

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 udgangsstoffer.

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 [’par-aset-amol]. I USA kaldes det for acetaminophen, men det systematiske navn er N-(4-hydroxyphenyl)ethanamid. Det er helt almindeligt inden for lægemiddeldkemi 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.

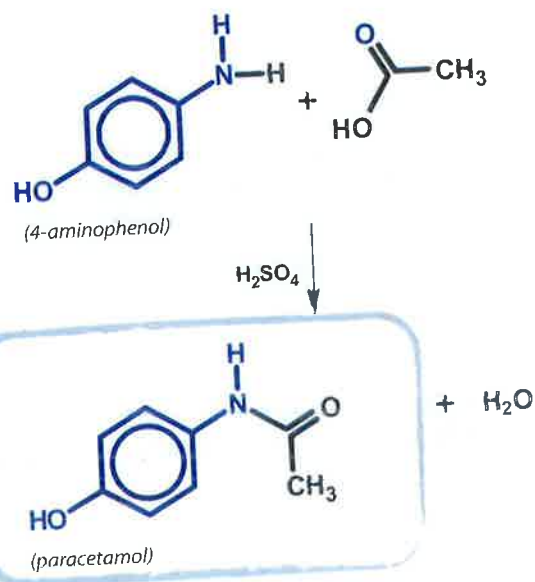
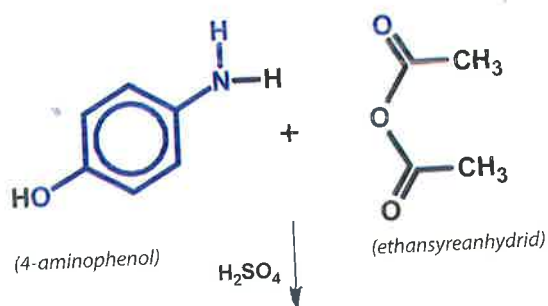
Fra amin til amid

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

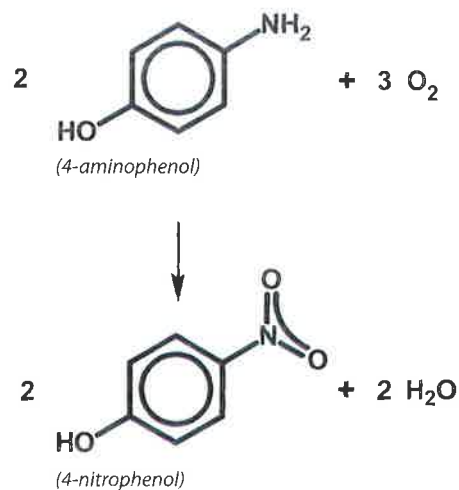
eksempel på hvordan man tit må afveje forskellige hensyn når man tilrettelægger en kemisk organisk syntese.

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 industrikemisk 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

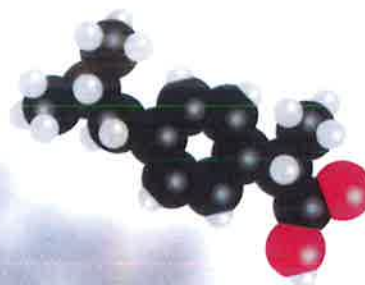
4-aminophenol oxideres let af dioxygen til 4-nitrophenol. Reaktionen forløber lettest hvis der samtidig er stærk syre til stede.

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 syntesekemikere 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. Iprex, 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 carbonhydridkæder. 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 materialspild 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

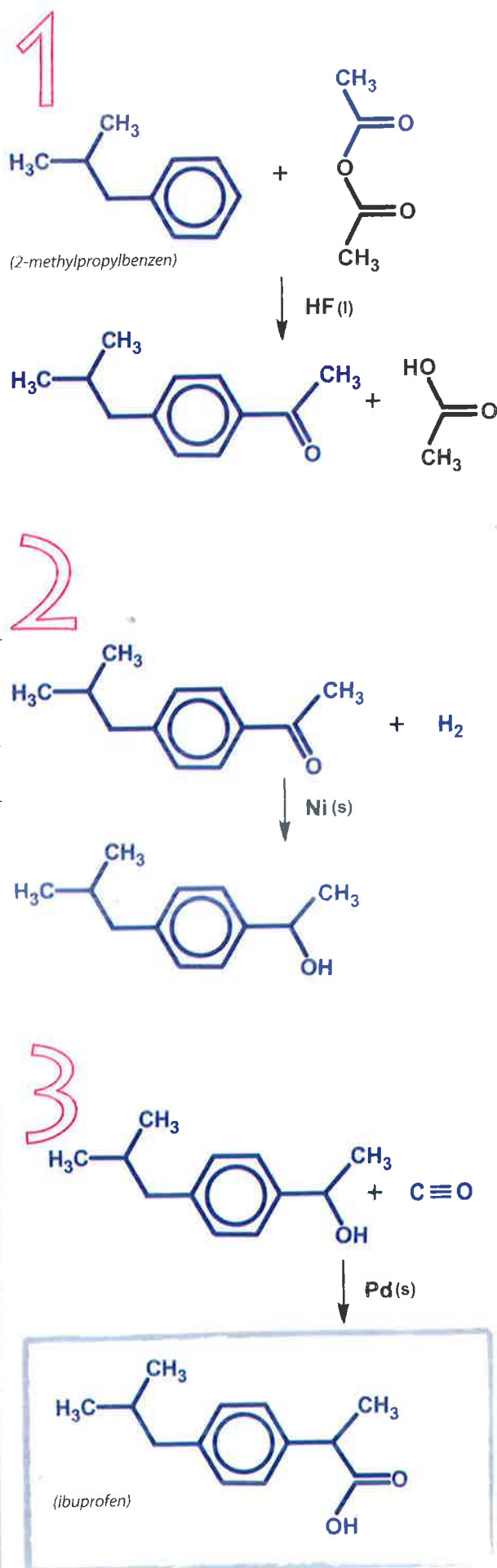
De tre syntesetrin i den "grønne" syntese af ibuprofen. Det grønne består i at der ingen (eller næsten ingen) affaldsstoffer produceres, fordi der kun anvendes reaktanter som bindes i produktet.

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!

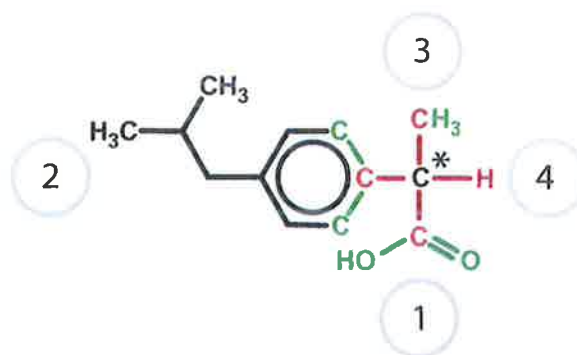
To former af ibuprofen

Ibuprofen indeholder et asymmetrisk C-atom (mellem syregruppen og benzenringen - mærket med en * 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.

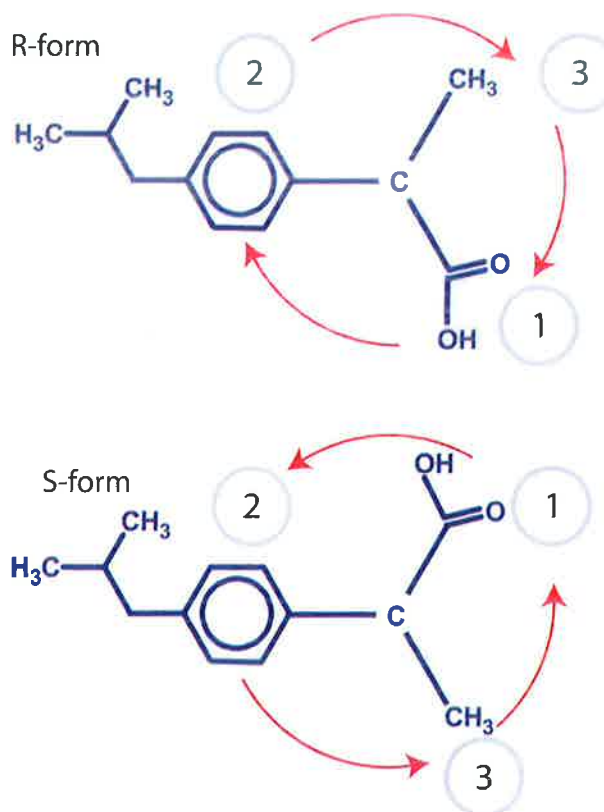
Spejlbilleder virker ikke ens – og dog

I de senere år er myndighederne (og lægemiddelfabrikanterne) 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

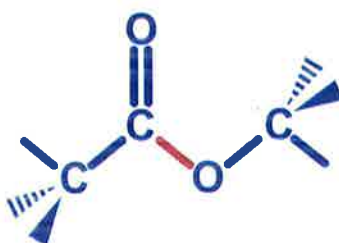
Billedet viser nogle få eksempler på industrielle produkter indrettet til at bruge på eller med enten venstre eller højre hånd.



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 carbonhydridkæde.

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.

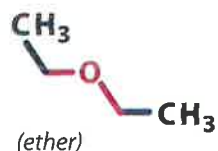
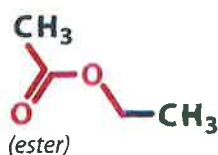
Dannes ved kondensation

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



Figur 82

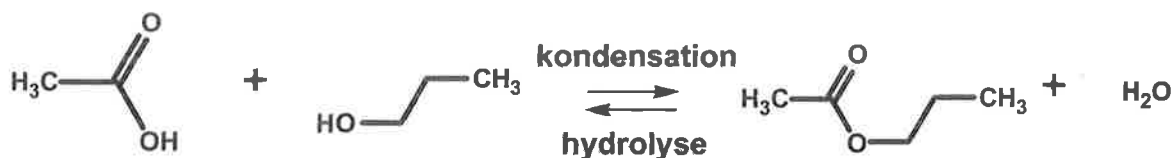
Frugtaroma, løbetøj og smør er komplekse materialer, men de har det fælles træk at der indgår esterbindinger i nogle af de centrale kemiske forbindelser.



Figur 83

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





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.

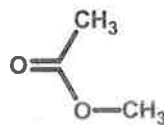
Figur 84

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

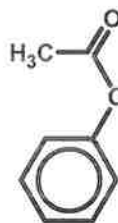
Navngivning af estre

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:

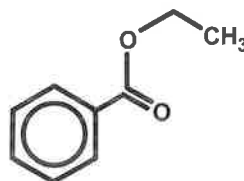
methylethanoat:



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.

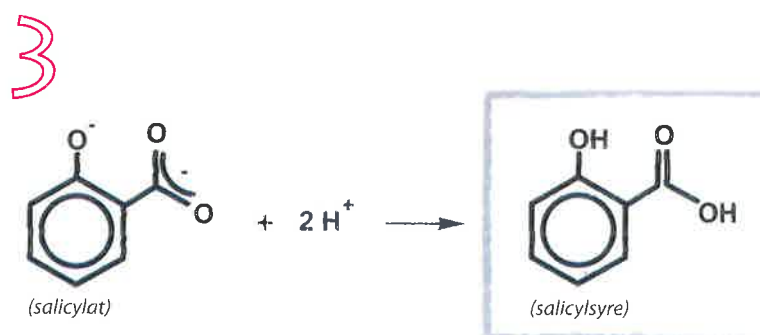
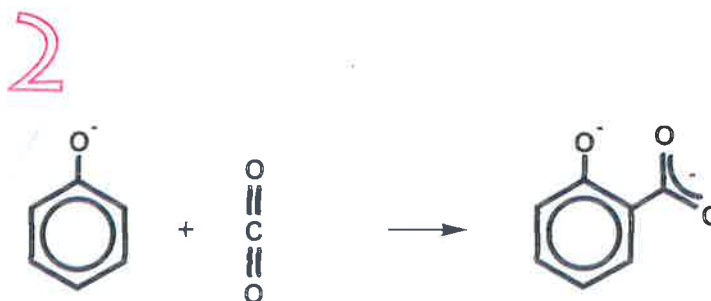
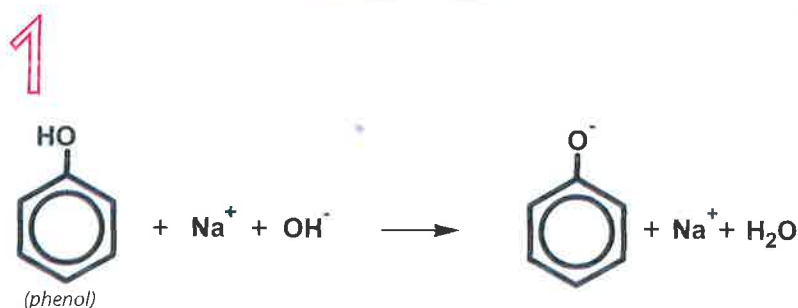
Når du køber lægemidler på apoteket, er de pænt lagt i små beholdere eller flade pakker, hvor hver tablet ligger i sin egen lille plasticlomme på et stykke folie. Sådan har det ikke altid været. For hundrede år siden fremstillede apotekerne selv mange af lægemidlerne og trillede runde kugler – piller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



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.

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.

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.

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).

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



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

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 mærkevarelægemiddel 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

svære, kroniske leverskader. Af samme grund debatteres det forholdsvis frie salg af paracetamol af og til i pressen, og paracetamol i håndkøb kan kun købes i pakninger med få tabletter.

Den biokemiske årsag til stoffets skadevirkning ved store doser er kendt, og vi vender tilbage til det på side 103.

Betændelse med og uden bakterier

Ibuprofen er på samme måde som paracetamol smertedæmpende og febernedsættende. Men derudover virker stoffet anti-inflammatorisk.

Inflammation er den medicinske betegnelse for den tilstand man kender fra betændelser, fx omkring sår. Inflammationen er kroppens reaktion på bakterieangreb i sår, men inflammationer kan også optræde uden der er bakterier til stede. Det kender de fleste fra fx forstuvninger eller overanstrengte sener i forbindelse med sport. Nakkesmerter eller skuldersmerter efter langvarige, dårlige arbejdsstillinger er også forbundet med inflammationer. Inflammationer kan blive kroniske. Det er fx tilfældet i en række gigttilfælde.

Ibuprofen dæmper altså disse inflammatoriske tilstande. Sammen med den smertestillende effekt er det en god kombination til bekæmpelse af spændingssmerter og andre smertefulde inflammatoriske tilstande. Det er også grunden til at ibuprofen bruges som middel mod gigtsmerter.

Da gigt oftest er en kronisk tilstand, vil gigtpatienter bruge medicinen i lang tid – og desuden i store doser. På den måde har man efterhånden opdaget nogle alvorlige, livstruende bivirkninger ved at tage Ibuprofen i store doser over lang tid. Ibuprofen anbefales derfor ikke på apotekerne som førstevalg til almindelige smerter som tøm-

mermænd, influenza og menstruationssmerter. Der er simpelthen for mange der får ubehagelige eller farlige bivirkninger.

Hydrolyse i blodet

Acetylsalicylsyre er speciel fordi det næsten med det samme bliver omdannet i blodet. Her hydrolyseres esterbindingen i acetylsalicylsyren, så der temmelig hurtigt dannes salicylsyre og eddikesyre. Det tager kun omkring 20 minutter at halvere mængden af acetylsalicylsyre i blodet. Det virker alligevel som et lægemiddel fordi salicylsyre i sig selv også dæmper både smerter, feber og inflammation.

Esterhydrolysen af acetylsalicylsyre kan også ske i tabletterne. På grund af omdannelsen lugter gamle tabletglas med Aspirin og tilsvarende lægemidler tit af eddike (ethansyre). Salicylsyrens vandsugende egenskaber får desuden tabletterne til at gå delvist i opløsning, så de får en "nusset" overflade. I moderne blister-pakninger hvor hver tablet trykkes ud gennem et tyndt folie, kan man stort set undgå denne omdannelse.

Den kemiske struktur af salicylsyre og ibuprofen minder en del om hinanden med benzenringen og syregruppen, men hvilke strukturer der giver virkningen, er ikke præcist fastlagt. For eksempel har benzoesyre ingen af de virkninger der ellers er karakteristiske for både ibuprofen og salicylsyre.

Hindrer blodet i at størkne

Acetylsalicylsyre har en særlig virkning som ingen af de andre svage smertestillende lægemidler har: acetylsalicylsyre hæmmer blodets størkning. Blodets evne til at størkne – koagulere med et medicinsk fagudtryk – er nødvendigt for at kunne standse blødninger, men det kan også være livstruende hvis størkningen sker inde i blodårerne,

	Paracetamol	Ibuprofen	Acetylsalicylsyre
smertedæmpende	+	+	+
febernedsættende	+	+	+
anti-inflammatorisk		+	+
anti-koagulerende			+
mave-tarm blødning hyppig bivirkning		+	+

Figur 88

Oversigt over nogle virkninger og bivirkninger af tre svage smertestillende lægemidler



Figur 89

Det danske medicinalfirma Nycomed forhandler tabletter med acetylsalicylsyre beregnet til forebyggelse af blodpropper under mærkevarenavnet Hjertemagnyl. Her til salg i Litauen.

Lægemidlers mærkevare-navne er et studie værd. Tit ser navnet ud til at være valgt sådan at det er nemt at huske for lægen der skal udskrive recepten. I andre tilfælde kan mærkevarenavnet give god mening på det sprog hvor det først blev bragt i handelen, men måske er ret kryptisk andre steder. Fx siger mærkevarenavnet Hjertemagnyl næppe mange litauere noget som helst.

og der dannes en blodprop. Da acetylsalicylsyre hæmmer blodets evne til at størkne, kan man nedsætte risikoen for at få en blodprop ved jævnlige indtagelse af en lille dosis acetylsalicylsyre.

I tabellen figur 88 er nogle af virkningerne af de tre forskellige lægemidler angivet.

Ikke som opiatterne

I kapitel 3 så vi hvordan de morfinlignende stoffer – opiatterne – virker ved at udnytte kroppens eget smertedæmpende system i centralnervesystemet (hjernen). Sådan kan det ikke gå for sig når de svagere smertestillende stoffer er på spil: de er hverken fysisk vanedannende, euforiserende eller virksomme over for stærke smerter. Desuden er de febernedsettende, og det er en virkning der ikke fremkaldes af nogen af opiatterne.

Det kan også være svært at forestille sig hvordan de meget polære og vandopløselige forbindelser vi her taler om, skulle kunne passere ind gennem hjernens beskyttende fedtmembraner, sådan som opiatterne er nødt til. Vi må derfor finde et andet sted i kroppen hvor man kan påvirke smertedannelse, og et naturligt sted at søge vil være der hvor smerten opstår.

Helt ind i cellerne

En oplagt hypotese vil være at stofferne påvirker biokemiske reaktioner ude i det smerteramte væv. Kan man hæmme de processer der fremkalder smertesignalet, fx i overanstrengte muskler, må smertefornemmelsen blive mindre påtrængende.

Det har desværre vist sig at smertedannelsen ude i vævet ikke er en simpel sag. Detaljerne er faktisk kun delvist forstået. Som vi har set i det foregående, er de svage smertestillende lægemidler kemisk set



Figur 90

Panodil Hot er et produkt målrettet mod behandling af snue, halsonde og influenza.

Paracetamol er med sin smertestillende og feberdæmpende virkning et godt middel mod følgerne af influenza, halsetændelse og tilsvarende infektionssygdomme. Det folkelige middel mod den slags er varme, søde drikke der kan dæmpe fx halssmerter lidt. Noget af det bedste er varm solbærsaft.

"Panodil Hot" er et syntetisk remix der låner goodwill fra folkemedicinen. Ud fra teksten på æsken og den smukke solbærrøde farve kunne man tro at Panodil Hot indeholder solbær. Men der er ikke solbær i Panodil Hot, kun aroma og et rødt farvestof.

nogle forholdsvis simple forbindelser, men det står altså i skarp kontrast til de biokemiske processer som forbindelserne griber ind i.

Det er dog sikkert at mens morfins virkning var knyttet til proteiner i nervecellernes membraner, skal vi nu helt ind i cellerne og se på lynhurtige synteser, hvor fedtstoffer omdannes til højpotente signalstoffer.

Men hvad er fedtstoffer i grunden? Det er temaet for det næste afsnit.

Fede membraner

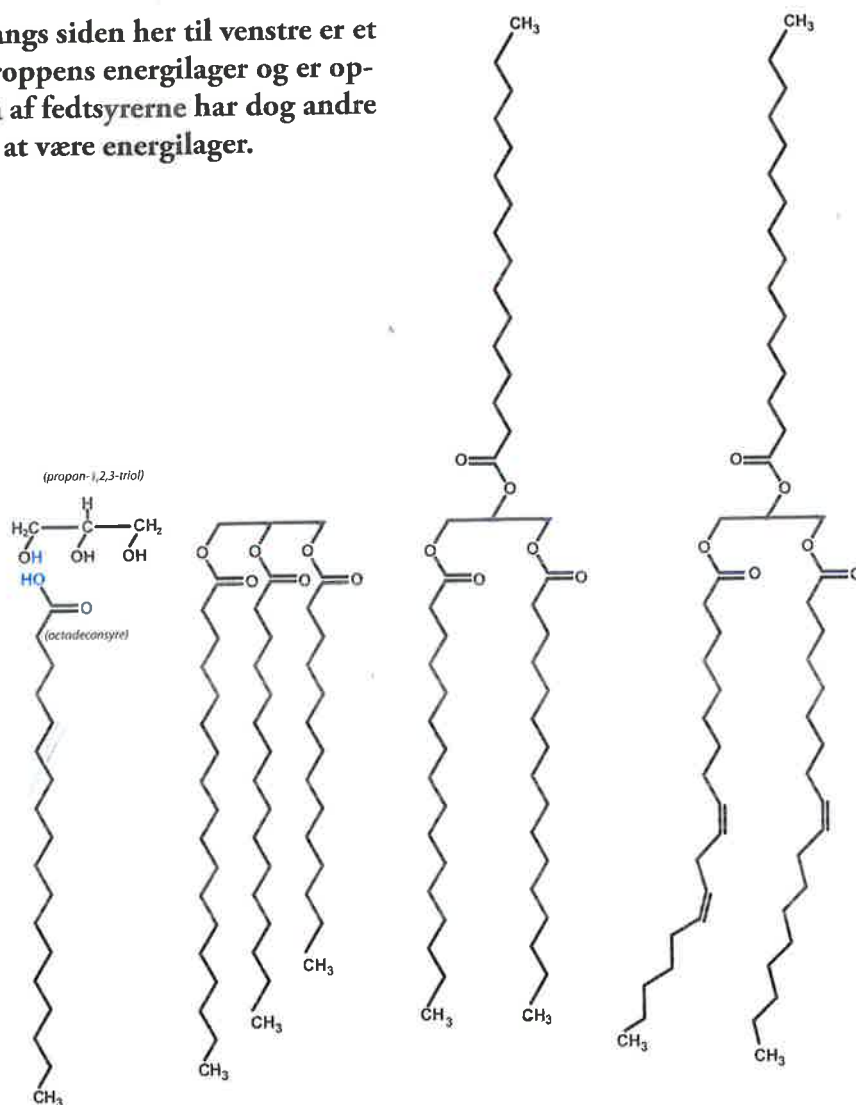
Olivenolien der løber ned langs siden her til venstre er et fedtstof. Fedtstofferne er kroppens energilager og er opbygget af fedtsyrer. Nogle få af fedtsyrerne har dog andre og vigtigere funktioner end at være energilager.

Langt de fleste fedtstoffer er estre af *fedtsyrer*. Ved en fedtsyre forstår man en carboxylsyre med en ligekædet carbonhydridkæde med mere end 3 C-atomer og en enkelt carboxylsyregruppe i den ene ende - se et eksempel på figuren til højre.

Carbonhydridkæden kan være med eller uden dobbeltbindinger. Hvis der ingen dobbeltbindinger er, taler man om en mættet fedtsyre. Hvis der er en dobbeltbinding, er det en enkeltumættet fedtsyre. Er der flere dobbeltbindinger taler man om dobbelt-, triplel- eller bare poly-umættede fedtsyrer.

De fleste *fedtstoffer* opstår, når tre fedtsyrer danner esterbindinger med alkoholen propan-1,2,3-triol - se figur 91.

Hver af de tre alkoholgrupper i propan-1,2,3-triol danner sin egen esterbinding med en fedtsyre. Da propan-1,2,3-triol også kaldes glycerin, betegner man denne slags fedtstoffer for *triglycerider*.



Figur 91

Fedtsyrer og triglycerider.

Til venstre fedtsyren stearinsyre (octadecansyre) og trialkoholen propan-1,2,3-triol (glycerin eller glycerol). Ved esterdannelsen fraspaltes et vandmolekyle (blå skrift). I midten et triglycerid med mættede fedtsyrer, men med forskellig kædelængde (stearinsyre, palmitinsyre og myristinsyre).

Til højre to triglycerider - en med mættede fedtsyrer og en med to umættede fedtsyrer (yderst til højre). De umættede fedtsyrer giver en mere uregelmæssig struktur der nedsætter styrken af de bindinger der holder fedtmolekylerne sammen. Derfor har fedt med umættede fedtsyrer, fx olivenolie, lavere smeltepunkt end fedt med mættede fedtsyrer, fx smør.

Fedt er en blanding

De tre fedtsyrer i hvert enkelt fedtmolekyle behøver ikke at være ens eller sidde ens. Hvis man undersøger fedtsyrerne i naturligt forekommende fedtstoffer som smør og madolie, vil man typisk kunne påvise 10-15 forskellige fedtsyrer. Disse 10-15 fedtsyrer vil så være samlet tre og tre i alle mulige kombinationer i de forskellige triglycerider. Naturligt forekommende fedt vil derfor altid være en kompliceret blanding af mange forskellige triglycerider. De forskellige triglycerider har ikke helt samme smeltepunkt. Derfor får fedt heller ikke et helt bestemt smeltepunkt, men bliver bare mere og mere blødt inden det smelter helt.

Dobbeltbindingerne i fedtsyrerne påvirker fedtstoffernes smeltepunkt. Desto flere dobbeltbindinger der er i fedtsyrerne, jo lavere er smeltepunktet. Madolie indeholder fedtsyrer med relativt mange dobbeltbindinger, mens smør og andre faste fedtstoffer typisk kun har fedtsyrer med ret få eller ingen dobbeltbindinger.

Fedt i cellemembraner

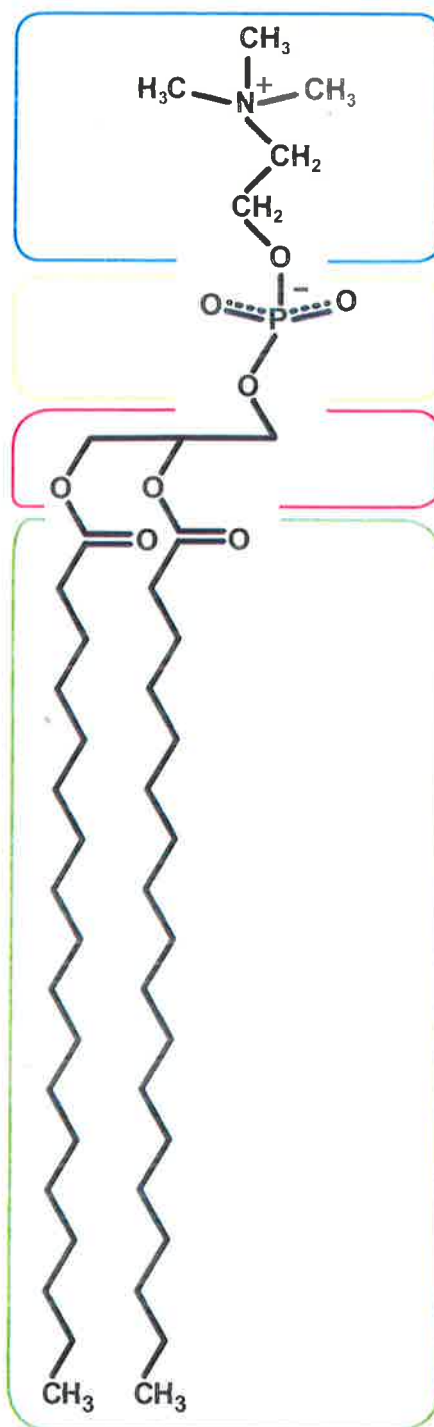
Fedtstofferne fungerer i kroppen som energilager. Derfor ophobes der fedt i kroppen når man spiser mere end man forbruger. Men fedtstofferne, og specielt nogle af fedtsyrerne, har også mere centrale funktioner.

En vigtig funktion for fedtsyrerne er dannelse af cellemembraner. Fedtstofferne i cellemembranerne er *phosphoglycerider*. I et phosphoglycerid er det også propan-1,2,3-triol der holder sammen på molekylet. To af hydroxygrupperne er med esterbindinger forbundet med fedtsyrer – præcis som i triglyceriderne – mens den sidste hydroxygruppe er bundet til en polær eller ladet gruppe, hvori der indgår en fosfat-gruppe – se figur 92.

Figur 92

Eksempel på et phosphoglycerid. I *det blå felt* findes en cholin-del. Cholin-delen er ikke et "must", for der findes flere andre phosphoglycerider hvor der er bundet andre molekyler end cholin. Cholin er både en kvarternær amin og en alkohol. En kvarternær amin er som nævnt på side 14 altid positivt ladet. Hydroxy-gruppen er brugt til at lave en binding til fosfatgruppen i *det grønne felt*.

det grønne felt.



Phosphatgruppen er negativt ladet, men på grund af delokaliserede elektroner er ladningen delt ud over hele atomgruppen.

I *det røde felt* findes propantriol- eller glycerinskelettet. En af de tre hydroxygrupper bruges til en binding til fosfatgruppen. De to andre indgår i esterbindinger til fedtsyrerne i *det grønne felt*.

De to fedtsyrer i eksemplet her er begge stearinsyre, men det kan sagtens være andre fedtsyrer, også umættede.

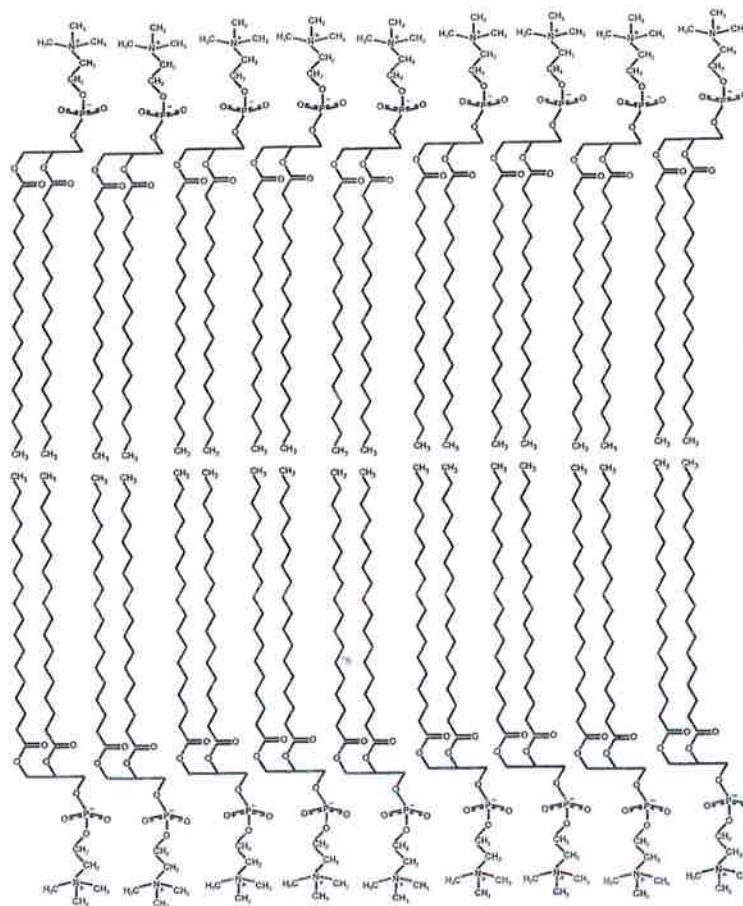
Cellemembranerne består af to lag af disse phosphoglycerider hvor de polære eller ladede grupper vender udad, mens lagenes to upolære fedtsyre-kæder vender ind mod hinanden - se figur 93.

Dette dobbelte lag af upolære fedtsyrer adskiller det vandige miljø uden for cellerne fra det ligeledes vandige miljø inde i cellerne. Polære forbindelser kan ikke uden videre passere ind og ud af cellerne fordi de ikke kan passere det upolære mellemlag i cellemembranen.

Figur 93

Udsnit af en cellemembran der er bygget op af det phosphoglycerid, der er vist på figur 92. Bemærk dobbeltlaget og at de upolære fedtsyre-ender vender mod hinanden.

De polære "hoveder" vil dreje sig, så positive områder på et molekyle får kontakt med negative områder på det næste. Det kan ikke ses på figuren.



Figur 94

Fedtceller i menneske som det kan ses ud i et elektronmikroskop. Farverne er ikke "ægte", men tilføjet digitalt.

Cellemembranerne er så tynde at de normalt ikke er synlige, men de er her givet en grønlig farve. Cellernes indre er violet, mens det omgivende bindevæv er blåligt.



Fra fedt til signalstof

Fedt bliver harsk når det reagerer med dioxygen fra luften. Harsk fedt er noget man gerne vil undgå fordi det smager dårligt, men inde i cellerne kan der dannes helt centrale bio-kemiske forbindelser når fedtsyrer reagerer med dioxygen.

Inde i menneskets celler findes en gruppe af forbindelser der betegnes *icosanoider*. Det lyder måske som noget fra et fjernt solsystem, men er blot afledt af den kemiske betegnelse for en carbonhydrid med 20 C-atomer: icosan.

Icosanoiderne er cellernes indbyrdes sendebud. Den enkelte celle kan klare meget, men i en række situationer må cellerne reagere på samme måde hvis der skal komme en samlet effekt ud af det. De skal kunne kommunikere.

Celler skal samarbejde

Det gælder fx blodkarrenes sammentrækning og udvidelse (og dermed fx hudrødmen og blodtryk). På et mere organspecifikt niveau skal mange celler fungere sammen og på samme måde, hvis fx livmoderen skal trække sig sammen efter en fødsel eller tykkelsen af maveslimhinden forøges for at modvirke syreangreb.

På endnu mere lokalt niveau skal en ødelagt celle kunne meddele nercellerne i nabolaget at der er noget galt – ellers kan hjernen jo ikke kommandere med musklerne, så man kan komme væk fra skadevolderen. Alle disse kommunikationsopgaver klares af icosanoiderne.

Fordi vi nu interesserer os for lægemidler mod smerter, skal du specielt bemærke at icosanoiderne styrer fremkaldelsen af smerter på celleniveau.

Et vigtigt mellemprodukt

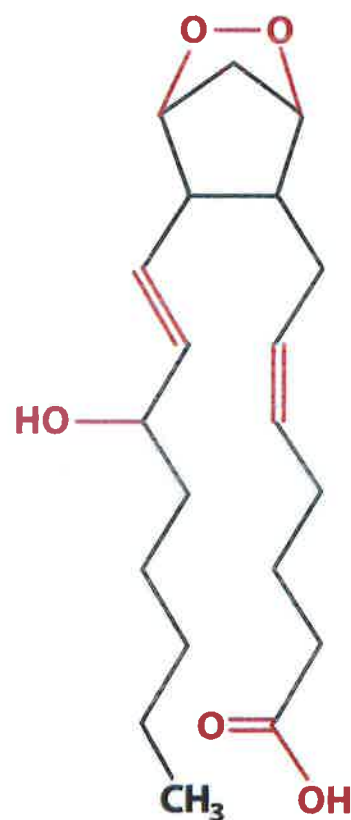
Icosanoidernes dannelse og funktion er desværre uhyre kompliceret og kun forstået i et begrænset omfang. Vi nøjes her med at se på et ganske lille hjørne. Det drejer sig om dannelsen af stoffet *prostaglandin H2*. Prostaglandin H2 er et mellemprodukt der i cellerne bliver omdannet videre til en stribe forskellige nærtbeslægtede stoffer med hver sin funktion. Du kan se strukturen af prostaglandin H2 på figur 95.

Du kan prøve at tælle antallet af C-atomer i molekylet. Det overbeviser dig om at stoffet med rimelighed kan betegnes som et icosanoid, dvs. det indeholder tyve C-atomer. Læg også mærke til de funktionelle grupper med oxygenatomerne.

Det starter med en fedtsyre

Prostaglandin H2 dannes i cellerne ud fra carboxylsyren *arachidonsyre* (araki'donsyre), så vi ser lige lidt på den.

Arachidonsyre har 19 C-atomer (med tilhørende H-atomer) og en



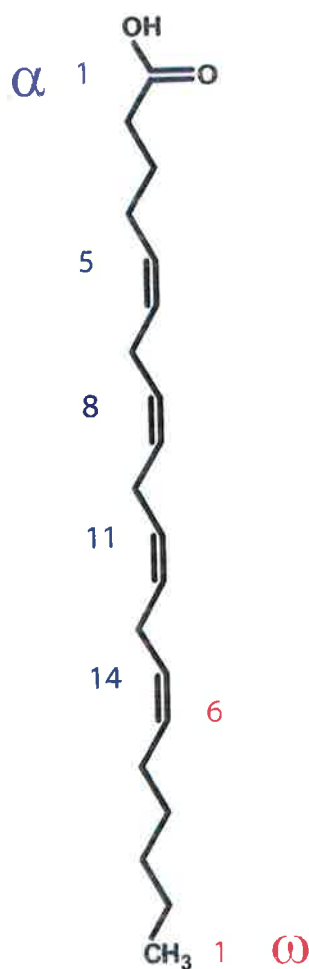
Figur 95

Strukturen af prostaglandin H2. Det ligner måske en frø, men er en kemisk kameleon: syregruppen, peroxid-broen, hydroxygruppen og de to dobbeltbindinger er alt sammen reaktive grupper der let omdannes eller laver ny bindinger. Prostaglandin H2 er som skabt til at blive omdannet, og det er netop hvad der sker: det omdannes til en stribe andre prostaglandiner med specialiserede funktioner.

carboxylsyregruppe. Arachidonsyre er altså en fedtsyre, og som figur 96 viser, er der 4 dobbeltbindinger. Det systematiske navn for arachidonsyre er icoso-5,8,11,14-tetraensyre, fordi man tæller C-atomerne med start ved syregruppen. Den rumlige form omkring dobbeltbindingerne er alle af Z-typen, dvs. C-atomerne på begge sider af hver dobbeltbinding vender til samme side - se figur 96. Skal det være helt rigtigt bliver navnet så (5Z,8Z,11Z,14Z)- icoso-5,8,11,14-tetraensyre. Vi lever videre med navnet arachidonsyre.

I biokemien er det tit mere interessant hvordan dobbeltbindingerne sidder i forhold til den modsatte ende, bl.a. fordi fedtsyrerne i cellerne i kroppen nedbrydes fra den ende.

I arachidonsyre sidder den første dobbeltbinding på det 6. C-atom fra "bagenden". En gammel tradition betegner denne placering som ω -6 (dvs. omega-6). Arachidonsyre er derfor en ω -6 fedtsyre.



Figur 96

Arachidonsyre med nummerering af C-atomerne efter kemistandard (blå) og biokemisk tradition (rød).

Hvis du læser reklamer for helsekost vil du vide, at olier med et højt indhold af ω -3-fedtsyrer anses for sundt, mens ω -6-fedtsyrer har et dårligt ry. Hvis du nu tror, det kan have noget med icosanoidernes mange biokemiske funktioner at gøre, så er du på rette spor, men det ligger uden for denne tekst at udrede det.

Figur 97

Arachidonsyre kan man få direkte ved at spise kød, men i fisk findes nogle ω -3-fedtsyrer - bl.a. linolensyre - som mennesker ikke selv kan lave, og som vi skal have. Linolensyre o.a. kan vi godt omdanne til ω -6-fedtsyrer i kroppen. Man kan altså godt undvære kød, men ikke fisk (eller de planteolier hvor de livsnødvendige fedtsyrer også findes).



COX

Et samspil mellem et protein og en udvalgt fedtsyre er begyndelsen til en række af de signalstoffer cellerne bruger. Men det skal være et velfungerende samspil for syntesen må kun tage millisekunder.

I cellerne findes et protein der hedder *cyclooxygenase* – i reglen forkortet til COX. Det er et rimelig kompliceret molekyle der er opbygget af 604 aminosyrer. Proteinet har den egenskab at der to forskellige steder på molekylets overflade kan ske helt specielle reaktioner med lige netop arachidonsyre.

Et protein der som cyclooxygenase kan fremme kemiske reaktioner for andre forbindelser, kaldes et *enzym*. Næsten alle de reaktioner der sker i cellerne, sker kun fordi der medvirker enzymer, så det er ikke i sig selv mærkeligt at cyclooxygenase kan fremme en kemisk reaktion med et helt andet stof.

Først bindes oxygen

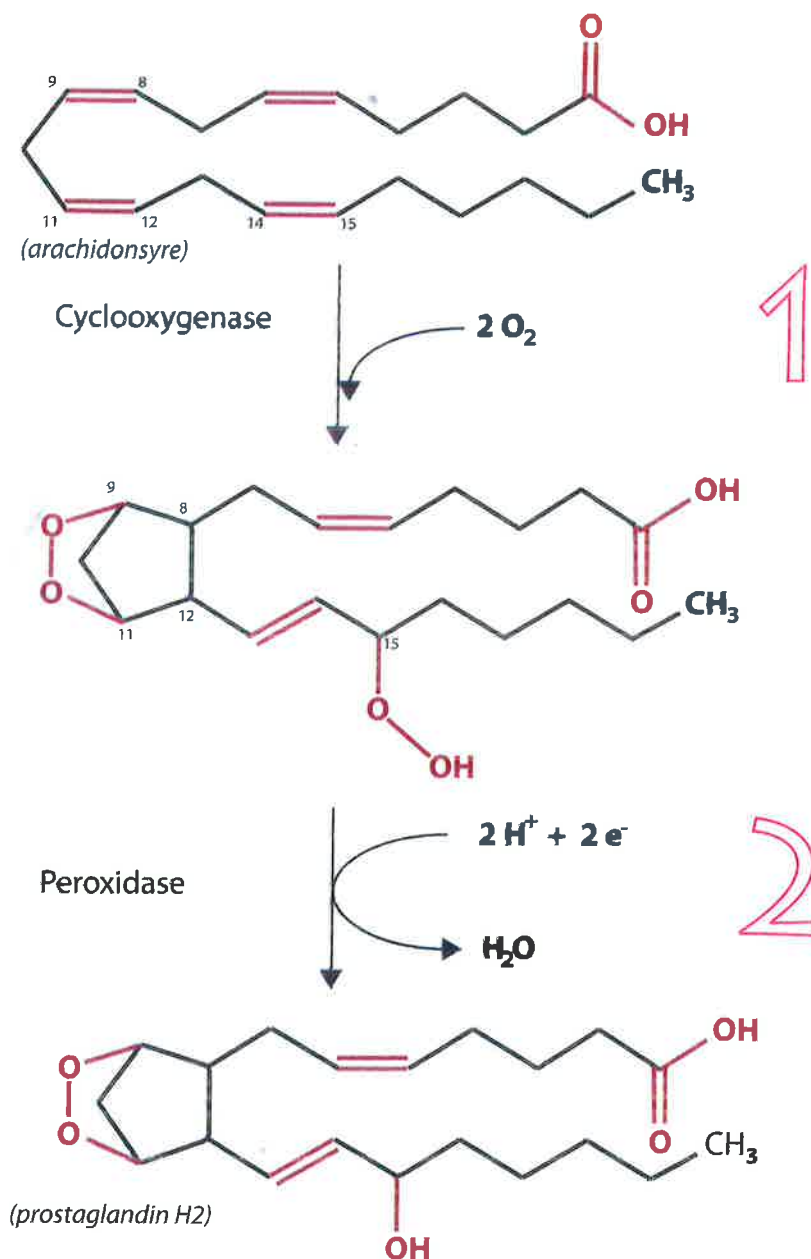
Når et arachidonmolekyle binder sig til det rigtige sted på COX-pro-

Figur 98

Enzymet cyclooxygenase omdanner arachidonsyre ved to reaktioner efter hinanden.

I den første reaktion adderes to dioxygenmolekyler, så der dannes to peroxider.

I den anden reaktion omdannes den ene peroxid til en hydroxygruppe. Det dannede stof er prostaglandin H₂, som du først mødte på side 83.



teinet, adderes der dioxygen ved carbonatom nummer 11 og 15. Det resulterer i at der dannes en dioxygenbro – et peroxid – mellem carbonatom nummer 11 og 9 – se figur 98.

Der kommer også til at sidde et peroxid og stikke ud ved carbonatom nummer 15.

Det er den første af disse to reaktioner der har givet proteinet navnet cyclooxygenase: *Cyclo* fordi der dannes en ring, *oxygen* fordi denne ring rummer en oxygenbro, og *ase* fordi det er et enzym.

Så bliver der ryddet op

Det er noget særligt ved COX at det har to aktive steder. Når et arachidonmolekyle har været igennem omdannelsen ved det første aktive sted, kan det flytte sig lidt. Her kan det så binde sig til det andet aktive sted hvor der bliver ryddet op omkring carbonatom nummer 15.

Oprydningen består i at peroxidet omdannes til en hydroxy-gruppe der er betydelig mindre reaktiv end peroxidet. Et enzym, der kan omdanne peroxider til mindre reaktive forbindelser, kaldes en *peroxidase*. COX er derfor et dobbeltenzym: en cyclooxygenase og en peroxidase.

Den forbindelse der fremkommer efter at arachidonsyre har været i tæt kontakt med COX, er netop prostaglandin H₂. COX får de rigtige reaktioner til at finde sted uden at der sådan set sker noget med proteinet selv. Det samme COX-protein kan derfor omdanne et utal af arachidonmolekyler til prostaglandin H₂ – hvis proteinet ellers ikke bliver generet af stoffer der blokerer de aktive steder.

Cellemembranerne er lager

Arachidonsyren til syntesen findes lige i nærheden. Den kommer nemlig fra cellemembraner. Som

du husker, udgøres cellemembranerne af phosphoglycerider hvortil der er bundet to fedtsyrer. En af disse fedtsyrer er tit arachidonsyre. Når der er behov for det, kan arachidonsyren frigøres fra cellemembranen og phosphoglyceridet. Sammen med COX dannes der straks efter prostaglandin H₂ som dernæst kan udskilles fra cellerne.

Prostaglandinen nedbrydes igen på meget kort tid, så det er nærmest et lydløst, men effektivt biokemisk råb fra den ene celle til den anden.

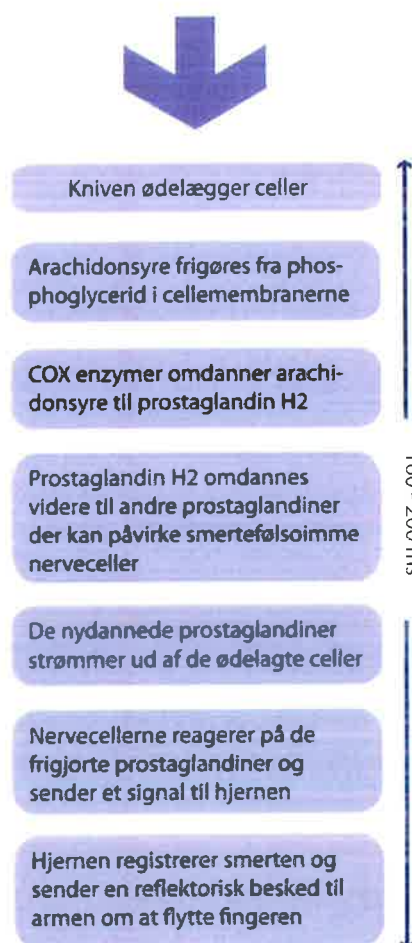
Det kan gå rigtig hurtigt

Dannelse af prostaglandiner sker bl.a. når der er behov for at give hjernen et smertesignal. Nogle prostaglandiner kan nemlig påvirke de nerveender der signalerer smerte til hjernen.

Processen skulle altså være at du fx skærer dig i fingeren med en kniv. Derved frigøres arachidonsyre, så der dannes prostaglandin H₂ der omdannes til et andet prostaglandin der er smerteforbidleren. Denne prostaglandin strømmer nu ud af cellen og påvirker de nærmeste smertenerveender hvorved der sendes et smertesignal til hjernen, og du registrerer at det gør ondt i fingeren.

Som du nok kan regne ud af hændelsesforløbet, foregår de kemiske reaktioner i cellerne rimelig tjept!

Og nu kommer vi så til de svage smertestillende lægemidler. Hvis vi vil have smertesignalet stoppet, kan vi gøre noget ved prostaglandinerne, for uden prostaglandiner, ingen smerte. Det er kort sagt syntesen af prostaglandiner der er nøglen til forståelsen af, hvordan de svage smertestillende lægemidler virker.



Figur 99

Forenklet eksempel på hvad der sker, når man skærer sig i fingeren med en køkkenkniv.

Ikke alle smertereaktioner kan beskrives som her, fx er det jo langt fra i alle tilfælde at der sker ødelæggelse af celler.

I ekstreme tilfælde kan smerten endda opstå ud af en mental proces i hjernen – en fiktiv smerte. Her sker ingen dannelse af prostaglandin uden for cellerne i centralnervesystemet.

COX kan blokeres

Når COX blokeres virker det ikke. De svage smertestillende lægemidler blokerer COX. Det er den enkle logik i at en hovedpinepille virker. Men selvfølgelig er der lige nogle detaljer.

De tre stoffer – paracetamol, acetylsalicylsyre og ibuprofen – kan alle sammen blokere COX, men de gør det ikke helt på samme måde.

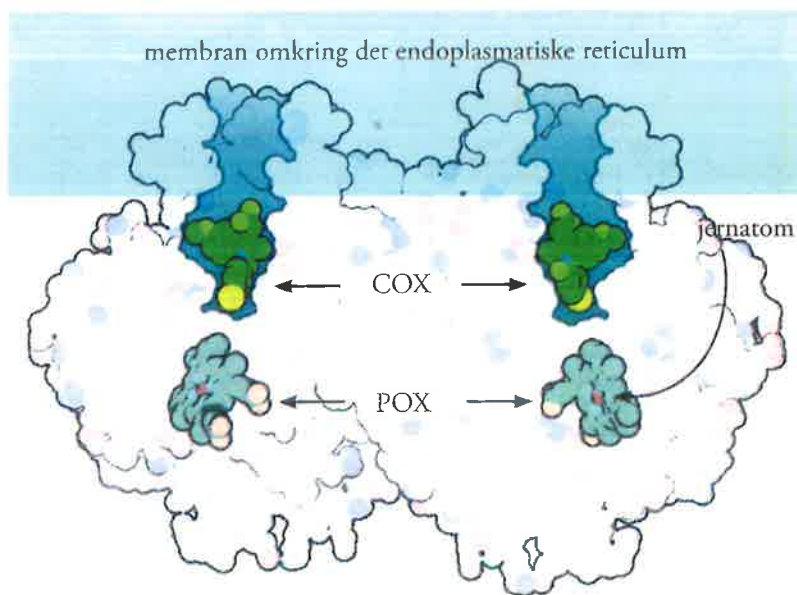
Det letteste at forstå er ibuprofens virkning. Molekylet sætter sig på de aktive steder på enzymet, så al produktion af prostaglandiner standser. Og som nævnt: uden prostaglandin, intet signal til smertenerverne. Efter nogen tid hopper ibuprofen-molekylet af igen, og alt er som før.

Paracetamol driller

Det man forstår dårligst, er den måde som paracetamol virker på. Hvis paracetamol bare blokerer COX, burde paracetamol have antiinflammatorisk virkning, for det er også prostaglandiner fra COX-fabrikken der fremkalder de inflammatoriske reaktioner. Men som nævnt på side 78 har paracetamol har ingen antiinflammatorisk virkning.

Man ved at der findes to slags COX, hvoraf det måske kun er den ene der er indblandet i inflammationer. En hypotese er så at paracetamol ikke kan blokere dette enzym og dermed heller ikke virke antiinflammatorisk. Hypotesen er ikke med sikkerhed eftervist i forsøg.

Salicylsyre virker ligesom ibuprofen: det sætter sig på et af de aktive



Figur 100

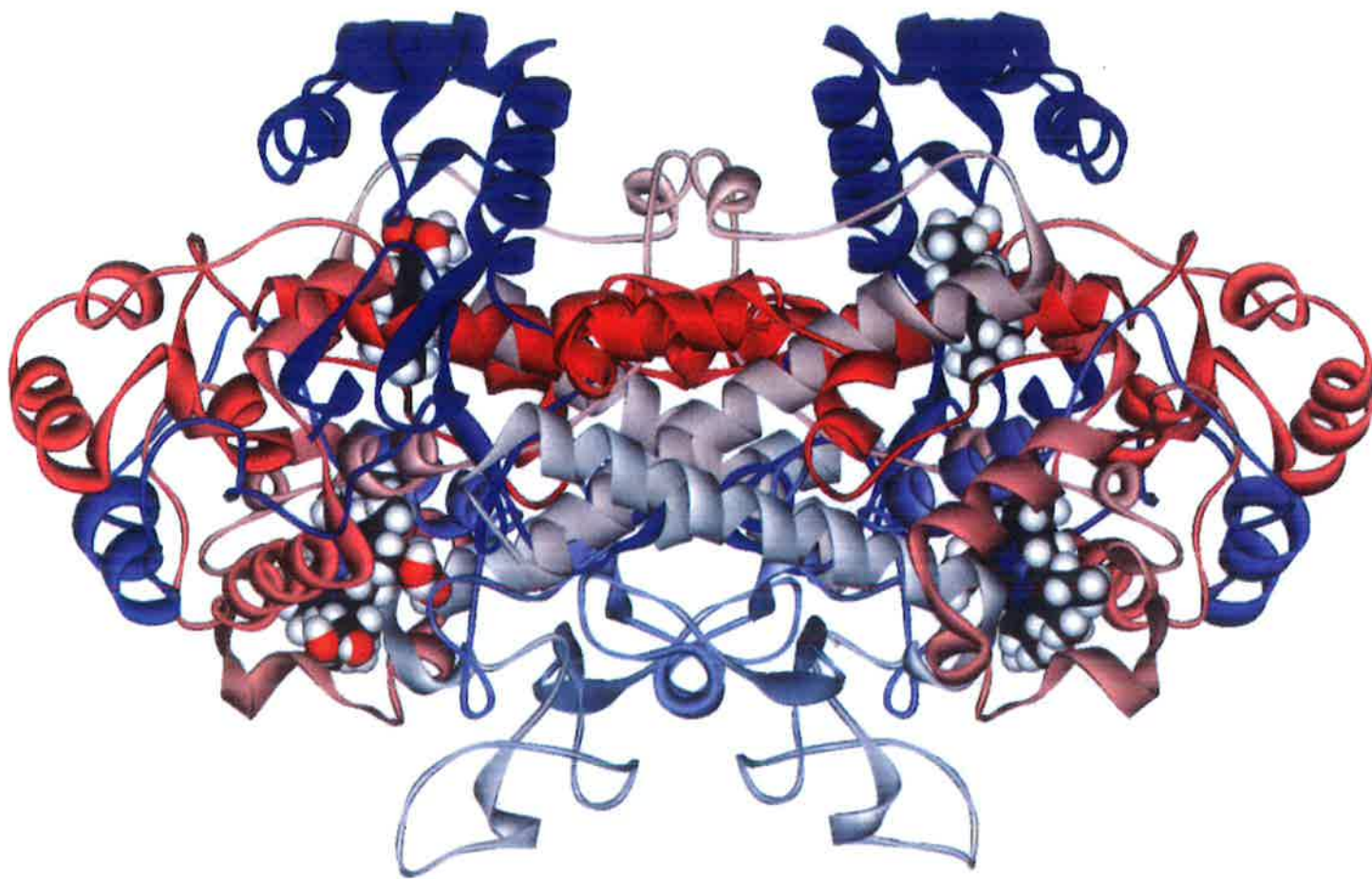
En delvis gennemsåret model af COX enzymet. Enzymet består af to ens proteindele der er bundet til en membran på indersiden af en af cellens strukturer: det endoplasmatiske reticulum. Membranen er vist på figuren som en blå kasse. Proteinet sidder fast i den upolære membran fordi de aminosyrer, der sidder på denne del af proteinet, alle har upolære sidegrupper.

De lysegrønne strukturer midt i hver af de to proteindele forestiller de aktive steder for peroxidasen (POX), dvs. omdannelsen af peroxid til hydroxygruppe. Den violette plet i midten symboliserer et jernatom der spiller

en afgørende rolle for den elektronoverførsel der sker ved omdannelsen - se reaktionskemaet på figur 98.

Kanalerne ned i proteinet foroven i begge halvdele er de aktive steder for cyclooxygenasen, dvs. der hvor to dioxygenmolekyler adderes til arachidonmolekyler. På modellen her er der i bunden af hver kanal placeret et stof der blokerer det aktive sted. Stoffet bruges til identifikation af proteinet fordi det kun binder sig til cyclooxygenase-molekyler.

Modellen viser et færr-COX enzym, men det er identisk med et menneske COX på alle væsentlige punkter.



steder på enzymet, men efter nogen tid går det af igen.

Enzymet kan ødelægges

Den smule acetylsalicylsyre der overlever hydrolysen i blodet, kan noget med sin estergruppe. Den del af esteren, der stammer fra ethansyre: $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$, bliver bundet til COX-enzymet med en elektronparbinding, og den elektronparbinding brydes ikke uden videre. Det sker faktisk først når enzymet bliver helt nedbrudt. Den acetylsalicylsyre der når frem til enzymet, ødelægges derfor enzymet for tid og evighed.

Det betyder ikke så meget i de almindelige celler for de laver hele tiden nyt COX. Efter kort tid vil der igen kunne dannes prostaglandiner, og alt er som før. For den der spiser acetylsalicylsyre for at få smerter til at gå væk, vil der ikke være nogen mærkbar forskel på ibuprofen og acetylsalicylsyre, selv om de virker lidt forskelligt.

Men acetylsalicylsyre giver en særlig virkning i blodpladerne. Blodpladerne er specielle celler der afstødes fra nogle meget store celler i knoglemarven. Blodpladerne har ingen cellekerne, ingen DNA og derfor heller ikke nogen proteinsyntese. Hvis en blodplade bliver udsat for acetylsalicylsyre, vil al dens COX blive ødelagt, og da COX er et protein, kan der ikke dannes nyt COX i blodpladens levetid, dvs. 8-10 døgn.

Samarbejdet ødelægges

Blodpladerne har et kompliceret samarbejde med dels hinanden, dels stoffer på blodårenes inderside og dels stoffer på blodårenes yderside. Stofferne på blodårenes yderside kommer kun i kontakt med blodpladerne hvis der er hul i en blodåre. Derfor virker disse stoffer på den måde at blodpladerne klumper sig sammen. Stofferne på indersiden af blodårene skulle gerne forhindre blodpladerne i at klumpe

Figur 101

En delvis gennemskåret udgave af COX-enzymet. Det er samme protein som også er vist på figur 100, men her i anden fremstilling. Man ser de mange α -helixer og symmetrien omkring en lodret akse midt i molekylet.

Find Holger: Inde i strukturen kan man finde 4 kuglemodeller af molekyler. De to øverste er ibuprofen, mens de to nederste er de jernholdige, aktive steder for peroxidasen (POX).

sammen inde i blodårerne, så der ikke opstår blodpropper. Endelig kan blodpladerne afgive et stof der påvirker andre blodplader, så de aktiveres til at klumpe sammen.

De stoffer der påvirker blodpladerne indbyrdes, er prostaglandiner som dannes ved hjælp af COX. Når COX-enzymet er ødelagt af acetylsalicylsyre, kan blodpladen ikke længere producere det stof der er nødvendigt for at sprede meddelelsen om sammenklumpning, og blodet koagulerer derfor dårligere. Det er forklaringen på at acetylsalicylsyre kan forebygge blodpropper, mens salicylsyre ikke har den virkning.

Vi ved ikke det hele

Der er nogle løse ender i de forklaringer som er gennemgået ovenfor. Den manglende antiinflammatoriske effekt af paracetamol har været nævnt. Der er mere:

den smertedæmpende virkning kan ske alle steder i kroppen, men den feberdæmpende sker inde i centralnervesystemet. Kropstemperaturen styres fra et bestemt sted i hjernen, og et stof der kan nedsætte kropstemperaturen, må nødvendigvis derhen for at blokere dannelsen af prostaglandiner. Så det ser ud til at de svage smertestillende lægemidler - på samme måde som de morfinagtige stoffer - på trods af de meget polære grupper i molekylerne kan passere ind til nogle områder af centralnervesystemet. Men det er helt sikkert at det ikke er i centralnervesystemet de primært udøver den smertedæmpende effekt.

På grund af prostaglandinernes brede virkningsområde vil de svage smertestillende stoffer naturligt have mange virkninger og bivirkninger. Man kan faktisk undre sig over at det i reglen går godt med

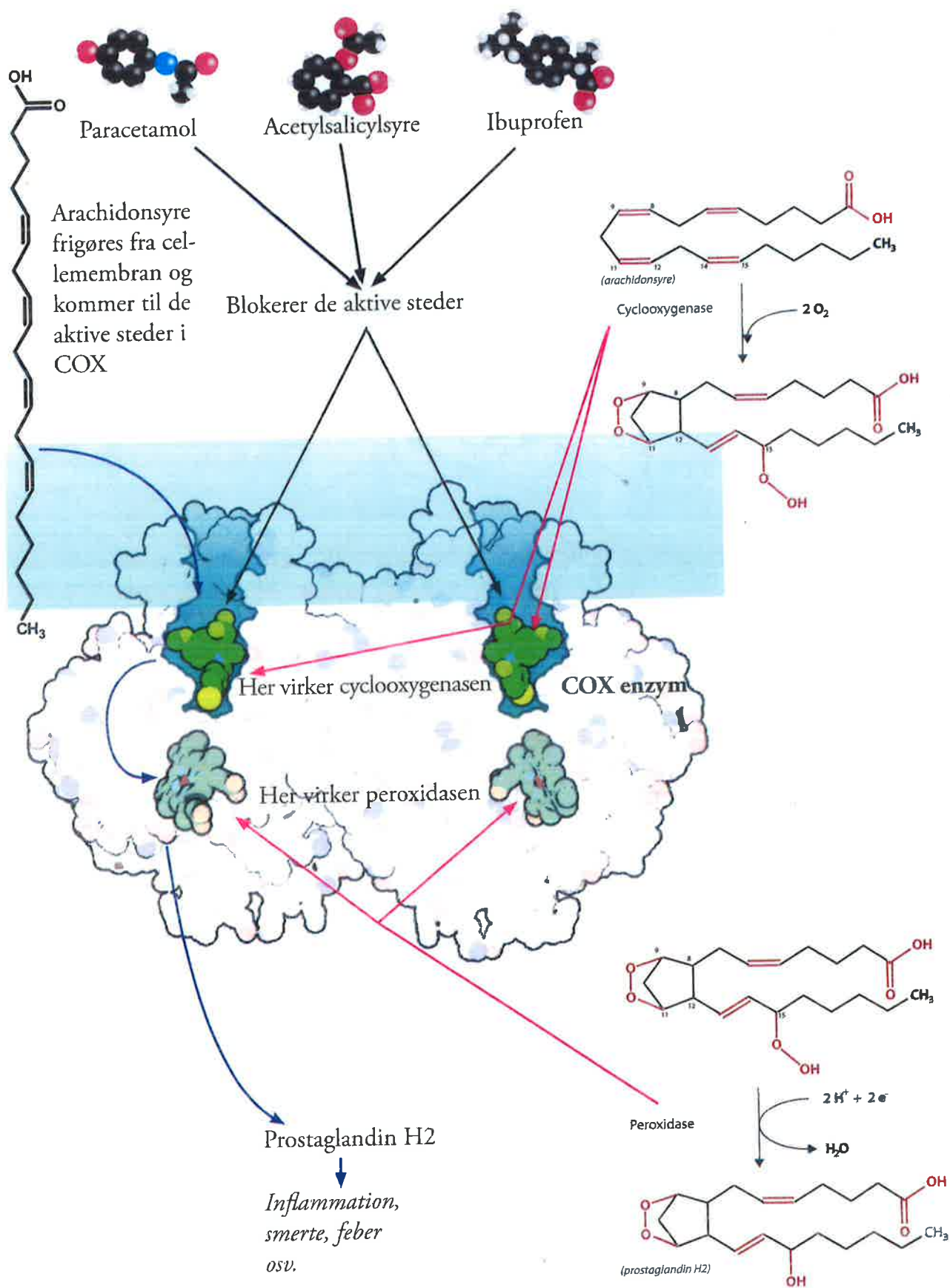
at indtage stofferne i beherskede mængder, når man ved at de slukker for et centralt dobbeltenzym i cellerne.

Mådehold er en god ting

Det er en god regel at man ikke spiser hovedpinepiller med mindre der er god grund til det. Selv om præparaterne er håndkøbsmedicin, er de ikke ufarlige.

Når det trods alt i reglen går godt med at spise hovedpinepiller, så skyldes det nok at stofferne kun opholder sig ret kort tid i kroppen. Alle har prøvet hvordan virkningen af en hovedpinepille aftager efter nogle timer - og at smerte, feber eller ømhed desværre ofte vender tilbage.

I det næste afsnit ser vi på hvad det er der gør at lægemidlerne tilsyneladende holder op med at virke nogle timer efter man har indtaget dem.



Figur 102

Figuren viser en række af de forhold der er beskrevet på de foregående sider.