

Vrije Israëlitische school voor SO Yavne

Lamorinièrestraat 150

2018 Antwerpen

Aspirine

De werking en samenstelling van
aspirine

Naam: Sammy Apsel

Klas: 6de Jaar ASO Wetenschappen

Schooljaar: 2014-2015

Mentor: B. Raes

Voorwoord

Afgelopen zomer zat ik te twijfelen in welke richting mijn onderzoekscompetentie te focussen. Aangezien ik een aanhanger van de biochemische leefwereld ben ik beland op pijnstillers en meer bepaald: aspirine.

Ik zou graag mijn mentor, meneer Raes, willen bedanken voor zijn hulp en tips. Eveneens zou ik meneer Van Tichelen willen danken voor de nodige hulp die werd voorzien in de lessen van infromatica.

Dit onderzoekswerk heeft mij veel nieuwe leerstof aangereikt en het was zeker de moeite waard.

Inhoudsopgave

1. Aspirine: introductie en samenstelling	6
1.1 Inleiding.....	6
1.2 Geschiedenis	6
1.2.1 Van wilgensap tot pijnstillers	6
1.2.2 Kinine	6
1.2.3 Felix Hoffmann.....	7
1.3 Chemische samenstelling en groepering	8
1.4 Farmaceutische indeling	10
I. Paracetamol.....	10
II. NSAID's	10
III. Opioiden	11
1.5 Schema.....	11
1.6 Chemische voorbereiding	12
1.7 Besluit.....	13
2. De bestrijding van pijn	14
2.1 Inleiding.....	14
2.2 Het zenuwstelsel: principe en werking	14
2.3 Pijn.....	15
2.3.1 Een beschermingsmechanisme.....	15
2.3.2 Nociceptoren: de pijnreceptoren.....	15
I. Mechanische nociceptoren.....	16
II. Thermische nociceptoren:	16
III. Chemische nociceptoren.....	16
2.3.3 Snelle pijn en trage pijn.....	16

2.4 Inwendige & uitwendige pijn	17
2.4.1 Externe oftewel uitwendige pijn.....	17
2.4.2 Interne oftewel inwendige pijn.....	17
2.5 Verschillende soorten pijn	17
2.5.1 Weefselpijn (nociceptieve pijn).....	17
2.5.2 Zenuwpijn (neurogene pijn)	18
2.5.3 Psychogene pijn.....	18
2.5.4 Somatoforme pijnstoornis	18
2.5.5 Hoofdpijn.....	19
2.6 Celbeschadiging.....	19
2.7 COX-enzymen en prostaglandinen.....	20
2.8 Werking van aspirine	20
2.8.1 Van tablet tot bloedbaan	20
2.8.2 Blokkeren van het actieve centrum.....	20
2.8.3 Lokalisering van de pijnbestrijding	22
2.8.4 Preventief gebruik: bloedklontering	22
2.8.5 Samenvatting	22
2.9 Neveneffecten.....	22
2.9.1 Maagklachten.....	22
2.9.2 Voorkoming hart- en vaatziektes.....	23
2.9.3 Reye-syndroom	23
2.10 Pijnladder.....	23
2.11 Besluit.....	25
3.1 Inleiding.....	26
3.2 Zuurtegraad.....	26
3.3 Titratie	27
3.4 Methodiek.....	28
3.5 Resultaten	29

3.6 Bespreking.....	31
3.7 Besluit.....	31
4. Besluit.....	32
5. Bibliografie.....	33

1. Aspirine: introductie en samenstelling

1.1 Inleiding

Aspirine behoort tot de meest bekende geneesmiddelen. Men vindt tegenwoordig veel soorten aspirines maar hoe worden deze wondermiddelen bereid en waaruit zijn ze samengesteld? In dit hoofdstuk wordt de bereiding en samenstelling van dit medicament besproken. Het omvat eveneens een stukje geschiedenis en de verklaring van de naam.

1.2 Geschiedenis

1.2.1 Van wilgensap tot pijnstiller

Aspirine vindt men al terug in elementaire vorm in het Oude Egypte. De Oude Egyptenaren maakten een zalf op basis van wilgenzaad die gebruikt werd om ontstekingen tegen te gaan. Vervolgens bereidden de Soemeriërs, Assyriërs en Babyloniërs recepten op basis van wilgenschors. Jaren later schreef de Griekse dokter Hippocrates wilgenbladeren voor tegen pijn en koorts. De Romeinen trokken thee van wilgenblaadjes om wonden en pijnlijke gewrichten te behandelen. Men ziet dus dat doorheen de geschiedenis de helende eigenschappen van de wilg werden gebruikt.

Ook later gebruikten mensen allerlei producten gebaseerd op de wilg om pijn te bestrijden. Hierdoor werden er veel wilgen gekapt, met als gevolg, dat er snel schaarste dreigde. Mensen die met wilgen moesten werken zoals mandenmakers protesteerden omdat de wilgentakken nodig waren voor het maken van hun manden. Hun protest had succes en de mensen moesten in die periode op zoek gaan naar een ander middel.

1.2.2 Kinine

Naast wilgensap werd er ook kinine gebruikt bij de behandeling van koorts en andere kwalen. Kinine is hoofdzakelijk afkomstig uit de kinaboom: een boom die in Zuid-Amerika groeit. Toen in de 18de eeuw Napoleon aan de macht kwam, verbood hij alle handel met landen buiten Europa. De aanvoer kwam hierdoor stil te liggen en grepen de mensen weer naar de “wilgproducten”.

Deze “wilgproducten” brachten echter veel maagkrampen met zich mee en kon men ze alleen een paar dagen bewaren. Men was dus op zoek naar een manier om deze maaksels te verbeteren.

1.2.3 Felix Hoffman

Met de opkomst van de Industriële Revolutie trachtten geleerden een middel te vervaardigen dat hoofdzakelijk afkomstig was uit wilgensap.

Na veel wetenschappelijk onderzoek kwam in 1829 de scheikundige Leroux erachter dat in wilgensap onder andere salicylzuur zit. Deze stof is onder andere terug te vinden in de spirea: een moerasplant. Daarnaast vond hij dat salicylzuur voornamelijk terug te vinden is in de bast van de wilg. De naam “ salicyl” is afgeleid uit de Latijnse naam voor wilg, nl. salix.

Ongeveer 10 jaar later experimenteerde de Italiaanse scheikundige Piria met deze stof en slaagde er voor het eerst in om puur salicylzuur te synthetiseren.

Aanvankelijk werd “pure” salicylzuur in grote hoeveelheden toegediend om in in het algemeen pijn te bestrijden. Al snel merkten de behandelde mensen op dat deze stof ernstige maagklachten en zelfs maagbloedingen met zich meebracht. Een van de patiënten was de Duitse Hoffmann: de vader van Felix Hoffmann.

Felix werkte bij Bayer, een chemische fabriek in Duitsland, en experimenteerde toevallig ook met deze geheimzinnige stof. Op 10 augustus 1897 lukte het hem acetylsalicylzuur in poedervorm te maken. Het poeder had ongeveer dezelfde samenstelling als het natuurproduct uit de wilg. Alleen was de stof chemisch stabiel, smaakte minder vies, was minder slecht voor de maag en was het goed houdbaar.



Figuur 1.1 : Advertentie uit een Engels magazine (1900)

Oorspronkelijk noemde de geleerde zijn poeder ASS (afkorting van “Acetylsalicylsäure”). De pijnstiller werd getest en twee jaar later werd het aangeboden onder de naam “Aspirine”. De naam “Aspirine” werd gegeven door de scheikundige Dreser, die vond dat het product genoeg getest was en klaar was om de wereld in te sturen. Een jaar later kwam de tabletversie van dit middel op de markt.

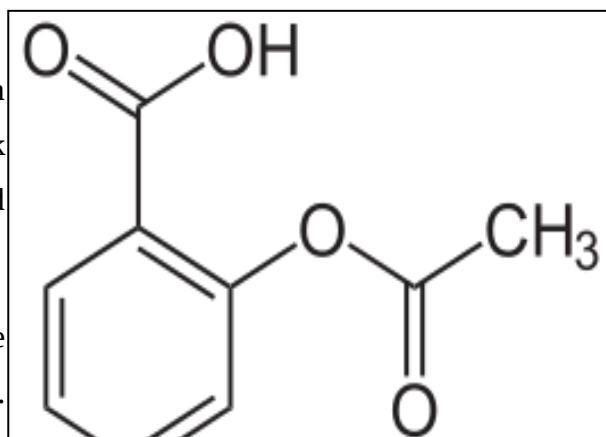
1.3 Chemische samenstelling en groepering

Om de werking van aspirine beter te begrijpen is het handig om de chemische structuur van dit middel te achterhalen. De belangrijkste stof die in aspirine zit, is acetylsalicylzuur of 2-acetyloxybenzeencarbonzuur ($C_9H_8O_4$). Het omvat ook cellulosepoeder en maïszetmeel. Deze hulpstoffen zorgen er voor dat acetylsalicylzuur zo gemakkelijk mogelijk wordt afgebroken in de maag.

In de farmaceutische wereld worden geneesmiddelen zo veel mogelijk gegroepeerd. Dit is belangrijk omdat er op die manier zoveel mogelijk onderscheid gemaakt kan worden tussen tal van geneesmiddelen.

In de chemie worden stoffen ingedeeld in 2 grote groepen: de organische en de anorganische stoffen.

Aspirine behoort tot de organische stoffen. Deze stoffen zijn opgebouwd uit 3 basiselementen: koolstof (C), waterstof (H) en zuurstof (O).



Figuur 1.2 : Chemische voorstelling van 2-acetyloxybenzeencarbonzuur

Koolstof komt in verschillende vormen in de natuur voor. De drie belangrijkste isotopen zijn: C-12, C-13 en C-14. In de natuur komt C-12 het meest voor (tot wel 58%). Zuurstof daarentegen komt voor in de atmosfeer (23,1%) en in de oceanen (88,8%). Tot slot is waterstof te vinden in meer dan 99,98% van de natuur.

Organische stoffen kunnen verder worden ingedeeld in 13 groepen. Elke groep heeft zijn typisch chemische karakter. Aan de hand van onderstaande tabel worden deze 13 onderverdelingen weergegeven.

Naam	Chemisch karakter	Voorbeeld
Alcoholen	OH-groep	Methanol
Thiolen	SH-groep	Methaanthiol
Carbonzuren	COOH-groep	Butaanzuur
Ketonen	CO-groep	Propanon
Aldehyden	COH-groep	Methanal (formaldehyde)
Halogenen	F-, Cl-, Br-, I-groep	Dichloordifluormethaan
Amines	NH-groep	Ethaanamine
Ethers	O-groep	Ethoxypropaan
Esters	COO-groep	Butylethaanoaat
Amides	CONH ₂ -groep	Propaanamide
Alkanen	CH ₄ -groep (enkelvoudige bindingen)	Butaan
Alkenen	CH ₃ -groep (dubbele bindingen)	Pent-2-een
Alkynen	CH ₂ -groep (driedubbele bindingen)	Hex-3-yn

Tabel 1.1 : Overzicht van de organische stoffen

Er bestaan tot wel 10 miljoen verschillende soorten organische stoffen. Dit omdat er vele variaties kunnen worden gemaakt. Zo kan een stof bijvoorbeeld gedeeltelijk uit COH-groepen bestaan terwijl het ook een Cl-groep bezit. Hierdoor kan er gemakkelijk talloze nieuwe verbindingen worden gemaakt.

Acetylsalicylzuur behoort tot de esters. Deze stof wordt verkregen door salicylzuur te veresteren met azijnzuur (zie 1.6).

1.4 Farmaceutische indeling

Hierboven werd de chemische stamboom van de stof getoond. In de praktijk zal er echter meer rekening worden gehouden met het soort geneesmiddel. Zo worden geneesmiddelen op basis van hun eigenschappen geclassificeerd. Aspirine hoort dan thuis bij de “pijnstillers” of de “analgetica”. De term “pijnstillers” kan verder worden ingedeeld in 3 groepen:

- Paracetamol
- NSAID's
- Opioiden

I. Paracetamol

De exacte werking van Paracetamol is nog steeds niet helder. Men weet wel dat het de pijn verzacht en de koorts verlaagt. In tegenstelling tot een andere grote groep pijnstillers, de NSAID's, heeft Paracetamol geen ontstekingsremmend effect. Evenals NSAID's blokkeert dit middel COX-enzymen (=cyclo-oxygenase) in het centrale zenuwstelsel. COX-enzymen zijn enzymen die de synthese van prostaglandinen in gang zetten. Deze prostaglandinen veroorzaakt hoofdzakelijk het pijngevoel (zie hoofdstuk 2).

II. NSAID's

NSAID's staan voor “non-steroidal anti-inflammatory drugs”, oftewel “niet-steroïde anti-ontstekingsmedicijnen”. Ze blokkeren dus alleen enzymen maar geen hormonen. Wel blokkeren NSAID's ook enzymen die hormonen produceren. Deze producten worden ook wel ontstekingsremmende pijnstillers of prostaglandinesynthetaseremmers genoemd. Ze blokkeren de enzymen die de synthese van prostaglandinen aanmaken waardoor pijn en koorts verzacht en verlaagd wordt. Net als Paracetamol inhiberen ze COX-enzymen.

Niet alle NSAID's hebben dezelfde werking. Ibuprofen heeft naast een pijnstillend effect ook een spierontspannend effect.

Met NSAID's loopt men vaak meer risico's. Ze hebben namelijk een effect op de beschermende werking van het maagslijmvlies. Hierdoor kunnen bij gebruik vaak maagirritaties of zelfs maagbloedingen ontstaan. Anderzijds kan dit probleem worden

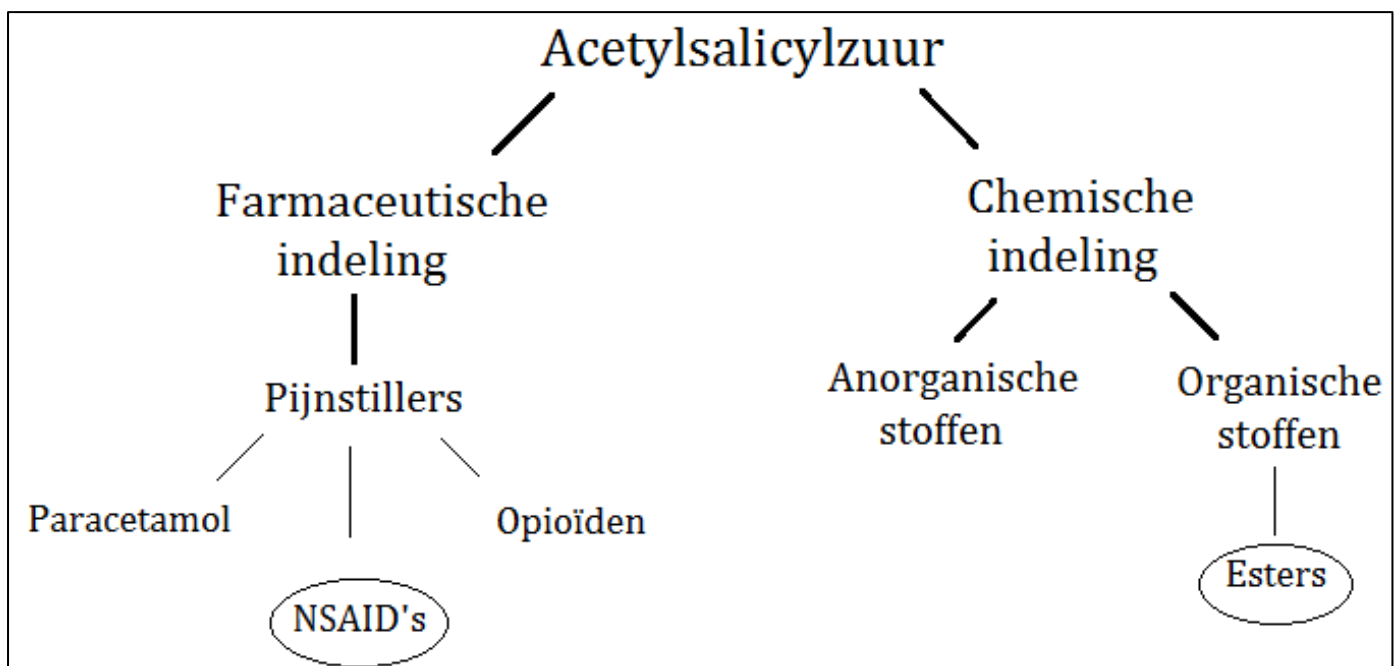
voorkomen door een maagbeschermend of maagzuurremmend middel in te nemen in combinatie met een NSAID. Voorbeelden van NSAID's zijn: Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen en Indometacine. Tot slot behoort Aspirine tot de NSAID's.

III. Opioiden

Deze pijnstillers focussen zich meer op het pijnstillend effect (en dus niet per se op ontstekingen). In de hersenen en het perifere zenuwstelsel komen opioidenreceptoren voor. De opioiden “vallen” zogezegd deze receptoren “aan” en verlichten zo de pijn. Voorbeelden zijn: morfine, tramadol, fentanyl en pethidine.

1.5 Schema

Onderstaande figuur toont 1.3 en 1.4 schematisch weer:



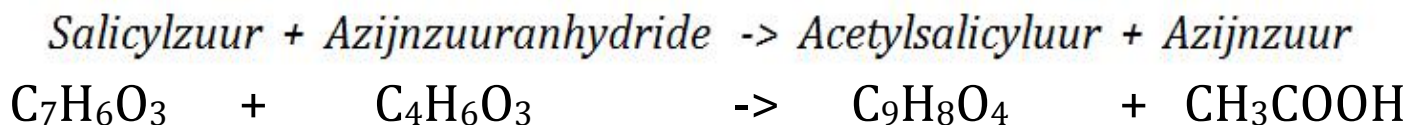
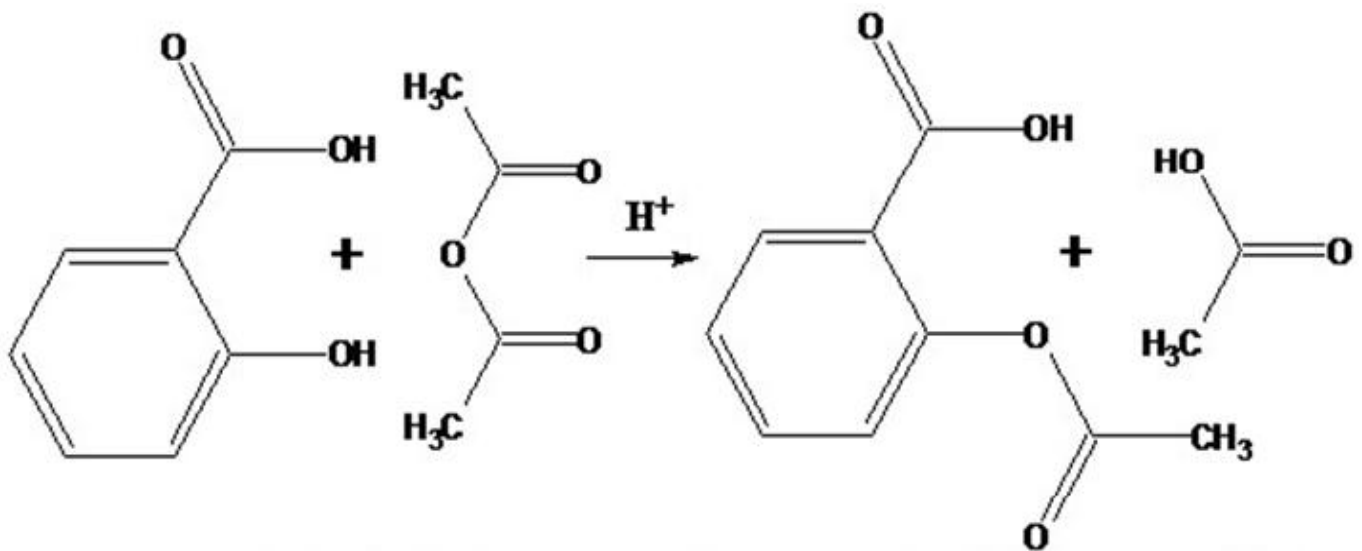
Figuur 1.3 :Farmaceutische en chemische indeling van acetylsalicylzuur

1.6 Chemische voorbereiding

Er bestaan vele manieren om acetylsalicylzuur voor te bereiden. Men kan namelijk uitgaan van verschillende beginproducten. Als beginproduct is het handiger om uit te gaan van salicylzuur om uiteindelijk acetylsalicylzuur te verkrijgen.

In het kort zullen er twee reacties plaatsvinden: een verestering en een kristallisering. In principe wordt zo aspirine gesynthetiseerd uit salicylzuur.

Het globale reactieschema wordt in de onderstaande figuur weergegeven:



Figuur 1.4 : Reactieschema synthese van acetylsalicylzuur

Een verestering is een reactie waarbij een ester wordt gevormd. In dit geval wordt acetylsalicylzuur en azijnzuur verkregen uit de synthese van salicylzuur en azijnzuuranhydride. Door deze reactie verkrijgt men een ester (acetylsalicylzuur) en een carbonzuur (azijnzuur).

In eerste instantie worden de beginproducten in een oplosmiddel verwarmt waardoor moleculen sneller bewegen. Omdat de moleculen sneller bewegen ontstaat er meer kans op effectieve botsingen. Men spreekt van effectieve botsingen wanneer er op het einde van de reactie andere producten zijn ontstaan. Tot slot wordt de oplossing geleidelijk afgekoeld zodanig dat er kristallen worden gevormd. Dit noemt men kristallisering.

1.7 Besluit

Doorheen de geschiedenis werden er allerlei varianten van aspirine gebruikt. Salicylzuur is hoofdzakelijk afkomstig uit de bast van de wilg. Het is pas in 1897 Felix Hoffmann de moderne aspirine introduceerde, oftewel, een verbeterde versie van het salicylzuur.

Aspirine bestaat grotendeels uit acetylsalicylzuur. Dit is een stof dat wordt verkregen door een verestering van salicylzuur.

Tot slot wordt aspirine geclassificeerd bij de NSAID's. Dat zijn de “non-steroidal anti-inflammatory drugs”. Net als andere NSAID's blokkeert acetylsalicylzuur de aanmaking van pijnstimulerende hormonen zoals prostaglandinen.

In het volgend hoofdstuk wordt er getoond hoe het lichaam zal reageren bij het gebruiken van dit middel.

2. De bestrijding van pijn

2.1 Inleiding

In het vorige hoofdstuk werd de samenstelling van aspirine besproken. In dit deel wordt verklaard hoe het lichaam zal reageren op deze stof. Eveneens wordt de term “pijn” uitgebreid besproken. Tot slot wordt er een algemene conclusie getrokken.

2.2 Het zenuwstelsel: principe en werking

Het menselijk lichaam bestaat uit 2 grote zenuwstelsels: het centrale zenuwstelsel en het perifere zenuwstelsel. Het centrale zenuwstelsel wordt gevormd door de hersenen en het ruggenmerg. Alle informatie wordt hier opgenomen en verwerkt. Het perifere zenuwstelsel (afgekort PZS) bevat alle zenuwen die buiten het centrale zenuwstelsel liggen. Vanuit het centrale zenuwstelsel worden zenuwen aangestuurd om bijvoorbeeld bewegingen aan te zetten. De zenuwen die van het centrale zenuwstelsel naar de andere weefsels in je lichaam lopen, liggen in het perifere zenuwstelsel.

De zenuwen worden weleens de “kabels van het lichaam” genoemd. Ze lopen vanuit de hersenen tot aan de vingertoppen en zijn talrijk. Ze bestaan uit een complexe maar slimme structuur en zorgen voor de meest vitale functie in het dagelijks leven namelijk: waarnemen en reageren. Horen, ruiken, proeven, zien en voelen vormen de belangrijkste zintuigen en worden dagelijks gehanteerd.

Het zenuwstelsel is opgebouwd uit cellen die ook wel zenuwcellen of neuronen worden genoemd. Er bestaan in totaal 3 soorten neuronen met elk een specifieke functie:

- de sensorische neuronen
- de motorische neuronen
- de schakelneuronen

De sensorische neuronen zetten prikkels om in signalen en sturen deze naar de hersenen. Om een signaal te laten plaatsvinden, moet de zenuwcel eerst geprikkeld worden. Deze prikkeling wordt door de receptoren of zintuigcellen geregeld. Elk zintuig heeft zijn specifieke soort receptor. Bij een aanraking bijvoorbeeld vindt er een prikkeling plaats in tastlichaampjes of tastreceptoren. Als het ware geleiden de sensorische neuronen het signaal naar de hersenen.

Vervolgens verwerken de hersenen de binnengekomen informatie waardoor de aanraking bewust wordt gevoeld.

De motorische neuronen daarentegen leiden signalen naar de spieren toe. De schakelneuronen geven tot slot het signaal van de sensorische neuronen door aan de motorische neuronen en zo wordt het hele systeem met elkaar verbonden.

2.3 Pijn

2.3.1 Een beschermingsmechanisme

Om het proces van een pijnstillert beter te begrijpen is het handig om te achterhalen wat men verstaat onder de term “pijn”.

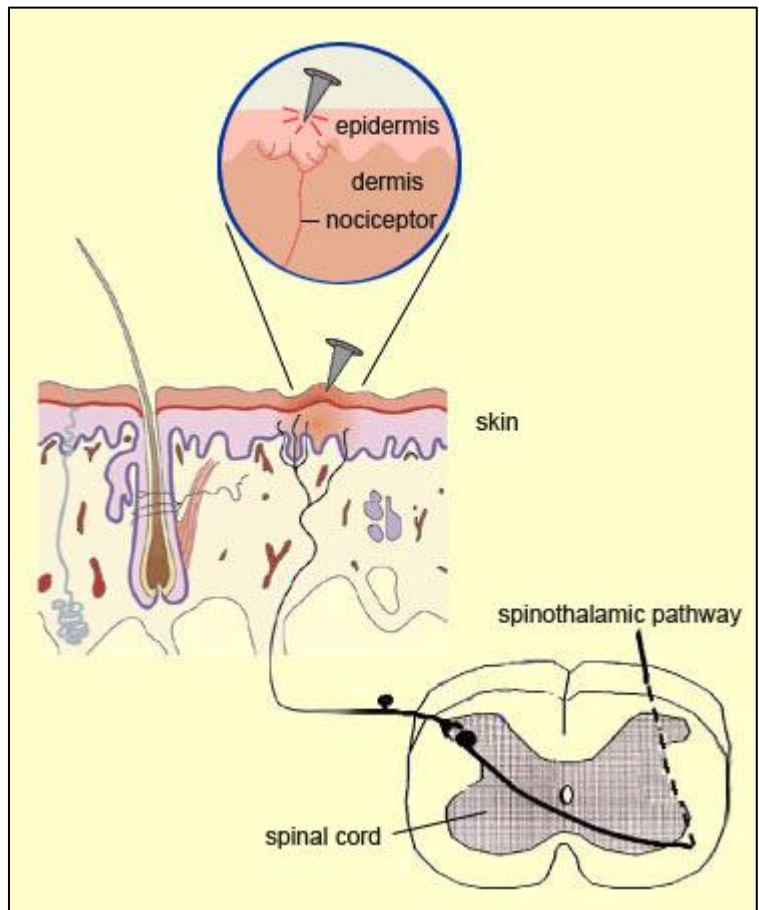
Het is de taak van de sensorische neuronen om zo snel mogelijk informatie door te geven aan de hersenen. Deze informatie kan men onderverdelen naarmate de zintuigen. In het vorige puntje werd uitgelegd hoe bijvoorbeeld een aanraking geregistreerd wordt. Naast aanrakingen registreren receptoren temperatuurverschillen, drukverschillen, licht, geluid en tot slot pijn.

2.3.2 Nociceptoren: de pijnreceptoren

Net als de andere prikkels moet pijn geregistreerd worden om ze bewust waar te kunnen nemen. Dit gebeurt door de nociceptoren die ook wel de pijnreceptoren worden genoemd.

Deze receptoren zijn gesitueerd op verschillende plaatsen in het lichaam. Zo krijgt men eigenlijk 3 soorten nociceptoren, nl.:

- nociceptoren van de huid
- nociceptoren van de gewrichten
- nociceptoren van de interne organen



Figuur 2.1: Ligging van een nociceptor

Verder kan men nociceptoren indelen in mechanische, thermische en chemische nociceptoren.

I. Mechanische nociceptoren:

Mechanische nociceptoren worden geprikkeld bij een sterke vervorming of hoge druk. De spieren die sterk laten rekken kan de mechanische nociceptoren prikkelen.

II. Thermische nociceptoren:

Temperaturen boven de 50 en onder 6 graden celcius activeren de pijnreceptoren en worden waargenomen als extreem pijnlijk (de koudereceptoren zijn het meest actief bij 24 graden celcius. De warmtereceptoren zijn het meest actief bij 45 graden celcius).

III. Chemische nociceptoren

Deze receptoren generen een impuls wanneer ze worden blootgesteld aan bepaalde stoffen. Te hete pepers kunnen bij blootstelling aan de slijmvliezen in de mond tot een extreem pijngevoel leiden.

2.3.3 Snelle pijn en trage pijn

De snelheid van pijn hangt af van 2 factoren:

- de snelheid van de impulsgeleiding
- de grootte van de prikkel

Bij een verbranding wordt er onmiddellijk een signaal naar de hersenen gestuurd waardoor bijna geen milliseconde na het contact de pijn al te voelen is. Bij een knelling kan dit proces langer duren.

Een snelle impulsgeleiding bevordert het waarnemen van een goed lokaliseerbare pijn. Een trage impulsgeleiding daarentegen zorgt ervoor dat pijn langzaam wordt gevoeld en dat de pijn meer zeurend en niet precies te lokaliseren is.

2.4 Inwendige & uitwendige pijn

Er zijn veel verschillende soorten pijn. De soort pijn die men ervaart is niet alleen afhankelijk van de pijnwaarneming, tijdsduur en locatie, maar ook van de sóórt pijnprikkel. De hoedanigheid van een pijnimpuls is allereerst afhankelijk van de bron; intern of extern.

2.4.1 Externe oftewel uitwendige pijn

Externe pijn komt van buitenaf. De externe pijnprikkels worden uitgelokt door een uitwendige bron en via pijnzenuwen in de huid, hoornvlies en/of trommelvlies doorgegeven aan de hersenen. Doffe pijn (vaag/onbestemd) volgt doorgaans vlak na stekende pijn (goed aanwijsbaar). Vanwege de chronologie/volgordelijkheid wordt de scherpe pijn ook wel primaire pijn genoemd en de doffe pijn secundaire pijn.

2.4.2 Interne oftewel inwendige pijn

Interne pijn komt van binnenuit. De interne pijnprikkels ontstaan inwendig en worden via pijnzenuwen in organen en bewegingsapparaat doorgegeven. De pijn is veelal dof en onbestemd en lijkt uit te stralen naar de directe omgeving. Interne pijn kan leiden tot een stram en krampachtig gevoel in gespierde lichaamsdelen. En pijn in maag of darmen kan de gehele buikholte of borstholte aandoen.

2.5 Verschillende soorten pijn

2.5.1 Weefselpijn (nociceptieve pijn)

Nociceptieve pijn oftewel weefselpijn is een pijnvariant die wordt veroorzaakt door reeds aanwezige of dreigende weefselschade (verwonding van weefsels) en leidt tot prikkeling van de perifere nociceptoren. De meeste soorten pijnen behoren tot de weefselpijn.

Weefselschade kan somatisch (huid, spieren, botten) of visceraal (organen) zijn. Deze sensorische of emotionele gewaarwording is veelal mechanisch, thermisch en/of chemisch van aard.

2.5.2 Zenuwpijn (neurogene pijn)

Zenuwpijn is pijn die wordt veroorzaakt door directe beschadiging of afwijking van het zenuwstelsel zelf (motorische zenuwen, sensibele zenuwen, pijnzenuwen of andersoortige zenuwen) of door een slecht functionerend zenuwstelsel. Bijvoorbeeld door toedoen van epilepsie, multipale sclerose, hersenafwijking of diabetes.

Zenuwpijn kan ontstaan:

- doordat een zenuw bekneeld is geraakt in een gewricht
- door ingroei van een tumor in een zenuw
- doordat een zenuw beschadigd is geraakt
- door infecties
- bij verbranding of bevrozing
- door overmatig alcoholgebruik, bepaalde medicijnen, gifstoffen en drugs

Zenuwpijn kan zowel acuut als chronisch zijn.

2.5.3 Psychogene pijn

Pijn heeft invloed op de psyche van de mens en psychologische factoren kunnen op hun beurt pijn verminderen of juist verergeren. Aspecten als angst, boosheid, verdriet, bagatellisering, onrust, agressie, onzekerheid, schrik, eenzaamheid, stress, verveling en depressiviteit kunnen stuk voor stuk pijngevoel en pijnbeleving verergeren. En aandacht, geruststelling en afleiding kunnen pijn juist verminderen.

2.5.4 Somatoforme pijnstoornis

De somatoforme pijnstoornis is een psychische aandoening waarbij een patiënt acuut of chronisch lichamelijk pijn lijdt zonder aanwijsbare oorzaak. Soms plaatselijk, maar soms ook door het hele lichaam.

Bij onderzoek is echter geen lichamelijke oorzaak te vinden. Door sommigen wordt deze pijnstoornis ook wel “gewoon” psychogene pijn genoemd.

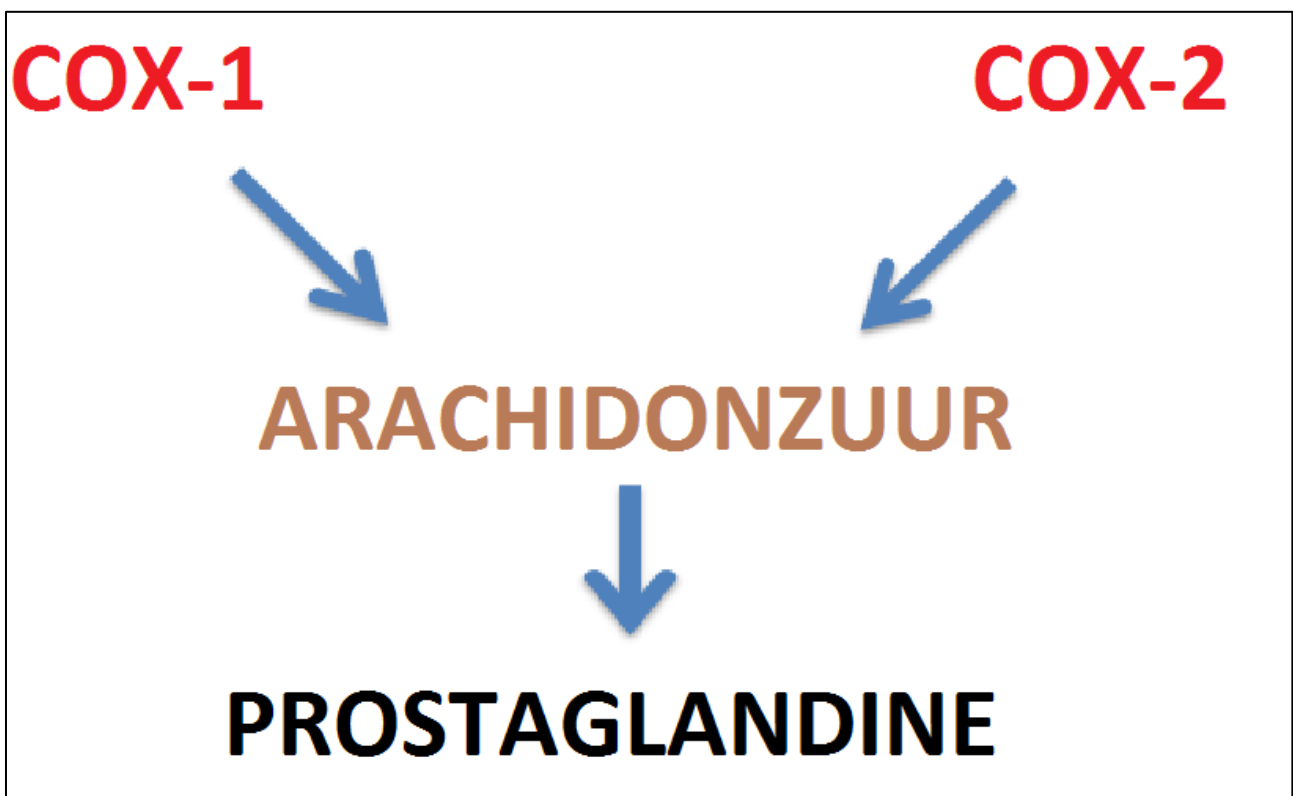
2.5.5 Hoofdpijn

Hoofdpijn is pijn die zich uit in het hoofd. De frequentie, mate en intensiteit van de pijn variëren op hun beurt weer zeer sterk per soort hoofdpijn. Migraine, clusterhoofdpijn en spanningshoofdpijn zijn beruchte vormen van hoofdpijn. Koppijn is zelden een symptoom van een ernstige ziekte en vrijwel altijd onschuldig van aard.

Hoofdpijn is nooit afkomstig vanuit de hersenen. In de hersenen bevinden zich namelijk geen pijnzenuwen waardoor er dan ook geen pijnsensatie kan ontstaan. Vaak komt de koppijn vanuit het hersenvlies, de aangezichtsspieren, de neusbijholten of de huid en bloedvaten rondom de hersenen.

2.6 Celbeschadiging

In 2.5.1 werd gezien dat acute pijn het celweefsel beschadigt. Een geklemde vinger zal na de klemming immers bij enig contact nog steeds pijn doen. Dit komt omdat de drempelwaarde van de nociceptoren gedaald zijn. M.a.w: de intensiteit van de gevoeligheid wordt verhoogd en worden de nociceptoren al bij een klein contact geprikkeld. Dit gebeurt alleen wanneer er cel- of weefselbeschadiging is.



Figuur 2.2: Van COX-enzyme naar prostaglandine

2.7 COX-enzymen en prostaglandinen

Naast de afstemming van de nociceptoren komt de chemische stof arachidonzuur ($C_{20}H_{32}O_2$) in de cel vrij. Deze stof zal een invloed hebben op de aanmaak van de prostaglandinen.

Om prostaglandinesynthese te laten plaatsvinden is het enzym COX nodig. Er bestaan twee varianten van het COX-enzyme: COX-1 en COX-2. Deze COX-enzymen zullen reageren met de chemische stof arachidonzuur (dat vrijgekomen is bij de weefselbeschadiging) waardoor er een nieuwe stof wordt gemaakt: prostaglandine.

Prostaglandinen zijn hoofdzakelijk verantwoordelijk voor koorts, ontstekingen en de “tuning” van de nociceptoren.

Aspirine remt de vorming van COX. Hierdoor wordt er minder prostaglandine gevormd, worden zenuwuiteinden minder geprikkeld en ontstaat er minder pijn.

2.8 Werking van aspirine

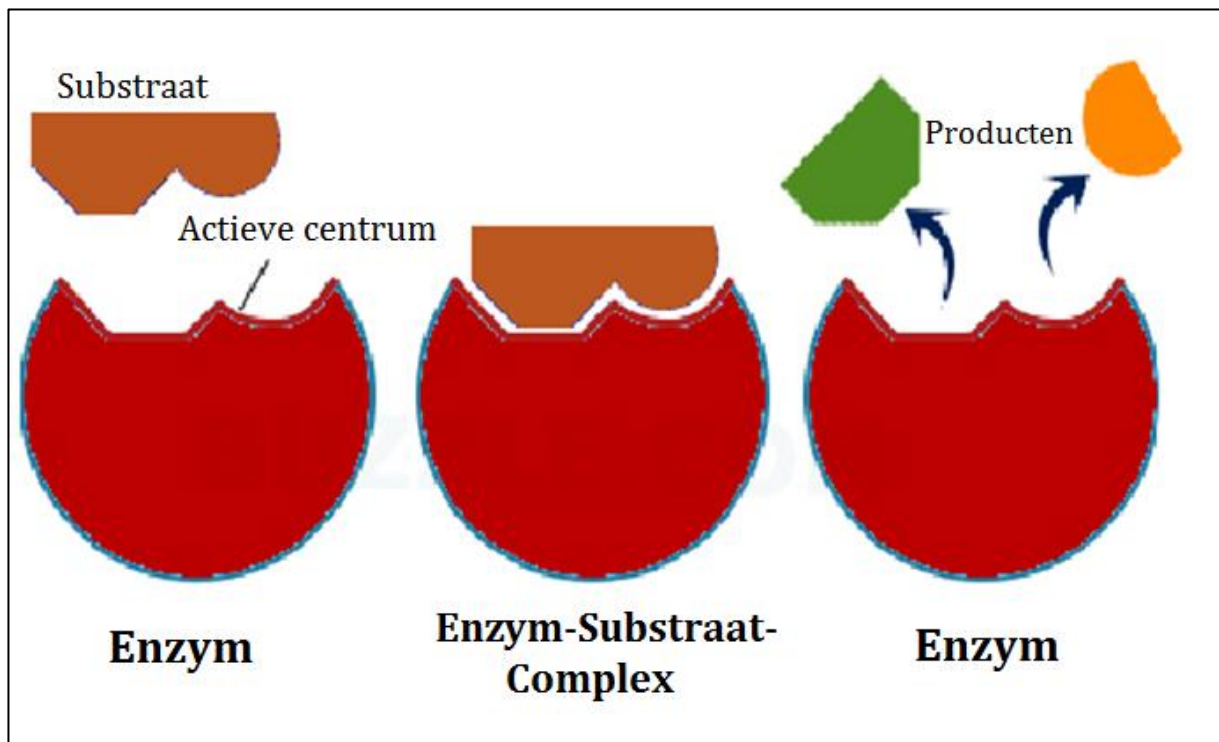
2.8.1 Van tablet tot bloedbaan

Net als andere tabletten wordt aspirine oraal ingenomen en komt via de slokdarm in de maag terecht. In de maag wordt het product zodanig verdund dat het bijna onmiddellijk in de bloedbaan terecht komt. Eens in de bloedbaan zal aspirine zich verspreiden over heel het lichaam.

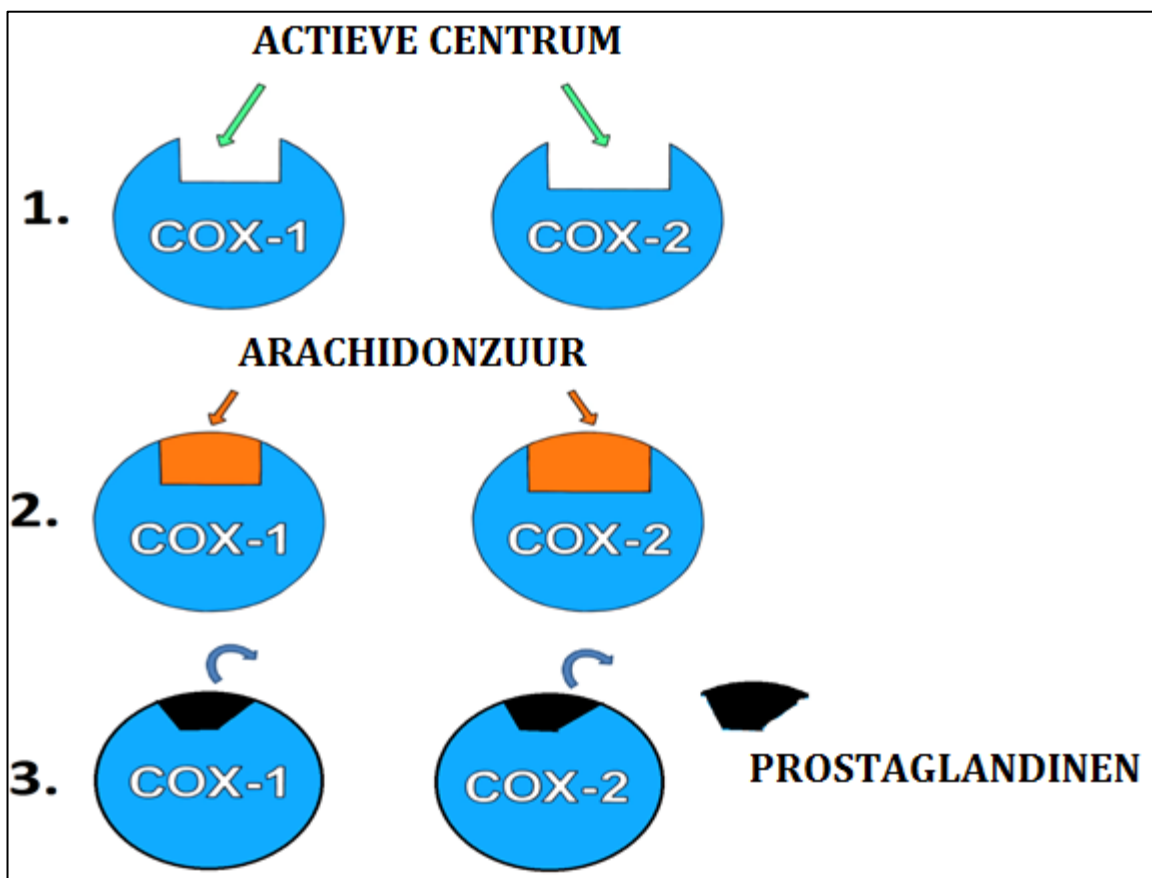
2.8.2 Blokkeren van het actieve centrum

Om de exacte werking van aspirine te verduidelijken is het eerst handig om te begrijpen hoe de COX-enzymen precies te werk gaan bij het produceren van prostaglandine. Algemeen geldt dat wanneer een enzyme een andere stof gaat vormen het altijd een bindingspartner nodig heeft. In dit geval is de bindingspartner of substraat arachidonzuur. De plaats waar substraat en enzym aan elkaar hechten heet het actieve centrum. Substraat en enzyme gaan dus als het ware met elkaar binden als een sleutel die op een deur past.

Onderste schema's verduidelijken de situatie:



Figuur 2.3: Omvorming van een substraat



Figuur 2.4 : Aanmaking van prostaglandinen

2.8.3 Lokalisering van de pijnbestrijding

Eens in de bloedbaan moet de aspirine geraken waar de prostaglandinesynthese actief is. Dit proces lokt als het ware de aspirinedeeltjes naar zich toe. Men spreekt hier dus van een passieve werking (en geen actieve werking). Wanneer de aspirine het actieve centrum bereikt heeft, zal zij als het ware dit deel van het enzym blokkeren zodanig dat het arachidonzuur niet zal kunnen binden met de COX-enzymen. Deze blokkering zorgt voor een vermindering van prostaglandine zodanig dat de pijn bestrijd wordt.

2.8.4 Preventief gebruik: bloedklontering

In de afgelopen decennia is gebleken dat prostaglandinen ook andere functies hebben. Sommige types prostaglandinen zorgen dat bloedplaatjes aan elkaar komen vast zitten en zo de bloedklontering bevordert. Men kan dus concluderen dat aspirine de kans op hart- en vaatziekten verkleint en de bloedstroom vergemakkelijkt. Het werkt dus antistollend.

2.8.5 Samenvatting

De aspirine die in het bloed zit gaat als het ware het actieve centrum van de COX-enzymen blokkeren zodanig dat arachidonzuur niet meer vastgehecht kan worden aan het enzyme. Hierdoor kan er dus geen prostaglandine worden gemaakt.

Aangezien prostaglandine hoofdzakelijk verantwoordelijk is voor de lichaamstemperatuur, ontstekingen en stimulatie van de bloedstolling kan men het volgende concluderen:

- aspirine werkt koortsverlagend
- aspirine werkt ontstekingsremmend
- aspirine werkt bloedverdunnend
- aspirine werkt pijnverlagend

2.9 Neveneffecten

2.9.1 Maagklachten

De aanwezigheid van prostaglandine zijn in sommige plaatsen van het lichaam noodzakelijk. Ze zijn bijvoorbeeld betrokken bij de opbouw van het maagslijmvlies. De maagwand is onder andere opgebouwd uit prostaglandine om zich te beschermen tegen de zure maaginhoud.

Doordat aspirine ervoor zorgt dat de prostaglandinenproductie geremd wordt, kan de maag snel geïrriteerd geraken.

2.9.2 Voorkoming hart- en vaatziektes

Ook helpt aspirine hart- en vaatziektes te voorkomen. Hart- en vaatziektes ontstaan doordat de bloedvaten (gedeeltelijk) dicht zijn, door bijvoorbeeld een bloedpropje. Aspirine werkt bloedverdunnend, dus zal er minder snel een (slag)ader helemaal dicht komen te zitten bij het gebruik van aspirine.

2.9.3 Reye-syndroom

Het syndroom van Reye is zeldzaam en kan levensbedreigend zijn. De ziekte tast de lever en de hersenen aan. De ziekte komt voornamelijk voor bij kinderen tussen de 4 en 12 jaar oud. Bij kinderen met deze ziekte hoopt er zich te veel vocht op in hun hersenen (oedeem) en te veel vet in hun lever. De precieze oorzaak van deze ziekte is onbekend, hoewel wetenschappers ontdekt hebben dat de ziekte eerder ontstaat bij kinderen die aspirine (salicylzuur) hebben geslikt.

De eerste symptomen die voorkomen zijn overgeven, gedragsveranderingen en het afnemen van het bewustzijn. Ook kunnen epileptische aanvallen, spierzwakte, bloedingen, gehoor- en spraakstoornissen aan bod komen.

Dit syndroom is ongeneesbaar. De symptomen kunnen echter met medicijnen vaak wel worden behandeld.. Ook worden belangrijke lichaamsfuncties ondersteund.

Indien het syndroom in een vroeg stadium wordt ontdekt, is de kans op herstel groot. Als de aandoening niet op tijd wordt vastgesteld, bestaat de kans dat de patiënt in een coma geraakt en zelfs overlijdt.

2.10 Pijnladder

Om praktische redenen heeft de WHO (World Health Organisation) gezocht naar een manier om een algemene overzicht te creëren om te achterhalen wanneer nu precies welk soort

pijnstillers moeten worden ingenomen. Hierdoor is de “pijnladder” ontstaan: een soort stappenplan voor de medicamenteuze behandeling van pijn.

Eerste niveau: “Behandeling van lichte tot matige pijn”

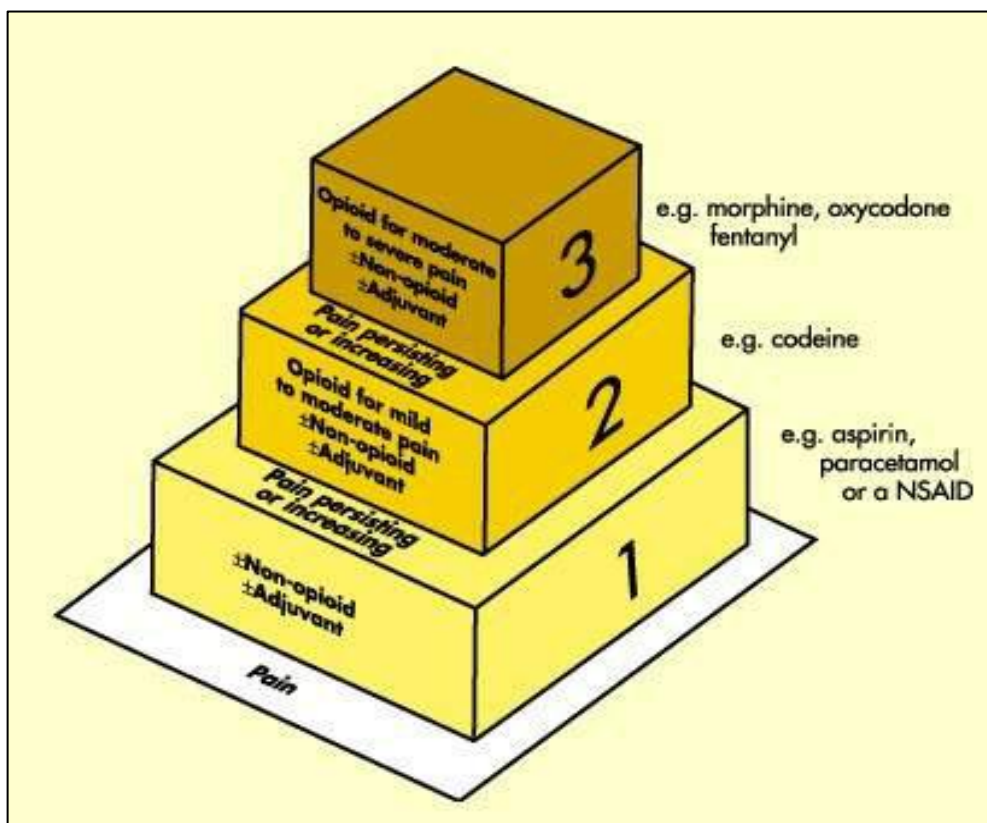
Deze pijn wordt behandeld met niet-opioïde analgetica. Paracetamol en aspirine worden aanbevolen als eerstelijns pijnstillers.

Tweede niveau: “Behandeling van matige tot hevige pijn”

Bij dergelijke pijn vervangt men het niet-opiaat door een zwak werkend opiaat zoals tramadol of codeïne.

Derde niveau: “Behandeling van hevige tot zeer hevige pijn”.

Dit vereist het gebruik van krachtige opioïden. De standaard voor deze groep is het opiaat morfine.



Figuur 2.5: De “Pijnladder” volgens de WHO

2.11 Besluit

In dit hoofdstuk heeft men gezien wat precies “pijn” is en welke chemische stoffen er allemaal kunnen opduiken bij het beschadigen van de cel. Ook heeft men de effecten van prostaglandinen opgesomd. Vervolgens werd aan de hand van schema's het proces van de prostaglandinesynthese uitgelegd.

Algemeen wordt aspirine als een veilig geneesmiddel beschouwd. Maagzweren en bloedingen kunnen anderzijds een neveneffect zijn van het regelmatig gebruik van aspirine. Overdaad schaadt, ook in dit geval. Het is dus de bedoeling om met aspirientjes voorzichtig om te springen, iets wat overigens voor alle geneesmiddelen geldt.

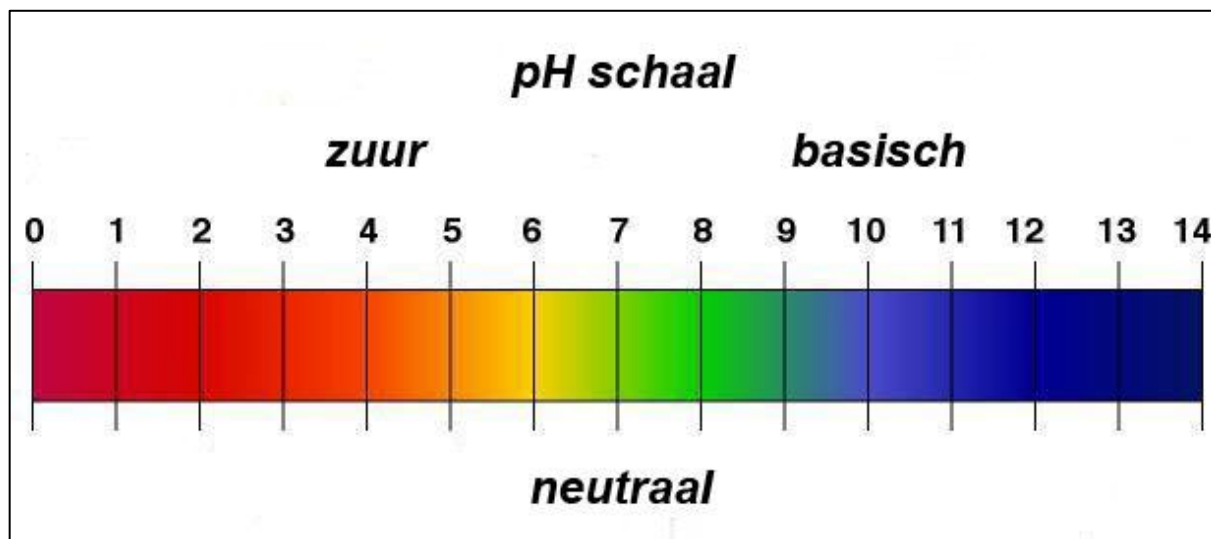
3. Natuurkundig experiment

3.1 Inleiding

De doelstelling van deze proef is om te achterhalen hoeveel procent acetylsalicylzuur men terugvindt in een tablet van “Aspirine 500 mg”. Om die hoeveelheid te berekenen, gaat men een titratie uitvoeren. Met een titratie kan men de concentratie van een zure of een basische oplossing bepalen. Aangezien een titratie veel nauwkeurigheid vergt, wordt deze chemische proef 3 keer apart uitgevoerd om uiteindelijk tot een gemiddelde uit te komen. Uiteindelijk wordt dat getal vergeleken met de bijsluiter en wordt er een besluit getrokken.

3.2 Zuurtegraad

De zuurtegraad van een stof is in de chemie zeer belangrijk. Het bepaalt namelijk hoe zuur een stof is, oftewel, hoe bijtend of corrosief een stof is. Het bepaalt ook de hoeveelheid concentratie oxoniumionen (H_3O^+ -ionen) dat een stof vormt bij een hydratatie. Hoe hoger de concentratie oxonium-ionen hoe hoger de zuurtegraad. Omdat de concentratie oxoniumionen vaak zeer klein is, gebruiken chemici een afgeleide waarde: de pH-schaal.



Figuur 3.1 : De pH-schaal

Een pH-waarde van 7 geeft aan dat een stof neutraal is, m.a.w: het is noch een zuur noch een base. Water is een perfect voorbeeld van een neutrale pH-waarde. Wat onder 7 ligt, wordt als zuur beschouwd, en wat boven 7 ligt, wordt als base beschouwd. Men kan dus het volgende concluderen: hoe hoger de pH-waarde, hoe minder oxoniumionen dat er gevormd worden en omgekeerd.

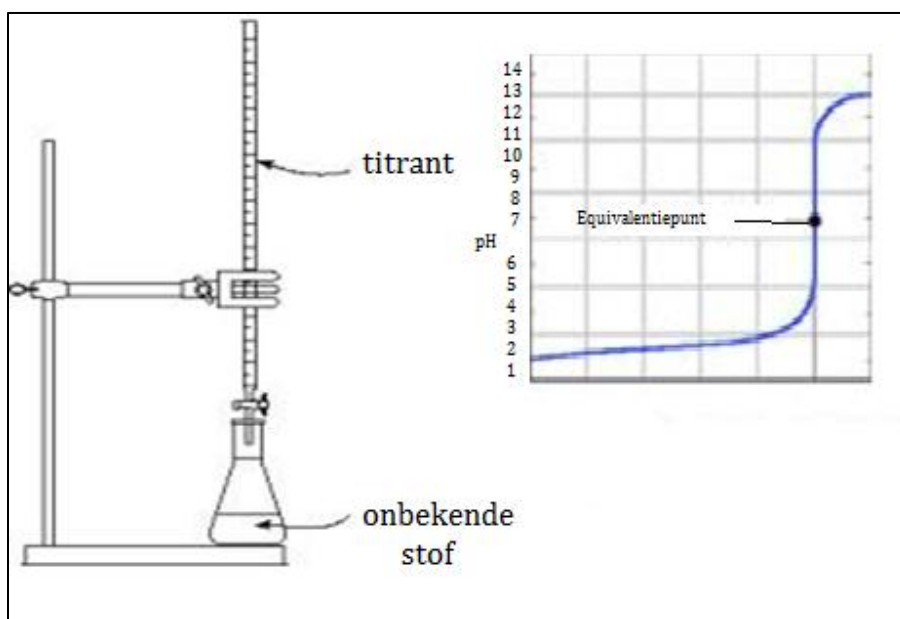
Om de pH-waarde te bepalen gebruikt men vaak indicatoren. Een pH-indicator is een chemische stof die bij een specifieke zuurtegraad een andere kleur laat zien. Het pH-gebied waarin de stof van kleur verandert wordt het omslaggebied genoemd. Een gekend voorbeeld is de stof fenolftaleïne. In een basische oplossing veroorzaakt ze een kleurverandering naar lichtpaars.

Er zijn ook indicatoren die meerdere kleuren krijgen over een breed bereik van pH-waarden. Vaak wordt dit gerealiseerd door gebruik te maken van een mengsel van indicatoren. Door de kleur te vergelijken met voorbeelden in een tabelletje kan de pH-waarde geschat worden. Zulke indicatoren worden universeelindicatoren genoemd.

3.3 Titratie

Bij een titratie wordt de hoeveelheid of concentratie van een stof bepaald door er een hoeveelheid oplossing van een stof van bekende concentratie in te druppelen.

Het algemeen principe is om bij deze onbekende oplossing (= te titreren mengsel) langzaam aan een bekende oplossing (= de titrant) met een andere stof (= het reagens) toe te voegen (=titreren). Van de titrant kennen we dus wel de stofconcentratie en door meting het volume. Deze wordt langzaam toegevoegd aan de onbekende oplossing tot er een bepaald omslagpunt of equivalentiepunt wordt bereikt. Bij dit punt is de oplossing dus geneutraliseerd. Bij een zuur-base titratie is dit te merken door een plotse kleurverandering van de oplossing door gebruik te maken van een gepaste zuur-base indicator.



Figuur 3.2 : Een titratie opstelling

Dit punt betekent dat er éénzelfde concentratie van de onbekende en de bekende oplossing is. Door dus nauwkeurige meetresultaten te noteren (gebruikte volume bekende stof), kan men via eenvoudige stoichiometrische berekeningen de onbekende stofconcentratie bepalen.

3.3 Methodiek

Het is uiteindelijk de bedoeling om de hoeveelheid massa acetylsalicylzuur te bepalen ten opzichte van het tablet. Omdat acetylsalicylzuur een zure stof is, kan men aan de hand van een titratie de stofhoeveelheid berekenen. Voor de beste resultaten is het handig om deze proef zo goed mogelijk uit te voeren.

Benodigdheden: weegschaal, erlenmeyer, maatbeker, statief, pipet, buret, ethanol, gedestilleerd water, fenolftaleïne, NaOH-oplossing 0,1 mol/l, magneetroeders

Stappen:

1. Weeg een tablet af met een weegschaal (tot 0.1g)
2. Maak het tablet fijn tot poedervorm en plaats het in de erlenmeyer
3. Voeg 10ml ethanol en 25ml gedestilleerd water toe (m.b.v. pipet)
4. Met behulp van magneetroerder deze oplossing laten roeren
5. Voeg 3 à 4 druppeltjes fenolftaleïne toe (m.b.v. pipet)
6. Buret laten vollopen met een NaOH-oplossing van 0,1 mol/l
7. De titratie laten plaatsvinden en resultaten noteren
8. Het equivalentiepunt is bepaald wanneer de oplossing gedurende 3 seconden paars kleurt

Deze stappen moeten zo zorgvuldig mogelijk worden uitgevoerd om de beste resultaten te verkrijgen. Uiteraard is het dragen van een chemische labo jas verplicht en moet men zo veilig mogelijk omgaan met de stoffen.

3.4 Resultaten

Proef 1:

Product	Massa in g	Volume in l	Concentratie in mol/l	Molaire massa in g/mol	Stofhoeveelheid in mol
Tablet	0,6 g	n.v.t	n.v.t	n.v.t	n.v.t
NaOH	n.v.t	0,0324 l (toegevoegd)	0,1 mol/l	39,01 g/mol	3,24 . 10⁻³ mol
Acetylsalicylzuur (ASA)	0,58 g	n.v.t	n.v.t	180 g/mol	3,24 . 10⁻³ mol

Tabel 3.1 : Resultaten uit proef 1

Berekeningen:

$$n(\text{NaOH}) = c \cdot v = 0,1 \text{ mol/l} \cdot 0,0324 \text{ l} = 3,24 \cdot 10^{-3} \text{ mol} = n(\text{ASA})$$

$$m(\text{ASA}) = n \cdot M = 3,24 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot 180 \text{ g/mol} = 0,58 \text{ g}$$

$$m(\text{ASA}) / m(\text{Tablet}) = 0,58 \text{ g} / 0,6 \text{ g} = 0,83 = 83\%$$

Proef 2 :

Product	Massa in g	Volume in l	Concentratie in mol/l	Molaire massa in g/mol	Stofhoeveelheid in mol
Tablet	1,8 g (3 tabletten)	n.v.t	n.v.t	n.v.t	n.v.t
NaOH	n.v.t	0,077 l (toegevoegd)	0,1 mol/l	39,01 g/mol	7,7 . 10⁻³ mol
Acetylsalicylzuur (ASA)	1,386 g	n.v.t	n.v.t	180 g/mol	7,7 . 10⁻³ mol

Tabel 3.2 : Resultaten uit proef 2

Berekeningen:

$$n(\text{NaOH}) = c \cdot v = 0,1 \text{ mol/l} \cdot 0,077 \text{ l} = 7,7 \cdot 10^{-3} \text{ mol} = n(\text{ASA})$$

$$m(\text{ASA}) = n \cdot M = 7,7 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l} \cdot 180 \text{ g/mol} = 1,386 \text{ g}$$

$$m(\text{ASA}) / m(\text{Tablet}) = 1,386 \text{ g} / 1,8 \text{ g} = 0,77 = 77\%$$

Proef 3 :

Product	Massa in g	Volume in l	Concentratie in mol/l	Molaire massa in g/mol	Stofhoeveelheid in mol
Tablet	1,2 g (2 tabletten)	n.v.t	n.v.t	n.v.t	n.v.t
NaOH	n.v.t	0,0409 l (toegevoegd)	0,1 mol/l	39,01 g/mol	4,09 . 10⁻³ mol
Acetylsalicylzuur (ASA)	0,736 g	n.v.t	n.v.t	180 g/mol	4,09 . 10⁻³ mol

Tabel 3.3 : Resultaten uit proef 3

Berekeningen:

$$n(\text{NaOH}) = c \cdot v = 0,1 \text{ mol/l} \cdot 0,0409 \text{ l} = 4,09 \cdot 10^{-3} \text{ mol} = n(\text{ASA})$$

$$m(\text{ASA}) = n \cdot M = 4,09 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l} \cdot 180 \text{ g/mol} = 0,736 \text{ g}$$

$$m(\text{ASA}) / m(\text{Tablet}) = 0,736 \text{ g} / 1,2 \text{ g} = 0,61 = 61\%$$

Gemiddelde berekenen :

$$83 + 77 + 61 = 221$$

$$221 / 3 = 73,67 \%$$

3.5 Bespreking

Het is duidelijk dat een tablet voornamelijk bestaat uit acetylsalicylzuur. Volgens de bijsluiter bestaat “Aspirine 500” uit 500 mg acetylsalicylzuur. Aangezien één tablet 0,6 g woog, kan men concluderen dat er 83% acetylsalicylzuur zit in een tablet. Vergeleken met de resultaten uit proef 1 kwam dit getal exact uit. Bij proef 2 en 3 zat dit wat lager.

Nauwkeurigheid en met proper materieel werken is noodzakelijk om een titratie zo goed mogelijk uit te voeren. Deze 2 redenen verklaren waarom men verschillende uitkomsten bekwamen.

3.6 Besluit

Na dit experiment te hebben besproken kan men 2 conclusies trekken:

1. Acetylsalicylzuur is een chemisch zuur en is voor 83% (498 mg) terug te vinden in een tabletje van “Aspirine 500”.
2. Om een titratie zo perfect mogelijk laten gebeuren moet men nauwkeurig en zorgvuldig werken.

4. Besluit

Om een concreet besluit te vormen op de hoofdvraag, is het handig om te bekijken wat er in de voorbije 3 hoofdstukken werd gezien.

De werkzame stof die in aspirine zit is acetylsalicylzuur. Deze stof werd voor het eerst in 1897 vervaardigd door Felix Hoffmann. Men kan concluderen dat het een verbeterde versie is van zijn voorganger salicylzuur. Naast acetylsalicylzuur omvat het ook cellulosepoeder en maïszetmeel.

Een tablet van “Aspirine 500” bestaat uit 83% (498 mg) werkzame stof. Dit kan worden berekend met behulp van een titratie. Doordat de werkzame stof bestaat uit een zuur milieu kan men via deze methode de stofhoeveelheid (en dus ook de massa) bepalen.

Om acetylsalicylzuur chemisch te synthetiseren moet er een chemische reactie plaatsvinden tussen salicylzuur en azijnzuuranhydride. Salicylzuur is hoofdzakelijk terug te vinden in de bast van een wilg. De oorsprong van het huidige aspirine komt daadwerkelijk uit de natuur.

Aspirine wordt geclassificeerd bij de NSAID's. De “non-steroidal anti-inflammatory drugs” blokkeren de hoofdzakelijk de aanmaking van prostaglandinen in het actieve centrum van de COX-1 en COX-2 enzymen

Het begrip “pijn” kan op verschillende manieren worden uitgebreid. Algemeen betekent de pijn dat er iets aan de hand is. Het stuurt zogezegd een waarschuwingssignaal naar de hersenen.

Celbeschadiging leidt tot de aanmaking van prostaglandinen. Prostaglandinen leiden tot koorts, ontstekingen en lagere afstemming van de pijnreceptoren. Aspirine werkt waar de prostaglandineproductie actief is. Dit door het actieve centrum van de COX-1 en COX-2 enzymen te blokkeren.

In totaal werkt aspirine op 4 vlakken:

- Ze werkt koortsverlagend
- Ze werkt ontstekingsremmend
- Ze werkt bloedverdunnend
- Ze werkt pijnverlagend

Algemeen wordt aspirine als een veilig geneesmiddel beschouwd. Maagzweren en bloedingen kunnen anderzijds een neveneffect zijn van het regelmatig gebruik van aspirine. Overdaad schaadt (ook in dit geval). Het is dus de bedoeling om met aspirientjes voorzichtig om te springen, iets wat overigens voor alle geneesmiddelen geldt.

5. Bibliografie

Literatuurbronnen:

- Ufkes, J. (2004). *Medicijnen op maat: de behandeling van ziekten nader bekeken: een leidraad voor de kritische patiënt*. Utrecht: Kosmos-Z&K.
- Bouvy, M. (2012). *Zelf dokteren: met een kritisch oordeel over zelfzorggeneesmiddelen*. Den Haag: Consumentenbond
- Van Mersbergen, Z. (2000). *Aspirine*. Houten: Wolters-Noordhoff
- Soeterboek, A.M., & Stapper, L.F., & Vermeij, P. (1996). *Het geneesmiddel en zijn toepassing*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum
- Laekeman, G., & Leyssens, L. (2012). *Geneesmiddelen: wat de bijsluiter niet vertelt*. Leuven: Acco

Internetbronnen:

- Bertrams, J. (02.06.2014). *Weet wat je slikt : pijnstillers*. [10.10.2014, Optimale Gezondheid: <http://www.optimalegezondheid.com/weet-wat-je-slikt-pijnstillers/>]
- Geerts, H. (29.11.2013). *Disclofenac, Ibuprofen, Paracetamol en Aspirine: Wat zijn de verschillen?*. [24.10.2014, National Academic: <https://www.nationalacademic.nl/nieuws/diclofenac-ibuprofen-paracetamol-en-aspirine-wat-zijn-de-verschillen>]
- Boekhorst, J. (06.11.2014). *Aspirine en (té) hoge bloeddruk*. [13.11.2014, Optimale Gezondheid: <http://www.optimalegezondheid.com/aspirine-en-te-hoge-bloeddruk/>]
- Hoogland, A. (04.12.2014). *Alcohol en medicijnen : niet altijd een goede combinatie*. [13.12.2014, Gezondheidsnet: <http://www.gezondheidsnet.nl/gezondheid-en-medicijnen/alcohol-en-medicijnen>].
- Hoffman, L. (01.04.2000). *Aspirin 101*. [22.01.2015, HowStuffWorks: <http://health.howstuffworks.com/medicine/medication/aspirin.htm>]
- Chan, C. (28.06.2012). *How Aspirin and Ibuprofen Actually Work Inside Your Body*. [22.12.2015, Gizmodo: <http://gizmodo.com/5922075/how-aspirin-and-ibuprofen-actually-work-inside-your-body>]

- Wieschrijft, (07.01.2011). *Wat is aspirine (acetylsalicylzuur) en hoe werkt aspirine?*. [03.03.2015, Mens en Gezondheid: <http://mens-en-gezondheid.infonu.nl/ziekten/66100-wat-is-aspirine-acetylsalicylzuur-en-hoe-werkt-aspirine.html>]
- Verschueren, S. (12.06.2007). *Bepaling hoeveelheid acetylsalicylzuur in aspirine*. [05.03.2015, Infonu: <http://wetenschap.infonu.nl/scheikunde/5744-bepaling-hoeveelheid-acetylsalicylzuur-in-aspirine.html>]
- Megens, P. (01.06.2014). *Soorten pijn: chronisch, acuut, zenuwpijn, weefselpijn, inwendig & uitwendig*. [28.03.2015, Salusi: <https://www.salusi.nl/pijn-chronisch-acuut-zenuwpijn-weefselpijn/>]