

Aspirine als profielwerkstuk

Weinig geneesmiddelen maken al zo lang opgang als acetylsalicylzuur, beter bekend onder de merknaam 'Aspirine'. Het is effectief, goedkoop en zonder recept verkrijgbaar. Reden voor ons om een profielwerkstuk aan dit bijzondere medicijn te wijden. Eerst volgt een theoretisch deel; daarna volgt een beschrijving van de praktijkproeven.

■ **Wouter Schuring, Merwe Tamgüç en Abdel Lakbir / Comenius Lyceum Amsterdam**

Hippocrates, de beroemde arts uit de Griekse oudheid, ontdekte dat sap uit de bast van de wilgenboom een pijnstillend effect had. Bovendien bleek dit sap koortswerend te zijn. Nadeel was dat dit sap bitter smaakte en dat men er buikkrampen van kon krijgen. Eeuwenlang werd er gebruik gemaakt van dit plantenextract. Ook aan andere planten werden pijnstillende en koortswerende eigenschappen toegeschreven zoals aan *Spirea*. In de 17^e eeuw werden deze natuurlijke preparaten tijdelijk verdrongen door kinine, uit de bast van de kinaboom, dat door de Spanjaarden uit Zuid-Amerika naar Europa was gebracht. Door de Napoleontische oorlogen vanwege handelsblokkades gedwongen, stopte de toevoer van kinine en moest men uit armoe wel weer teruggrijpen op het sap van wilgenbomen. Maar er waren te weinig wilgenbomen om aan de vraag te voldoen. Men werd gedwongen de werkzame stof uit de wilgenbast te isoleren en te identificeren om door te synthetiseren grotere hoeveelheden te kunnen maken. In 1828 bereidde apotheker Büchner een gelig poeder uit het wilgensap. Hij noemde dit salicyn (*Salix* = wilg). Een jaar later werd het salicyn door een Franse apotheker gekristalliseerd. Weer tien jaar later slaagde de Italiaanse scheikundige Raffaele Piria er in om salicyn af te breken en het aromatische deel door oxidatie te herleiden tot een zuur: salicylzuur. Het nadeel van salicylzuur was dat het ernstige maagklachten met zich meebracht. Soms ontstonden er zelfs maagbloedingen. Op 10 augustus 1897 slaagde Felix Hoffmann er in om acetylsalicylzuur in poedervorm te maken. Hoffmann ontwikkelde uiteindelijk een acetylsalicylzuur dat goed genoeg was om op de markt te brengen. Bayer, het bedrijf waarvoor hij werkte, noemde het Aspirine. Aspirine werd een universele pijnstiller en veroverde de hele wereld.



De enige echte Aspirine. Foto: Merwe Tamgüç.

De werking van Aspirine

Aspirine heeft een pijnstillende, koortsverlagende en ontstekingsremmende werking. Het duurde echter vele decennia voordat men ontdekte waarop de werking van acetylsalicylzuur berustte.

Aspirine werd een universele pijnstiller en veroverde de hele wereld

De werking berust op de onomkeerbare remming van het enzym cyclooxygenase (COX) dat prostaglandine kan vormen. Deze stof (prostaglandine) wordt geproduceerd in lichaamscellen en werkt alleen in de buurt van deze cellen en wordt vervolgens weer afgebroken. Prostaglandine is een chemische verbinding die in het menselijke lichaam een belangrijke functie heeft bij verscheidene fysiologische processen, zoals bij pijnprikkels, de verwijding en

vernauwing van de bloedvaten en de regulatie van de lichaamstemperatuur. In lichaamscellen speelt het enzym (COX) een essentiële rol in het maken van prostaglandine. COX katalyseert namelijk de omzetting van arachidonzuur naar prostaglandine. Acetylsalicylzuur fungeert als een inhibitor die de activiteit van COX remt waardoor er minder prostaglandine ontstaat. Daardoor zakt de pijn weg, stopt de koorts en worden ontstekingen geremd. Aspirine wordt in lage concentratie gebruikt als bloedplaatjes aggregatiemiddel (bloedverdunner). De naam van het medicijn is Ascal. Nog niet zolang geleden ontdekte men dat Aspirine een kankerremmende werking zou hebben.

Acetylsalicylzuur heeft echter ook enkele nadelige eigenschappen. Zo kan de stof het syndroom van Reye veroorzaken. Dit syndroom is een zeldzaam voorkomend verschijnsel dat levensbedreigend is. Het gaat gepaard met ziekteverschijnselen van lever en hersenen. Het komt meestal voor bij kinderen tussen de 4 en 12 jaar en treedt dan vooral op na een virusinfectie. Kinderen

kunnen er door sterven. Daarnaast blijkt acetylsalicylzuur interne bloedingen te veroorzaken. Miljoenen Britten die dagelijks acetylsalicylzuur innamen om hartaanvallen te voorkomen, bleken een verdubbelde kans op ernstige interne bloedingen te hebben.

Andere pijnstillers

Naast acetylsalicylzuur is paracetamol tegenwoordig ook een belangrijk pijnstillend en koortsverlagend middel

geworden. Bekende paracetamolpreparaten zijn Finimal, Panadol, Sinaspril en natuurlijk het merkloze paracetamol. Deze middelen zijn evenals Aspirine niet duur, zijn zonder recept verkrijgbaar en hebben een bewezen werkzaamheid. Tot de groep der NSAID's behoren Aspirine, Ibuprofen en Naproxen. NSAID staat voor Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. Daarnaast bestaan er natuurlijk nog de opiaten zoals morfine, codeïne en Tramadol. Morfine is een zware pijnstiller die bij operaties en dergelijke wordt gebruikt, terwijl codeïne aangetroffen kan worden in huis-tuin-en-keukenmiddelen.

Praktijkproeven

Nieuwsgierig geworden naar dit veelgebruikte medicijn dat Aspirine wordt genoemd, wilden wij enkele proeven doen. In de eerste plaats hebben we geprobeerd zelf aspirine te maken. Daarvoor hadden we een voorschrift gevonden in de vakliteratuur. Stoffen die benodigd waren, waren salicylzuur, azijnzuuranhydride en enkele druppels fosforzuur (85%).

In de tweede plaats wilden we aantonen dat wat wij hadden gemaakt inderdaad acetylsalicylzuur bevatte. We hebben vier maal aspirine gemaakt. De werkwijze is als volgt: weeg een bepaalde hoeveelheid salicylzuur af (540 mg) en breng die over in een reageerbuis. Voeg met een pipet 1,2 mL azijnzuuranhydride toe en verder enkele druppels fosforzuur. Plaats vervolgens de reageer-



Zo kan Aspirine er ook uit zien.

Foto: Merwe Tamgüç.

buis in een bekglas met kokend water (au bain-marie). Voeg, nadat het mengsel goed is verhit, 0,8 mL gedestilleerd water toe om het overschot aan azijnzuuranhydride weg te vangen. Daarbij komt

Hippocrates, de beroemde arts uit de Griekse oudheid, ontdekte dat sap uit de bast van de wilgenboom een pijnstillend effect had

behoorlijk wat warmte vrij. Zodra de temperatuur is gedaald, moet weer 1,2 mL gedestilleerd water worden toegevoegd. De reageerbuis gaat vervolgens op ijs. De aanvankelijke heldere kleur van het mengsel wordt rond de 0 °C plotseling helemaal wit.

Zodra het kristallisatieproces was voltooid, werd de verkregen aspirine over een büchnertrichter gefiltreerd. De ruwe aspirine werd één maal met ijswater gewassen. Vervolgens werd de verkregen aspirine in een broedstoof bij een gematigde temperatuur van 20 °C verder gedroogd. Op deze manier maakten wij vier maal aspirine, waarbij we de hoeveelheden van de uitgangsstoffen telkens verdubbelden. Dit verdubbelen deden wij om eventuele afleesfouten van het gebruikte glaswerk te compenseren. De vraag was natuurlijk: hebben wij daadwerkelijk aspirine gemaakt, of was het verkregen witte poeder iets geheel anders. Om dat te onderzoeken maakten we gebruik van de bekende scheidingstechniek, dunnelaagchromatografie (TLC). Als vergelijking in deze proeven namen we natuurlijk de uitgangsstoffen mee, evenals twee bekende aspirinemerken, Bayer, en het merkloze acetylsalicylzuur van een standaard apothekersfabriek. De bedoeling was dat we aan de hand van de verkregen Rf-waarden een uitspraak konden doen of er inderdaad acetylsalicylzuur in onze zelfgemaakte aspirine aanwezig was. Wat opviel was dat de controle-aspirines slecht oplossen in water. Daarom probeerden wij de aspirine op te lossen in alcohol (ethanol 96%) of een sterk verdunde kaliloogoplossing. Duidelijk bleek dat dit een beter oplossend effect had. In alcohol loste de aspirine het beste op: we dachten dat dat ook zou betekenen dat de TLC met de in alcohol opgeloste aspirine betere resultaten zou geven. Dit bleek niet waar te zijn. De aspirines die waren opgelost

in kaliloog gaven de betrouwbaarste Rf-waarden. Als loopvloeistof gebruikten wij toluen-ethylacetaat-mierenzuur in de verhouding 9:1:0,5. Nadat de loopvloeistof na een minuut of tien bijna

de bovenzijde van de TLC-plaatjes had bereikt, werden de TLC-plaatjes met een föhn gedroogd en werden de plaatjes met een UV-lamp bekeken op 'vlekken'. Uit de resultaten bleek dat onze zelfgemaakte aspirine inderdaad acetylsalicylzuur bevatte. Tevens bleek er nog salicylzuur voor te komen in onze preparaten. Uit de Rf-waarden bleek dat beide commerciële aspirines ook salicylzuur en acetylsalicylzuur bevatten.

Ten slotte

In het profielwerkstuk van Merwe en Abdel wordt nog veel meer over acetylsalicylzuur uit de doeken gedaan. Dit artikel is slechts een weergave van enkele van de belangrijkste feiten over aspirine.

- **Merwe en Abdel** zitten in het huidige vwo-6 van het Comenius Lyceum te Amsterdam Slotervaart. Ze hopen dit jaar met goed gevolg eindexamen te doen.
- **Wouter Schuring** is toa op het Comenius Lyceum en heeft beide leerlingen geholpen waar dat nodig was.