralnervesystemet, kan yderligere underinddeles. En af disse undergrupper er de lægemidler, der lindrer smerter. Det lægelige navn for smertestillende midler er *analgetika*. Til gruppen hører nogle af de lægemidler, der på verdensplan sælges allermest af, fx aspirin, ibuprofen og paracetamol. De kan købes som håndkøbsmedicin, dvs. uden recept fra en læge. Andre, kraftigere virkende analgetika er fx morfin (se side 343), der kun kan købes, hvis der er udstedt recept.

Nogle af de mange forskellige præparater med analgetisk virkning, der sælges i Danmark.



Smertelindrende lægemidler inddeles på baggrund af deres virkemåde i:

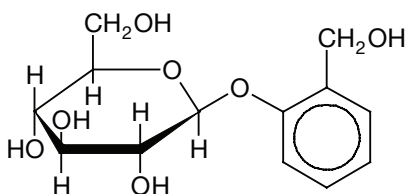
- *Svagt virkende (non-opioide) analgetika*, der påvirker det perifere nervesystem, dvs. de påvirker nerverne i de områder, hvor der er sket en skade. Eksempler er de tre ovenfor nævnte, aspirin, ibuprofen og paracetamol, der alle anvendes som midler mod lettere former for smerte (hovedpine, muskel- og ledsmerter etc.).
- *Opioide analgetika* er analgetika, som påvirker centralnervesystemet direkte. Mange af stofferne har kraftige virkninger; det gælder fx morfin, mens andre, fx codein, har svagere virkning.

- *Lokaltvirkende analgetika* virker bedøvende på de steder, hvor de påføres ved at blokere nerveledningen, så man ikke føler smerter. Eksempler er *lidocain* og *benzocain*. Stofferne anvendes fx ved insektstik og i forbindelse med tandlægebehandling.

## (9.3) Historien om aspirin

De første ideer til et eventuelt kommende lægemiddel kan opstå på mange forskellige måder, og næsten ethvert lægemiddel har sin egen historie.

For mere end 2000 år siden anbefalede den græske læge *Hippocrates* – lægevidenskabens grundlægger – at tygge barken fra piletræer som et middel mod smerter og feber. Man har i nyere tid fundet ud af, at det aktive stof i saften fra pilebark er stoffet salicin, hvis formel er:



Navnet salicin kommer af *salix*, som er den latinske betegnelse for pil.

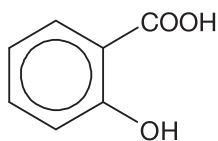


Pil



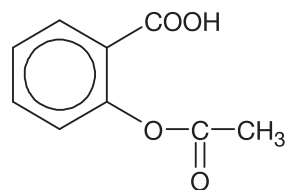
Hippocrates  
(ca. 460-377 f.Kr.).

Man har senere fundet ud af, at der ved hydrolyse af salicin og efterfølgende oxidation dannes stoffet salicylsyre (2-hydroxybenzencarboxylsyre):



Salicylsyre viste sig at være endnu mere effektivt end salicin til at lindre smerte, nedsætte feber og hæmme betændelsestilstande. Desværre viste salicylsyre sig at have meget ubehagelige bivirkninger: Stoffet irriterer og ødelægger efterhånden mavens slimhinder.

I slutningen af 1800-tallet blev den tyske kemiker *Felix Hoffmann*, der arbejdede i kemikonzernen Bayer sat til at fremstille salicylsyrelignende forbindelser, som stadig havde salicylsyres smertelindrende egenskaber, men som ikke var helt så aggressive for maven. Hoffmann havde en ide om, at et mindre surt derivat af salicylsyre kunne have færre bivirkninger, hvorfor han bl.a. forsøgte at ”indkapsle” en af de to sure grupper i salicylsyremolekylet (husk at både carboxylsyrer og phenoler har syreegenskaber). En af de forbindelser, som Hoffmann fremstillede, var eddikesyreesteren af salicylsyre, kaldet *acetylsalicylsyre*:



Hoffmanns far led af en smertefuld, kronisk leddegigt og havde efterhånden udviklet et blødende mavesår efter at have indtaget store mængder salicylsyre. Hoffmann afprøvede acetylsalicylsyre på sin far. Denne primitive afprøvning af stoffet dengang kan på ingen måde sammenlignes med nutidens grundige kliniske afprøvninger af nye lægemidler. Det viste sig, at den smertestillende effekt af acetylsalicylsyre var meget større end effekten af salicylsyre, og samtidig var acetylsalicylsyre mindre skadeligt for maven. Da stoffet acetylsalicylsyre var kendt i forvejen, kunne Bayer dog ikke tage patent på selve stoffet – kun på den industrielle fremstillingsmetode.

Reklame fra Bayer fra slutningen af 1800-tallet.

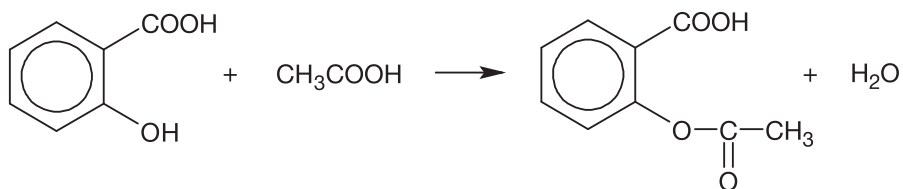


Da acetylsalicylsyre kom på markedet i slutningen af 1800-tallet, valgte Bayer at markedsføre det under navnet *Aspirin*. Acetylsalicylsyretabletter sælges i dag under mange forskellige præparatnavne, fx Albyl, Idotyl, Magnyl og Treo. Navnet Aspirin er konstrueret ved sammentrækning af "a" (fra acetyl) og "spirin" efter plantefamilien *spirea*, der indeholder flere forskellige salicylsyrederivater.

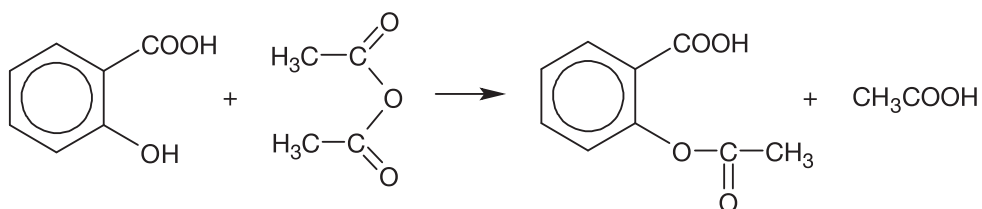


Nogle aspirinpræparater sælges som brusetabletter, der foruden acetylsalicylsyre indeholder natriumhydrogencarbonat. Ved reaktion mellem syren og hydrogencarbonat dannes carbondioxidgas, og tabletten opløses i vandet.

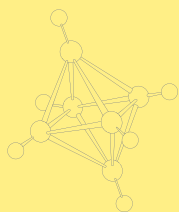
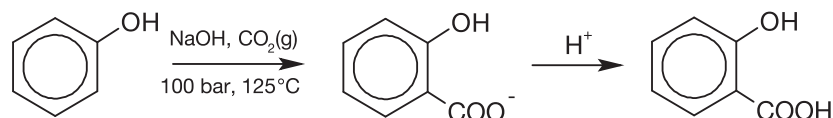
Acetylsalicylsyre kan i princippet fremstilles ved reaktion mellem salicylsyre og eddikesyre:



I praksis udnytter man, at esterifikationen foregår hurtigere og giver et større udbytte, hvis man anvender eddikesyreanhydrid,  $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ , i stedet for eddikesyre:



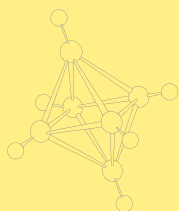
Salicylsyre fremstilles industrielt ved at opvarme en basisk opløsning af phenol med carbondioxid under tryk efterfulgt af syretilsætning:



### OPGAVE 9.1

Ved en syntese af acetylsalicylsyre anvendes 5,00 g salicylsyre og 10,0 mL eddikesyreanhydrid. Efter endt reaktion isoleres 5,18 g acetylsalicylsyre.

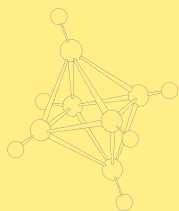
Beregn massen af acetylsalicylsyre, man teoretisk kan fremstille med de angivne mængder af udgangsstofferne, og beregn udbytteprocenten ved den aktuelle syntese.



### OPGAVE 9.2

- Find syrestyrkeeksponenterne for salicylsyre og acetylsalicylsyre ved opslag i en tabelsamling.
- Er salicylsyre og acetylsalicylsyre stærkere syrer end eddikesyre?
- Hvorfor er der opgivet to syrestyrkeeksponenter for salicylsyre, men kun en for acetylsalicylsyre?

- Viser syrestyrkeeksponenterne, at acetylering (forestring) af OH-gruppen i salicylsyre gør acetylsalicylsyre mindre surt og dermed mindre aggressivt over for maven end salicylsyre?

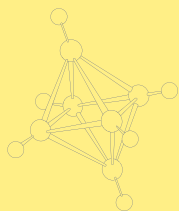


### OPGAVE 9.3

Ved hydrolyse af salicin, fx udvundet af pilebark, dannes salicylalkohol (2-hydroxybenzylalkohol) som kan oxideres til salicylsyre (2-hydroxybenzoesyre).

- Opskriv et reaktionsskema for hydrolysen af salicin.

- Opskriv et afstemt reaktionsskema for oxidation af salicylalkohol til salicylsyre med dichromat,  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ , i sur opløsning. Dichromat reduceres til chrom(III)ioner.



### OPGAVE 9.4

I princippet har aspirin ubegrænset holdbarhed. I praksis er der dog en begrænset holdbarhed fordi stoffet langsomt omdannes af luftens fugtighed. At en reaktion har fundet sted, kan man konstatere ved at erkende eddikelugten fra et glas med gamle aspirintabletter.

Forklar – også med et reaktionsskema – hvad der sker i glasset med tabletter.

Acetylsalicylsyre er det lægemiddel, der er solgt mest af på verdensplan gennem mere end 100 år. I dag sælges årligt 40000 ton aspirin; det svarer til at hvert menneske på jorden i gennemsnit indtager 12 tabletter (à 500 mg aspirin) om året. Det er samtidig det mest undersøgte lægemiddel, og der er skrevet et utal af lægevidenskabelige artikler om acetylsalicylsyre. Udover at virke smertestillende har stoffet en række andre terapeutiske virkninger, idet det tillige virker febrernedsættende og betændelseshæmmende.

Desuden har det vist sig, at acetylsalicylsyre virker forebyggende på blodpropper. Allerede i slutningen af 1940'erne konstaterede man, at indtagelse af små mængder acetylsalicylsyre har en gavnlig virkning mod hjerteanfald og blodpropper, hvilket skyldes, at acetylsalicylsyre hæmmer blodpladernes evne til at klumpe sig sammen.

Acetylsalicylsyre har desværre nogle uheldige bivirkninger, der specielt viser sig, hvis man i gennem længere tid indtager forholdsvis meget af stoffet. Det gælder således patienter med ledegigt og andre kroniske betændelsestilstande, hvor de virksomme doser af acetylsalicylsyre ligger tæt ved forgiftningsgrænsen.

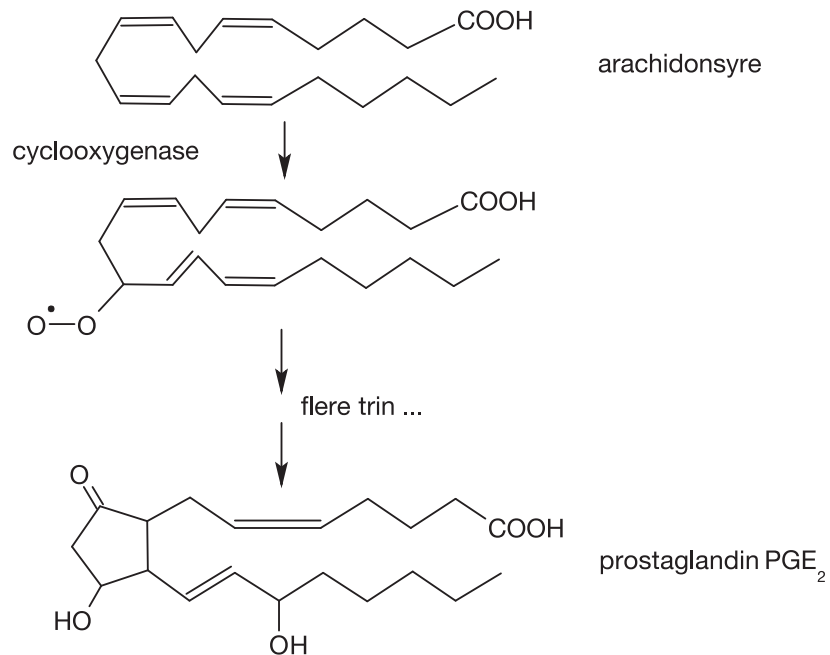


## (9.4) Sådan virker aspirin

Virkningsmekanismen for den smertestillende effekt af acetylsalicylsyre var i mange år ukendt, men i starten af 1970'erne blev man klar over, at acetylsalicylsyre hæmmer kroppens evne til at producere nogle stoffer, de såkaldte *prostaglandiner*, der medvirker til, at man føler smerte. Opdagelsen gav i 1982 englænderen *John Vane* Nobelprisen i medicin. Prostaglandiner er en gruppe stoffer, der har forskellige regulerende funktioner i kroppen, blandt andet påvirker de smertereceptorer på nerveceller, således at følelsen af smerte bliver mere intens.

Når celler udsættes for kraftige påvirkninger eller beskadiges, frigives den flerumættede fedtsyre *arachidonsyre* fra cellemembranen. Den afgivne arachidonsyre omdannes derefter til forskellige prostaglandiner ved en proces, der foregår i flere trin. I det første trin indgår enzymet *cyclooxygenase*. Acetylsalicylsyre hæmmer dette enzym, således at dannelsen af prostaglandin blokeres, og smertefølelsen dæmpes.

Skematisk kan prostaglandinsyntesen illustreres sådan:

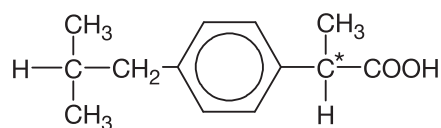


## (9.5) Ibuprofen og paracetamol

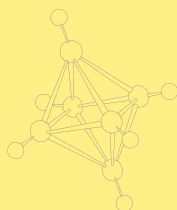
I dette afsnit skal vi se på de to andre svagt virkende analgetika, der sammen med aspirin, udgør de mest almindelige smertestillende lægemidler, nemlig ibuprofen og paracetamol. Også disse præparaters historie er gode eksempler på, hvorledes arbejdet med modificering af stoffers kemiske strukturer har ført til lægemidler med gode egenskaber og relativt begrænsede bivirkninger.

### Ibuprofen

I 1960'erne undersøgte kemikere i det engelske medicinalfirma *Booth* et stort antal kemiske forbindelser, som strukturmæssigt lignede acetylsalicylsyre. Formålet var at fremstille stoffer, som både var mindre generende for maven og samtidig var mere effektive både som analgetika og som betændelseshæmmende middel end acetylsalicylsyre. Forbindelsen 2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propansyre, som fik trivialnavnet *ibuprofen*, viste sig at opfylde de stillede mål. Strukturformlen for ibuprofen ser sådan ud:



Som man kan se af formlen, er der et asymmetrisk carbonatom i molekylet, og stoffet findes derfor i to spejlbilledisomere former. Det er kun (S)-formen af ibuprofen, der har analgetisk virkning.



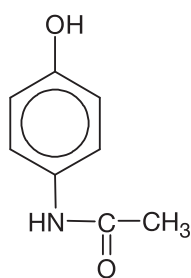
### OPGAVE 9.5

Hvilke lighedspunkter er der strukturmæssigt mellem acetylsalicylsyre og ibuprofen?

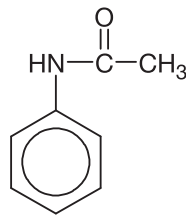
Ibuprofen har stort set de samme virkninger (og bivirkninger) som acetylsalicylsyre, og man ved, at virkningsmekanismen er den samme for de to stoffer.

## Paracetamol

Lægemidlet *paracetamol*, der foruden at være smertestillende også har en udtalt feberdæmpende virkning, sælges under præparatnavne som fx Panodil, Pamol og Pinex. Det er i dag det analgetika, der sælges mest af i Danmark. Stoffets strukturformel ser sådan ud:

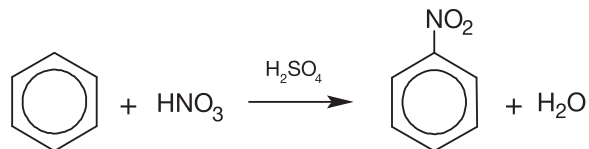


Fremkomsten af Paracetamol har sin egen historie. I 1880 kom man på et hospital i Strasbourg ved en fejltagelse til at give en feberamt patient, der led af indvoldsorme, *N*-phenylethanamid (acetanilid) i stedet for naphthalen (som på den tid var midlet mod orm), hvilket bevirkede at patientens feber faldt. Acetanilids formel er:

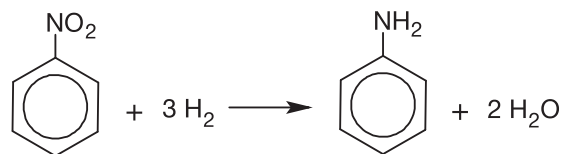


Da man blev klar over fejltagelsen, var et af de første syntetiske, feberstillende lægemidler opdaget. Acetanilid viste sig tillige at være mildt smertestillende. Stoffet er nemt og billigt at fremstille ud fra benzen. Processen forløber i tre trin: Først substitueres et hydrogenatom med en nitrogruppe, dernæst reduceres nitrogruppen til en aminogruppe, og endelig omdannes aminogruppen til amid ved en kondensationsreaktion med eddikesyreanhydrid:

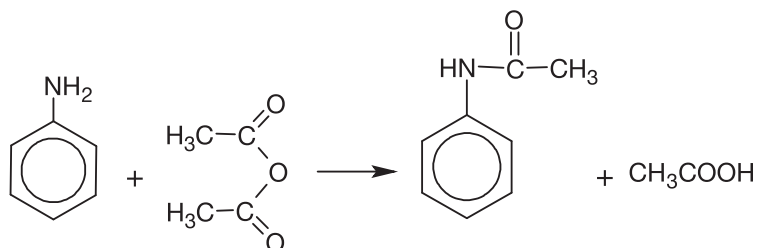
1. Nitring af benzen:



2. Reduktion af nitrogruppen:



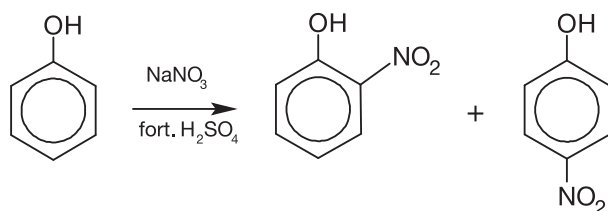
3. Kondensation med eddikesyreanhydrid (dannelse af amid):



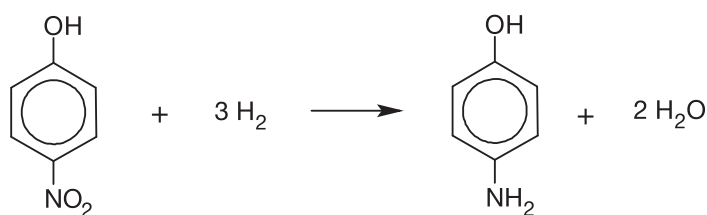
Acetanilid blev anvendt som lægemiddel på trods af, at det havde den alvorlige bivirkning, at det efter længere tids brug ødelagde hæmoglobinet i de røde blodlegemer. Derfor begyndte kemikerne hos Bayer at søge efter acetanilid-lignende forbindelser uden alvorlige bivirkninger. De fandt frem til stoffet 4-hydroxyacetanilid (= *N*-(4-hydroxyphenyl)ethanamid), der fik trivialnavnet Paracetamol. Stoffet blev fremstillet allerede i 1893 – næsten samtidig med acetylsalicylsyre. Man var dog bange for, at paracetamol kunne have de samme bivirkninger som acetanilid, og først i starten af 1950'erne blev paracetamol markedsført som et alternativ til acetylsalicylsyre, der var mere sikkert at benytte både for børn og for personer, der led af mavesår. Paracetamol har normalt ingen væsentlige bivirkninger, når blot dosis overholdes, men den giftige dosis er temmelig lav. Alligevel sælges paracetamol i håndkøb.

Navnet paracetamol er en sammentrækning af para-acetaminophenol, et "halv-systematisk" navn for stoffet (betegnelserne *ortho*, *meta* og *para* anvendes om henholdsvis 2-, 3- og 4-stilling på benzenringen, jf. side 196).

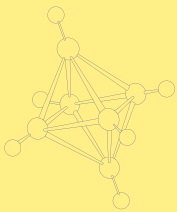
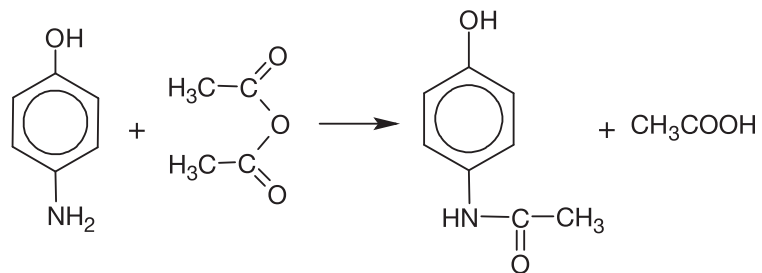
Paracetamol fremstilles nemt ud fra phenol. Første trin er en nitrering, der endda forløber villigere for phenol end for benzen, da hydroxygruppen har en aktivende effekt på benzenringen. Hydroxygruppen har desuden en "dirigerende" virkning på nitrogruppen, som går ind i 2- eller 4-positionen i forhold til hydroxygruppen:



Andet trin: 4-Nitrophenol reduceres til 4-aminophenol:



Tredje trin: 4-Aminophenol reagerer med eddikesyreanhydrid og danner paracetamol:



### OPGAVE 9.6

Paracetamol fremstilles ved synteserækken:

phenol → 4-nitrophenol → 4-aminophenol → paracetamol

Beregn massen af paracetamol man kan fremstille ud fra 100 g phenol, hvis udbyttet i *hvert trin* er 70 %?



Opiumsvalmuen, *Papaver somniferum*. Den sidste del af det latinske navn betyder "søvnbringeren".



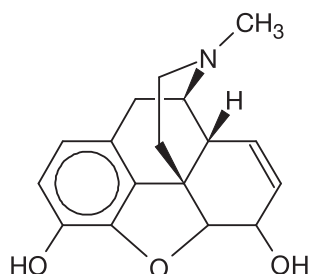
Opiumssaften udvindes ved at skære små snit i blomsternes frøstande.

Paracetamols virkninger og bivirkninger adskiller sig på nogle områder fra aspirins. Fx mangler paracetamol den betændelseshæmmende virkning, som er karakteristisk for både aspirin og ibuprofen. Virkningsmekanismen for paracetamol må derfor være anderledes. Man ved endnu ikke præcist, hvordan paracetamol virker, men i 2002 præsenterede en gruppe engelske forskere resultater, der tyder på, at paracetamol virker hæmmende på en særlig variant af cyclooxygenase, der kun findes i hjernen og rygmarven.

## (9.6) Opioide analgetika

Morphin (efter *Morpheus*, søvnens gud i græsk mytologi) er et af de kraftigst virkende smertestillende stoffer, man har til rådighed. Det anvendes ved lindring af stærke smerter fx hos kræftpatienter eller i forbindelse med større operationer. Ud over at være smertestillende har morphin tillige beroligende og angstdæmpende virkninger. Desuden har stoffet en lang række alvorlige bivirkninger: eufori, hæmning af åndedrættet, kvalme, forstoppelse og alvorlig hudirritation. Ydermere er stoffet afhængighedsskabende. Overdosering kan medføre døden, men ved længere tids brug kan kroppens tolerance for stoffet øges betragteligt.

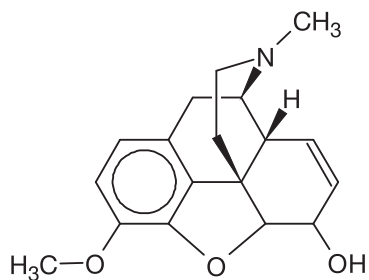
Morphin er et naturstof, som udvindes af saften fra opiumsvalmuen. Den indtørrede saft kaldes opium og indeholder flere biologisk meget aktive stoffer, hvoraf morphin udgør hovedbestanddelen. Formlen for morphin ser sådan ud:



Morphin.

Som man kan se, indeholder morphin en aminogruppe, og stoffet er derfor en base. Faktisk tilhører morphin og en lang række andre stoffer med lignende opbygning en gruppe af basiske naturstoffer, som i kemien kaldes *alkaloider*. Andre eksempler på alkaloider, nicotin, koffein og coniin, er omtalt på side 263. Erstatte hydroxygruppen på benzenringen i morphin med en methoxygruppe, fremkommer stoffet *codein*:

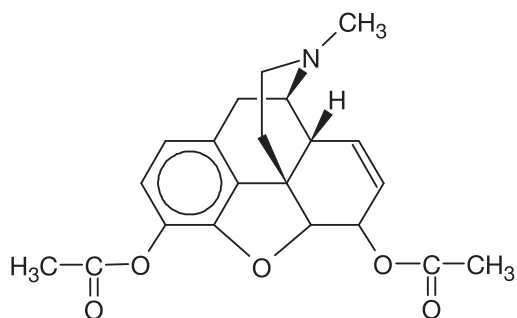
Codein.



Dette stof findes også naturligt i opium, og anvendes ligeledes som smertestillende lægemiddel oftest i kombination med andre svage analgetika fx acetylsalicylsyre eller paracetamol. Den analgetiske virkning af codein er noget mindre end af morphin, og det er den vanedannende virkning også.

Morphin og codein tilhører den gruppe af analgetika, der kaldes opioider. Ordet betyder "opiumslignende". Vi skal se et par andre eksempler på opioidanalgetika. Ved reaktion med eddikesyre finder en forestring sted ved de to frie OH-grupper i morphinmolekylet. Det nye stof, *diacetylmorphin*, kaldes også *heroin* og kan siges at være et modificeret naturstof. Det virker kraftigere smertestillende end morphin, men giver meget hurtigere en afhængighedsskabende tilvænning. Heroin er ikke godkendt som lægemiddel i Danmark, men anvendes dog i andre lande til smertelindring hos uhelbredeligt syge patienter, hvor den vanedannende effekt er ligegyldig.

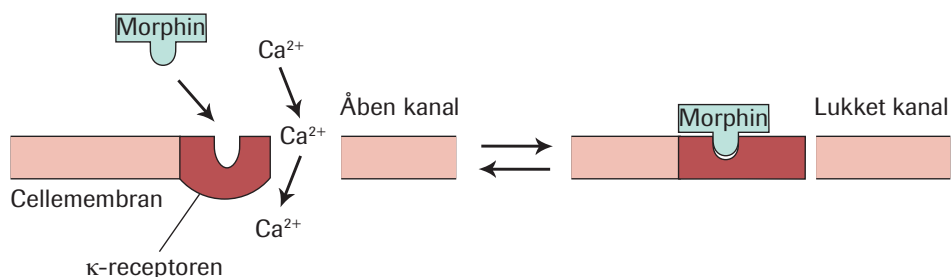
Heroin.



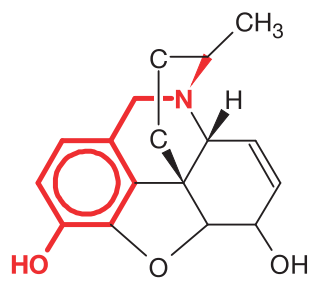
Når en afhængighed af morfin eller heroin først er opstået – og det sker meget hurtigt – vil en pause i indtagelsen allerede efter 5-6 timer medføre meget voldsomme abstinenssymptomer (fx kuldegysninger, muskelkramper, hyperventilation, diarre og opkastninger). Abstinenssymptomerne topper efter få dages varighed og ophører først efter 5-6 dage, men den *psykiske* afhængighed er der fortsat.

## Virkningsmekanismen

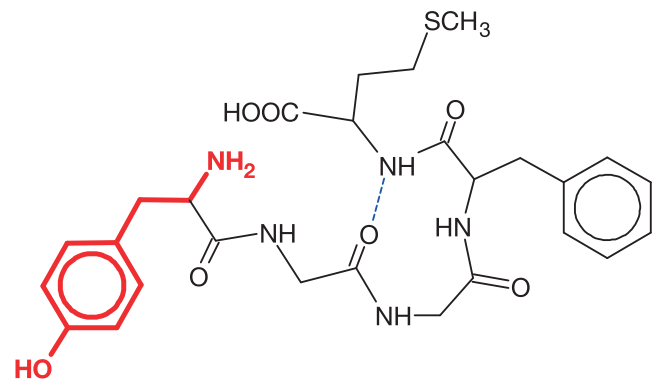
Morfin og andre opioider virker direkte i hjernen, ved at stofferne bindes til nogle særlige strukturer på overfladen af nervecellerne, de såkaldte *opioidreceptorer*. Man kender i dag tre typer receptorer med analgetisk virkning, som virker efter lidt forskellige mekanismer. En af disse, den såkaldte  $\kappa$ -receptor, er knyttet til nogle kanaler i cellemembranen hvorigennem calciumioner transporteres. Calciumionerne er nødvendige, for at cellerne kan danne de stoffer, der overfører signaler mellem nervecellerne. Når morfin bindes til  $\kappa$ -receptoren, ændres receptorens struktur således, at calciumionkanalen lukkes. Da der ikke længere kan transporteres calciumioner igennem membranen, bliver nervecellen inaktiveret. Dermed kan der ikke længere sendes signaler til og fra cellen, heller ikke smertesignaler.



Morfin og de beslægtede analgetika findes ikke naturligt i kroppen, og opioidreceptorerne er derfor fra naturens side slet ikke "tiltænkt" disse stoffer – at de alligevel virker ganske effektivt, er en anden sag. At nervecellerne har opioidreceptorer, skyldes i virkeligheden kroppens egne smertelindrende stoffer. I dag ved man, at kroppens naturlige smertehæmmere er en gruppe småpeptider (med typisk mellem 5 og ca. 30 aminosyrer), der kaldes enkephaliner og endorphiner. Man kender i dag femten sådanne stoffer. De har alle nogle strukturelle ligheder, blandt andet indeholder de aminosyren tyrosin, der i nogen grad minder om strukturen af en del af morfinmolekylet:



morphin



met-enkephalin

Det er tænkeligt, at det netop er denne struktur, der passer til receptorerne på nervecellerne.