



Studieretningsprojekt 2013/14

Elevens navn: Cecilie Nordberg

Klasse: 3y 04

	Fag:	Vejleder:
Studieretningsfag på A-niveau	BT	DG Lotte Dalgaard
Fag på mindst B-niveau	KE	CB Cecilia Björkman

Område

(udfyldes af eksaminator) **Lægemiddelfremstilling og smertebehandling**

Opgaveformulering (udfyldes af eksaminator)

Paracetamol og Phenacetin

På Kemisk Laboratorium 2, Kemisk Institut på Københavns Universitet, skal du udføre følgende eksperimentelle arbejde:

- Syntese af henholdsvis Paracetamol (N-(4-hydroxyphenyl)ethanamid) og Phenacetin ((4-ethoxyphenyl)ethanamid). De fremstillede stoffer analyseres og karakteriseres vha. bestemmelse af smeltepunkt, TLC og NMR-spektroskopi.

I besvarelsen af opgaven skal indgå en nøje redegørelse for de udførte eksperimenter, herunder de enkelte reaktionstrin med tilhørende reaktionsskemaer, beregning af udbytter mm. Gør rede for principperne i TLC og NMR-metoderne. Begrebet nucleofil substitution behandles og sættes i relation til de udførte synteser. Renheden af de fremstillede stoffer vurderes (i det omfang det er muligt, afhængig af eksperimentelle data).

Diskuter på baggrund af nervesystemets opbygning, hvordan smerter påvirker kroppen og hvordan medicinsk behandling virker (inddrag evt. dit forsøg). Gør specielt rede for paracetamols biologiske virkninger.

Diskutér endelig det stigende forbrug af smertemedicin. Inddrag "Børn og unge bruger mere medicin" skrevet af Ebba Holme Hansen, Lægemiddelforskning 2003.

(<http://www.farma.ku.dk/index.php/Boern-og-unge-bruger-mere-medi/1500/0/>)

Det forventes, at opgaven har et omfang svarende til **15-20** normalsider.

(Indholdsfortegnelse, noter, litteraturliste, grafer, illustrationer etc. medregnes ikke i sidetallet).

Vejleders underskrift:

Vejleders underskrift:

Jeg bekræfter herved med min underskrift, at opgavebesvarelsen er udarbejdet af mig. Jeg har ikke anvendt tidligere bedømt arbejde uden henvisning hertil, og opgavebesvarelsen er udfærdiget uden anvendelse af uretmæssig hjælp og uden brug af hjælpemidler, der ikke har været tilladt under prøven

Elevens underskrift

Opgaven udleveres d. 5/12 2013 kl. 14.00 i kantinen

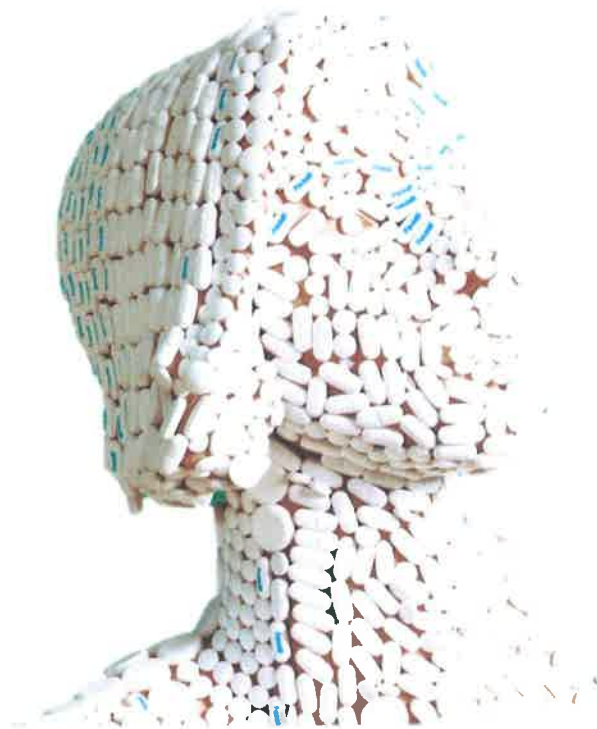
Opgaven afleveres d. 19/12 2013 kl. 14.00 i 4 eksemplarer i adm. 2

Husk dette ark som forside i alle 4 eksemplarer

Lægemiddelfremstilling og smertebehandling

SRP 2013/14 – BIOTEKNOLOGI OG KEMI

Cecilie Nordberg 3.y
Frederiksborg Gymnasium & HF
19-12-2013



Indholdsfortegnelse

Abstract.....	3
Indledning	4
Fremstilling af lægemidler	4
NMR-spektroskopi	5
¹ H-NMR	5
Tyndtlagschromatografi (TLC).....	6
Nukleofil substitution.....	7
S _N 1	8
S _N 2	8
Syntese af paracetamol.....	8
Fremstilling.....	9
Udbytte	12
Renhedsbestemmelse.....	12
Syntese af phenacetin.....	14
Fremstilling.....	14
Udbytte	17
Renhedsbestemmelse.....	17
Nervesystemet, dets smerteopfattelse og smertestillende medicin.....	19
Nervesystemets inddeling.....	19
Neuroner	20
Smerter	22
Smertestillende medicin	24
Stærkt virkende analgetika	25
Svagt virkende analgetika	25
Lokalanalgetika	26
Danmark på piller.....	26
Konklusion.....	29
Litteraturliste	31
Bøger	31
Artikler	31
Hjemmesider.....	32
Billeder	32

Bilag 1 – Forsøgsvejledning.....	33
Bilag 2 – Beregninger for paracetamol	34
Bilag 3 – Udbytteprocent for paracetamol	34
Bilag 4 – Beregninger for phenacetin.....	35
Bilag 5 – Udbytteprocent for phenacetin	35
Bilag 6 – TLC	36
Bilag 7 – Tabelværdi.....	37

Abstract

The aim of the present study was partly to investigate the biological and psychological aspects of pain perception and partly to examine how painkillers are manufactured. It is shown that weak analgesics can in fact be synthesized by the use of simple chemical methods. In order to determine the purity of the products chemical analytical methods such as NMR-spectroscopy and TLC was used. The paper states that the produced analgesics contained almost no impurities. Furthermore this paper gives an introduction to the nervous system and pain perception and it is explained how different types of analgesics affect the nervous system. Based on different articles the paper explores the increasing use and misuse of weak painkillers among children and youngsters. The Danish state has recently tried to decrease the use and misuse of painkillers by imposing restrictions on pack sizes of painkillers. It is concluded that children and youngster are not correctly updated on the indications for the use of painkillers and their possible side effects. This study suggest that the society ought to play a more active role in investigating the underlying causes of the use of painkillers and that preventive measures and alternative treatment schedules should be instituted.

Red!

Indledning

'Har du ondt i hovedet, så tag en hovedpinepille.' Smertestillende medicin er lettilgængeligt i det danske samfund, og forbruget er stigende. Udviklingen er bekymrende, fordi smertemedicinen kan have alvorlige skadevirkninger. Smerter forringer livskvaliteten hos individet, og i god tro hælder mennesker verden over smertestillende lægemidler indenbords for at opnå en bedre livskvalitet. En stor del kender imidlertid ikke til virkningsmekanismerne bag selv svagt smertestillende medicin med indholdsstoffer som paracetamol. Mange børn og unge såvel som voksne har en opfattelse af, at "sådan en lille pille kan da ikke skade." Den opfattelse understøttes i nogen grad af den kendsgerning, at man kan købe smertestillende som håndkøbsmedicin i supermarkeder, kiosker m.v.

Denne opgave behandler emner som lægemedelfremstilling, smerteopfattelse og smertebehandling. På kemisk Institut på Københavns Universitet syntetiserede og analyserede jeg ved benyttelse af relativt simple metoder to smertestillende lægemidler, paracetamol og phenacetin. Indledningsvis vil jeg præsentere principperne bag de anvendte metoder til renhedsbestemmelse og begrebet nukleofil substitution og efterfølgende sætte dette i relation til de udførte eksperimenter.

Jeg vil præsentere forskelligt virkende smertemedicin, samt inddrage paracetamol og dets potentielt toksiske effekt på leveren. Afslutningsvis diskuteres det stigende forbrug af smertestillende medicin blandt børn og unge, herunder de foranstaltninger man rent samfundsmæssigt har foretaget for at nedbringe forbruget. Jeg kommer endeligt med et bud på yderligere tiltag, der vil kunne nedbringe forbruget i fremtiden.

Fremstilling af lægemidler

I slutningen af 1800-tallet begyndte man at fremstille lægemidler syntetisk, dvs. at kemiske forbindelser fremstilles kunstigt ud fra grundstoffer eller andre kemiske forbindelser. Især inden for de seneste årtier er der sket en eksplosiv udvikling, idet størstedelen af de lægemidler, vi anvender i dag, er udviklet i denne periode. Mulighederne for at finde og fremstille nye fysiologisk aktive stoffer er blevet større og større i takt med, at verdenssamfundet har tilegnet sig ny viden. Dels har udviklingen inden for bl.a. fysiologi og biokemi bevirket, at man i højere grad forstår de processer i den levende organisme, som man i sidste ende prøver at påvirke. Dels har udviklingen

indenfor de kemiske analysemetoder gjort, at man bedre end tidligere er i stand til på forholdsvis simpel vis at bestemme molekylestrukturer og derved afgøre lægemidlets funktion i kroppen.¹ En række metoder såsom NMR-spektroskopi, tyndtlagschromatografi m.fl. kan nævnes.

NMR-spektroskopi²

NMR-spektroskopi kommer af de engelske *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, som på dansk betyder *kernemagnetisk resonansspektroskopi*. NMR er en spektroskopimetode til strukturanalyse af organiske og biologiske molekyler, der bygger på atomkernernes spin. Ligesom elektroner har også nogle atomkerner spin. For kernespin kaldes det tilsvarende kvantetal for kernespinskvantetallet (symbol I), som kan antage værdierne 0, ½, 1, 1½ osv. op til 6. En kerne i et magnetfelt kan orientere sig selv på $2 \cdot I + 1$ forskellige måder.³ For eksempel har brintatomet (¹H) et spin på ½, og der optræder herved to mulige spinorienteringer – spin op eller spin ned. Uden magnetisk påvirkning ses ingen orden i spinretningen, men placeres atomkernerne i et magnetfelt vil de rette sig ind efter det ydre felt, således at de enten er parallelle eller antiparallele med det ydre magnetfelt. Atomkerner, der er parallelle med det ydre magnetfelt, har lavere energi end kerner, der er antiparallele.⁴ En atomkerne kan skifte spin dvs. overgå fra det ene energiniveau til det andet, ved absorption eller udsendelse af elektromagnetisk stråling. I praksis er et NMR-spektrometer bygget op således, at prøven anbringes i et tyndt glasrør, der er placeret i en magnet. Mellem magneten og prøverøret findes en radiosender og radiomodtager, som hhv. sender elektromagnetisk stråling gennem prøven og måler, hvor stor en del af strålingen der absorberes.⁵ Hvilken frekvens, der er nødvendig for at svinge kernerne i den lave energitilstand til den høje energitilstand, afhænger dels af det magnetiske felts styrke og dels af kernen og kernens omgivelser.

¹H-NMR og C-NMR er blandt de hyppigst benyttede NMR-spektroskopier. I vores undersøgelse af paracetamol og phenacetin benyttede vi ¹H-NMR, som følgelig uddybes nedenfor.

¹H-NMR

¹H-kernerne i et molekyle vil give anledning til absorption ved forskellige frekvenser grundet deres omgivelser 'afskærmning.' ¹H-kernerne er omgivet af elektroner, der vil skærme for det ydre

¹ Jensen, 2008: s. 9-10

² Afsnittet bygger på et oplæg holdt af kemistuderende Anne Stephansen

³ Karlsen, 2003: *Introduktion til NMR - en metode til strukturbestemmelse*

⁴ Kristiansen, 2008: s. 99

⁵ Ibid. s. 100-101

magnetfelt, således at atomkernen i praksis oplever et andet magnetfelt end det ydre magnetfelt.

På grund af afskærmningen mindskes energiforskellen mellem de to spintilstande, så absorptionsfrekvensen er mindre end for en hydron, som ikke er afskærmet. Frekvensændringen måles i forhold til et referencestof, tetramethylsilan (TMS).⁶

I ¹H-NMR-spektre (og andre NMR-spektre) afbilleder man intensiteten af absorptionen som funktion af det kemiske skift. Det kemiske skift, angivet i ppm, indikerer, hvor godt hydronen er afskærmet fra det ydre magnetfeltet. Jo højere kemisk skift, desto mindre afskærmet er kernen. Antallet af de lodrette signaltoppe angiver, at hydronerne i molekylet sidder i forskellige elektroniske omgivelser.⁷

Arealet under signaltoppene giver et mål for intensiteten af absorptionerne. Således angiver dette antallet af ækvivalente hydroner. Arealet beregnes ved numerisk integration, hvorved hvert "trin" i integralkurven angiver det relative antal hydroner.⁸

Antallet af linjer signalet er splittet op i kan afsløre, hvor mange hydroner, der sidder på naboatomet. Opsplitningen skyldes, at hver hydron påvirkes af magnetfeltet fra hydronerne på nabocarbonatomet. Fænomenet kaldes spin-spin-kobling. Én nabohydron giver anledning til en dublet, to nabohydroner giver anledning til en triplet osv.⁹

Tyndtlagschromatografi (TLC)¹⁰

Tyndtlagschromatografi er en forholdsvis simpel og hurtig metode til renhedsbestemmelse af et produkt. Ved TLC-analyse kan man afgøre, om et fremstillet stof fx indeholder noget af udgangsstoffet. TLC er en separationsteknik, der udføres på en glas- eller aluminiumsplade overtrukket af et tyndt lag stof, kaldet *den stationære fase*. Den stationære fase kendetegnes ved at være polære og hydrofile, for eksempel kan det være Alumina (Al₂O₃) eller Silica gel (SiO₂, nH₂O). På TLC-pladen placeres de analyser, der skal undersøges. Pladen stilles i et bægerglas med en løbevæske, *den mobile fase*, i bunden og et låg over. Den mobile fase vil løbe op gennem den stationære og dermed trække stoffet i prøverne med sig. Separationen af blandingen afhænger af bindingen til den faste stationære fase og afgivelsen til den mobile fase. Den stationære fase vil binde de polære forbindelser kraftigere end mindre polære forbindelser, og derved løber de

⁶ Kristiansen, 2008: s. 102

⁷ Ibid: s. 104-105

⁸ Ibid. s. 105-106

⁹ Ibid. s. 107-109

¹⁰ Christophersen, 2009-2010: s.

upolære forbindelser længere end de polære forbindelser på pladen. Stofferne vandrer med forskellig længde alt efter polaritet, og det er herved muligt at bedømme, om der fx er rester af ét stof i et andet stof. Stofferne detekteres typisk ved UV-lys. Pladematerialet er tilsat fluorescensindikator, som vil bevirke at pletterne, som indikerer stofferne, bliver mørke på den lyse baggrund, når pladen anbringes under en UV-lampe.

Ved sammenligning af forskellige stoffers vandring på en TLC-plade benyttes R_f -værdier. R_f -

værdien er udtrykt således: $R_f = \frac{\text{Afstand fra påsætningssted til centrum af "pletten"}}{\text{Afstand fra påsætningssted til solventfront}}$

R_f -værdien afhænger af stoffet, man ønsker undersøgt, den stationære fase samt den mobile fase. Optræder sammen R_f -værdi for et ukendt stof og et referencestof, skønt der benyttes forskellige mobile faser, er der stor sandsynlighed for, at der er tale om samme stof.

Nukleofil substitution

Ved en substitutionsproces udskiftes et atom eller en atomgruppe i et molekyle med et andet atom eller atomgrupper. En nukleofil substitution er en substitution med ionmekanisme. Grundet elektronegativitetsforskellen i en forbindelse R-X vil der optræde et dipolmoment, således at R er positivt ladet. Nukleofile substitutioner sker derfor ved carbonatomer, der danner den positive ende i en dipol.¹¹ Et negativt ladet atom/en negativt ladet atomgruppe, *det nukleofile reagens* (nukleofil betyder "kerneelskende"), vil da tiltrækkes af den positive ladning på carbonatomet i R-X forbindelsen. Derved vil en negativ ladning overføres fra det nukleofile reagens til det udgående atom/den udgående atomgruppe. Et generelt reaktionsskema skrives ofte:¹²



Hvor R er et organisk radikal, Y angiver det nukleofile reagens, og X angiver den udgående gruppe. Y-molekylet forener sig med en R^+ -ion, hvilket vil sige, at det må være tilbøjeligt til at dele sit elektronsystem. Alle anioner er derfor mere eller mindre nukleofile reagenser.¹³

Man skelner mellem to former for nukleofil substitution, $\text{S}_{\text{N}}1$ og $\text{S}_{\text{N}}2$.¹⁴

¹¹ Jensen, 1964: s. 133-134

¹² Kristiansen, 2008: s. 37

¹³ Jensen, 1964: s. 134

¹⁴ Kristiansen, 2008: s. 37

S_N1

S_N1-reaktioner dækker over nukleofile substitutionsreaktioner, hvor det hastighedsbestemmende trin er unimolekylært. Reaktionshastigheden afhænger kun af ét substrat. Reaktionen vil forløbe efter en tottrinsmekanisme, hvor der i første trin vil ske en fraspaltning af den udgående gruppe under dannelse af en positiv ion, *carbonkation*. Dette vil være det hastighedsbestemmende trin i mekanismen. Carbonkationen vil i andet trin reagere med det nukleofile reagens, og produktet dannes.¹⁵

S_N1-reaktioner foregår typisk under sure betingelser.¹⁶

Hvorfor?

S_N2

S_N2-reaktioner dækker over nukleofile substitutionsreaktioner, hvor det hastighedsbestemmende trin er bimolekylært. Reaktionshastigheden afhænger af begge substrater. S_N2-reaktioner forløber i et trin. Det nukleofile reagens angriber det $\delta+$ carbon center fra den ene side og donerer et elektronpar til en ny binding. Herved ses en overgangstilstand, hvor det nukleofile reagens binder sig til carbonatomet, mens den udgående gruppe bryder sin binding til carbonatomet. Den udgående gruppe vil bryde sin binding, og produktet er dannet.¹⁷

S_N2-reaktioner foregår typisk under basiske betingelser.¹⁸

Hvorfor?

Syntese af paracetamol

Paracetamol (N-(4-hydroxyphenyl)acetamid) er et af de mest kendte lægemidler, der anvendes mod moderate smerter. Det forhandles i håndkøb som bl.a. tabletter under handelsnavnene Panodil, Pinex og Pamol. Paracetamol er let fremstilleligt i et skolelaboratorium. Her benyttes 4-aminophenol som udgangsmateriale sammen med eddikesyreanhydrid.

¹⁵ Kristiansen, 2008: s. 37-38

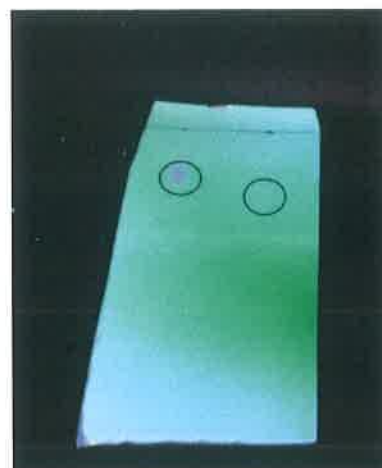
¹⁶ Forklaringer af Lektor Michael Pittelkow

¹⁷ Kristiansen, 2008: s. 37-38

¹⁸ Forklaringer af Lektor Michael Pittelkow

Fremstilling¹⁹

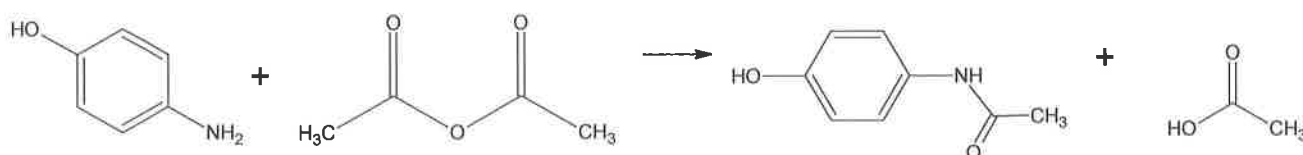
Først blev 5,4 g²⁰ 4-aminophenol anbragt i en konisk kolbe med en omrørmagnet og et termometer. Til kolben blev tilsat 15 mL vand og 5,7²¹ mL eddikesyreanhydrid. Kolben blev anbragt i et 'glycerol-bad' på en magnetomrører med varme og opvarmet til 50 °C. Det bemærkedes, at blandingen blev hvidlig og grumset. Efter 30 min foretoges en TLC for at kontrollere, at reaktionen var forløbet til ende. Ved sammenligning med udgangsstoffet 4-aminophenol fremgik det, at der i blandingen ikke var tegn på, at der var mere af udgangsstoffet tilbage (se figur 1). At 4-aminophenol ikke giver en klar plet som vores fremstillede stof skyldes, at 4-aminophenolen løber dårligt i løbevæsken (10 % heptan, 90 % ethylacetat).



Figur 1: 4-aminophenol er placeret til højre, og vores stof til venstre.

Efterfølgende stod kolben til afkøling, indtil stoffet begyndte at udfælde. Kolben placeredes i et isbad for at fremskynde udfældningsprocessen, hvorefter stoffet blev isoleret ved sugefiltrering. De fremkomne krystaller var klare og hvide. For at opnå et renere produkt foretoges en omkrystallisation. Råproduktet blev opløst i en kolbe med 40 mL vand, placeret i et 'glycerol-bad' og opvarmet til kogning. Opløsningen var til en start hvidlig, men efterhånden som temperaturen steg, blev opløsningen gennemsigtig. Opløsningen blev efterfølgende henstillet til afkøling, og da krystallerne begyndte at udfælde, blev opløsningen placeret i et isbad. Det udfældede stof blev isoleret ved sugefiltrering, hvorefter det blev overført til en rundkolbe. De dannede krystaller, som havde et lyserødt skær, blev sat til tørring natten over.

Reaktionen forløber som følger:²²



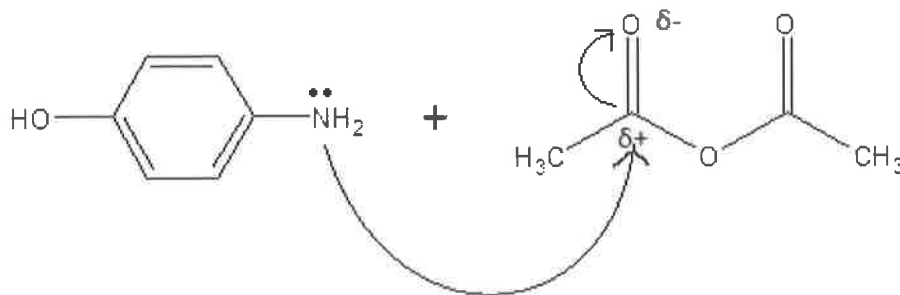
¹⁹ Se bilag 1 for øvelsesvejledning

²⁰ Se bilag 2 for beregninger

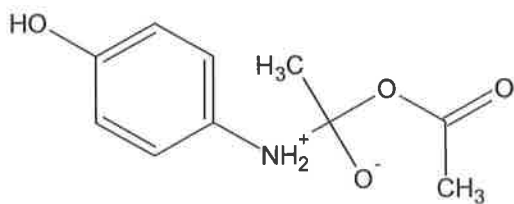
²¹ Ibid.

²² Afsnittet bygger på forklaringer af Lektor Michael Pittelkow

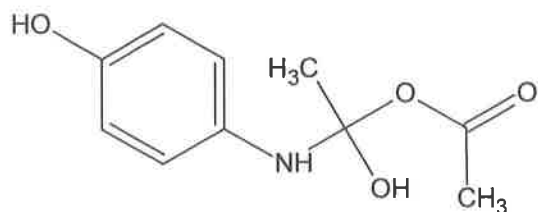
Reaktionen starter med et nukleofilt angreb. Nitrogenatomet i 4-aminophenol har et disponibelt elektronpar, *lone pair*, dvs. et elektronpar som ikke indgår i en kemisk binding. Grundet elektronegativitetsforskellen mellem carbon og oxygen i carbonylgruppen i eddikesyreanhydrid er C=O bindingen polær. Elektronskyen (to elektronpar) er forskudt i retning af det mest elektronegative grundstof nemlig oxygen. Således optræder en positiv ladning på carbonatomet, som derved er et elektrofile center. Nitrogenatomets lone pair vil blive tiltrukket af carbonatomets positive ladning, således at det nukleofile nitrogenatom danner en binding til carbonatomet.



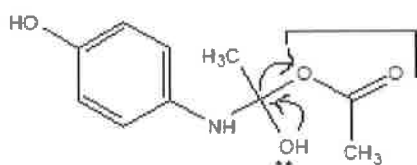
Idet der dannes en binding mellem nitrogenatomet og carbonatomet, vil carbonatomet have for mange elektroner. Af den grund afgiver carbonatomet et elektronpar til det elektronegative oxygenatom, således at dobbeltbindingen brydes, og oxygenatomet bliver negativt ladet (en anion). Nitrogenatomet vil da blive positivt ladet (en kation), eftersom det har doneret elektroner til en ny binding.



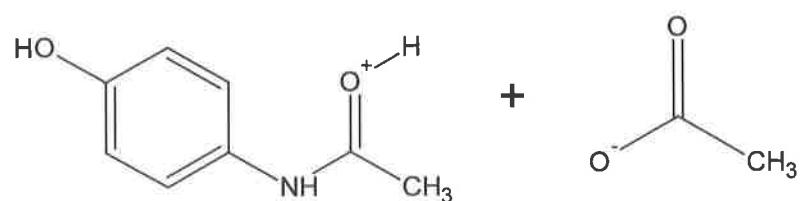
Internt i molekylet findes nu en hydronolyseret amin og en dehydronolyseret alkohol. Den hydronolyserede amin er en syre, idet den vil være tilbøjelig til at afgive en hydron. Den dehydronolyserede alkohol er en base, da den vil være tilbøjelig til at optage en hydron. Derfor forekommer en syre-base-ligevægt. Hydronen flyttes fra nitrogenatomet til oxygenatomet, og der opstår et såkaldt tetraedrisk intermediat.



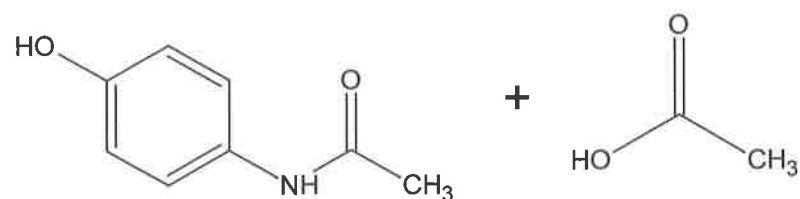
Det tetraedriske intermediat er ikke stabilt. Lone pair'et på oxygen vil gendanne dobbeltbindingen til carbonatomet, og da det ikke er muligt at have 5 bindinger til et carbonatom, må en anden binding brydes. Den mest stabile gruppe vil da være den udgående gruppe. Det er gruppen, der er den svageste base, nemlig acetat. Derved brydes bindingen til det andet oxygenatom, og et elektronpar overføres til oxygenatomet.



Der vil efterfølgende ske en hydronoverførsel, idet acetat er en base, og den hydronolyserede amid er en syre. Anionen kan nu angribe hydrogenet og flytte elektronerne tilbage på oxygen, så oxygens lone pair gendannes.



Derved dannes paracetamol og eddikesyre.



Der er ikke tale om en S_N1 -reaktion, da der ikke dannes en carbonkation, og der er heller ikke tale om en S_N2 -reaktion, da reaktionen ikke sker i et trin. Elektronerne fordeles imidlertid i molekylet. Reaktionen kaldes en acylering, idet der tilføjes en acylgruppe (CH_3CO-).

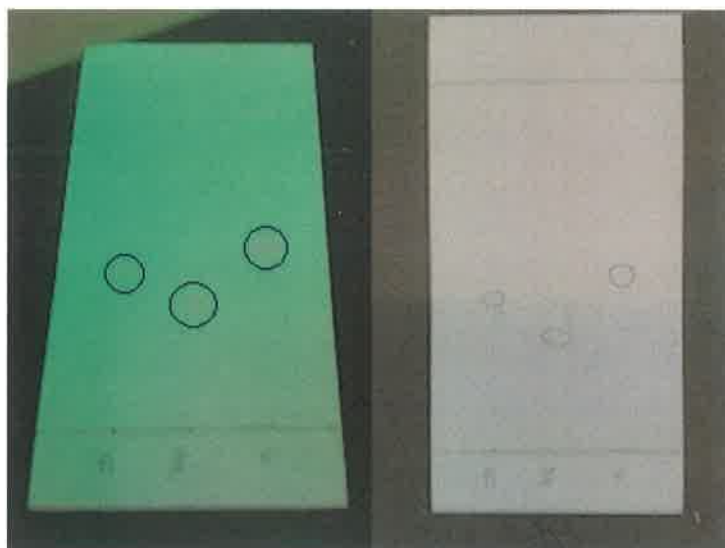
Udbytte

Det dannede stof vejede 5,12 g, hvilket giver en udbytteprocent på 67 %.²³ Af vejledningen fremgår det, at man ved denne syntese ville opnå en udbytteprocent på ca. 80 %. Afvigelsen kan skyldes spild ved overførsel af stof fra hhv. kolbe til büchnertragt og modsat. Desuden er det en mulighed, at al stoffet ikke nåede at krystallisere, eller aminogruppen blev oxideret til en nitrogruppe²⁴, således at paracetamol ikke blev dannet.

Renhedsbestemmelse

Af øvelsesvejledningen fremgår det, at smeltepunktet for paracetamol er 168-169 °C. Ved smeltepunktsbestemmelse af det fremstillede stof, fandt vi intervallet, hvori produktet smeltede. Stoffet begyndte at smelte ved 168,8 °C og var helt smeltet ved 169,7 °C, hvilket stemmer overens med tabelværdien for paracetamol. Idet intervallet er forholdsvist lille, tyder det umiddelbart på et rent stof.

Endvidere foretoges en TLC, hvor 4-aminophenol blev placeret længst til venstre og den dannede paracetamol i midten (se figur 2). Som løbevæske benyttede vi 30 % heptan (upolært) og 70 % ethylacetat (polært). 4-aminophenol havde en R_f -værdi på 0,41, mens paracetamol havde en værdi på 0,31.²⁵ Det kan heraf udledes, at den dannede paracetamol er mere polær end 4-aminophenol. Ydermere



Figur 2: TLC med 4-aminophenol, paracetamol og phenacetin

viser TLC-pladen, at paracetamol umiddelbart ikke indeholder urenheder, da pletten ikke har delt sig. Produktet er blevet dannet, da A og B ikke har sammen R_f -værdi.

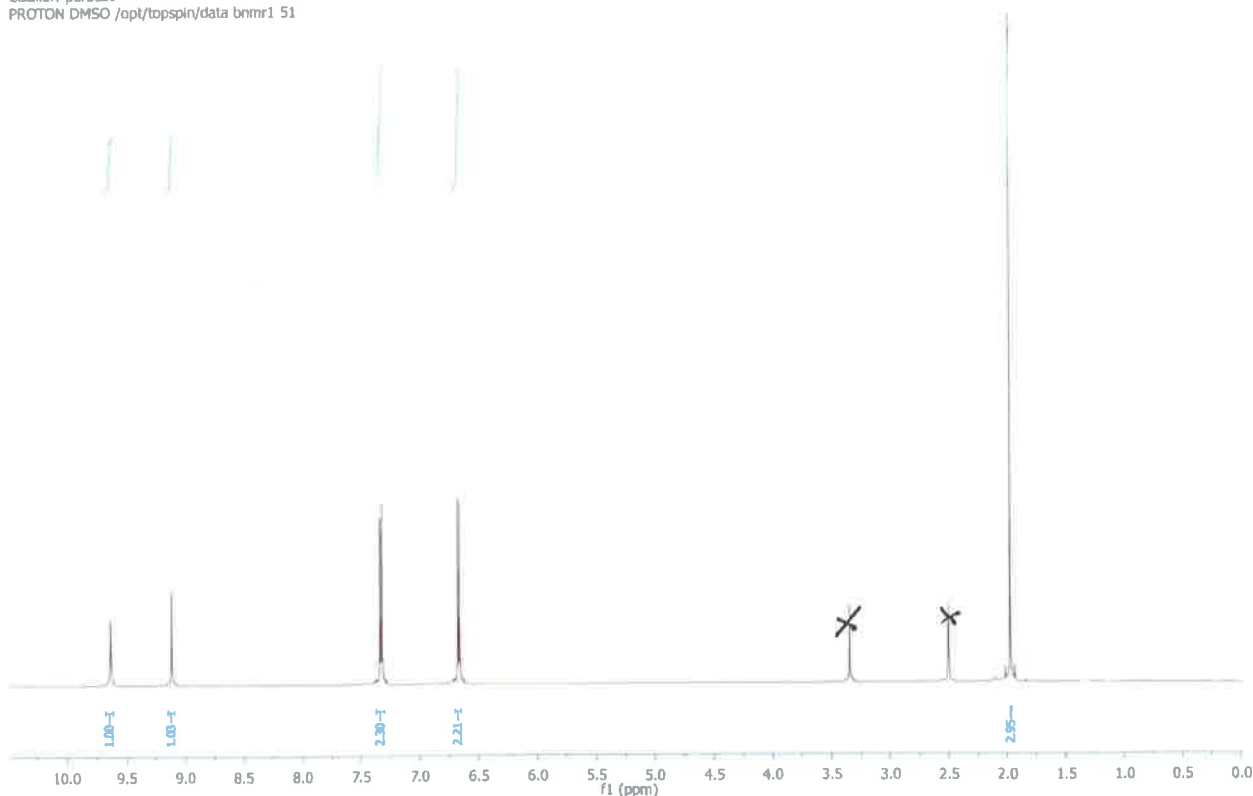
Desuden foretoges en $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopiundersøgelse af det dannede produkt. Produktet blev opløst i 0,7 mL deutereret dimethylsulfoxid (DMSO_{d6}), og følgende spektrum blev optaget.

²³ Se bilag 3 for beregninger af udbytteprocent

²⁴ Munthe, 2011: s. 68-69

²⁵ Se bilag 6 for beregninger af R_f -værdier

C5209_10.fid
 eldalu3a_heno@hotmail.com
 CecilieN-paracet
 PROTON DMSO /opt/topspin/data/bnmr1_51



Nr.	Kemisk skift	Integral	Kobling (antal nabo-H)	Tilordning	Tabelværdi ²⁶
1	2,0	3	Singlet (0)	CH ₃ -C=O	2,0
2	6,7	2	Dublet (1)	Aromat	Kompliceret
3	7,85	2	Dublet (1)	Aromat	Kompliceret
4	9,2	1	Singlet (0)	Ar-OH	4,5-10
5	9,7	1	Singlet (0)	C=O-NH-Ar	5-12

Spektret indeholder syv signaler, men de to signaler ved 2,5 og 3,33 ppm medtages ikke, da disse skyldes solventet og vand fra solventet.²⁷ Signalet ved 2,0 ppm skyldes methylgruppen, som ikke kobler, og derfor ses igen opsplnitning. Signalerne ved hhv. 6,7 og 7,85 ppm skyldes de fire hydroner i den aromatiske ring. Da hydronerne i ringen påvirkes forskelligt, ses to signaler i stedet for et. De sidste to signaler skyldes NH og OH, men da begges kemiske skift kan variere meget, er det ikke til at afgøre, hvilken hydron der er skyld i hvilket signal. OH i phenol ligger normalt fra ca. 4,5-10 ppm, mens NH i amid ligger fra 5-12 ppm. Derved kan argumenteres for, at hydronen i NH må have det højeste kemiske skift.

²⁶ Andersen, 2009: s. 57

²⁷ Se bilag 7 for tabelværdier

De små toppe, som bl.a. ses omkring signalet for methylgruppen, skyldes NMR-apparatet. Der er ikke tale om urenheder, idet de ville vise sig som uafhængige asymmetriske toppe.

På baggrund af de tre benyttede kemiske analysemetoder er det muligt at udlede, at det fremstillede produkt er paracetamol, og at det er et rent produkt.

Syntese af phenacetin

Phenacetin ((4-ethoxyphenyl)acetamid) er et tidligere benyttet lægemiddel med febernedsættende og smertestillende egenskaber. I 1970'erne blev phenacetin taget af markedet, da hyppigt brug af phenacetin kunne resultere i alvorlige nyrelidelser.²⁸ Det er muligt at fremstille phenacetin ud fra paracetamol og et stof som fx diethylsulfat.

Fremstilling²⁹

I en 25 mL konisk kolbe opløstes 3,02 g³⁰ af den tidligere fremstillede paracetamol i 10 mL NaOH, hvorefter der tilsattes 2,3 mL³¹ diethylsulfat. Kolben blev anbragt på en magnetomrører med varme og opvarmet til 70 °C, hvorefter den stod under omrøring i 30 min.

Opløsningen blev sat til afkøling, indtil krystaller begyndte at udfældes. For at fremskynde udkrystallisationen, blev kolben anbragt i et isbad. Ved nedkøling fremkom et svagt lyserødt bundfald, som isoleredes ved sugefiltrering. For at undgå tab af stof skylledes kolben med isvand, som efterfølgende også sugefiltreredes.

Råproduktet omkrystalliseredes ved opløsning i 40 mL ethanol. I takt med ethanolen opvarmedes, opløstes råproduktet lidt af gangen. Opløsningen blev da homogen og klar, og af den grund blev filtrering udeladt. Igen blev kolben sat til afkøling og efterfølgende placeret i et isbad. Herefter blev det udfældede stof isoleret ved sugefiltrering og sat til tørring natten over. Råproduktet var et lugtfrit hvidgulligt pulver.

Reaktionen forløber som følger:³²

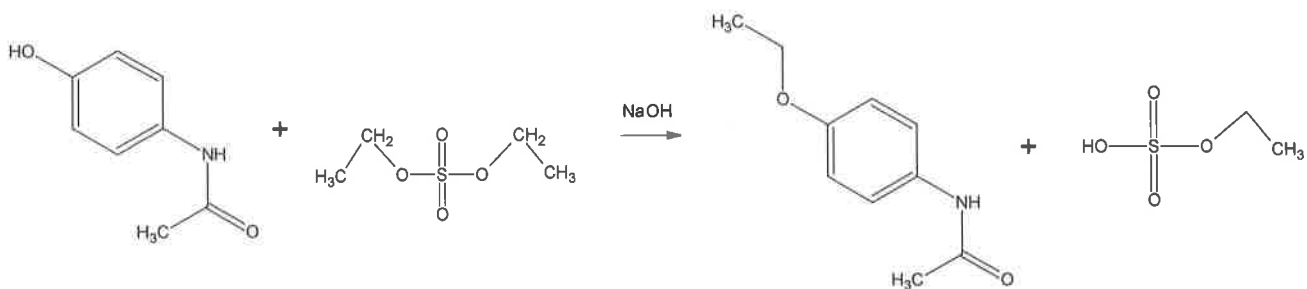
²⁸ "Fenacetin" in *Den store danske*

²⁹ Se bilag 1 for øvelsesvejledning

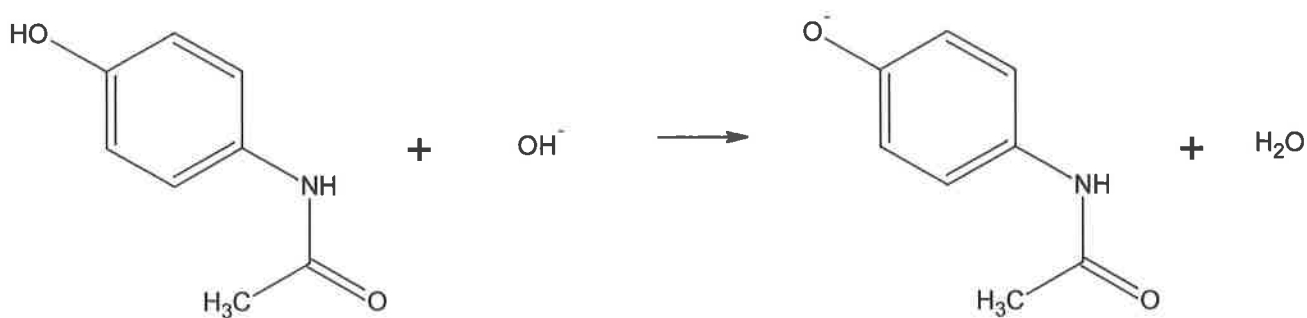
³⁰ Se bilag 4 for beregninger

³¹ Ibid.

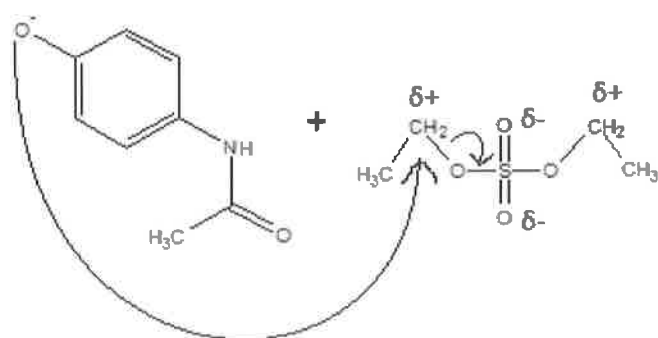
³² Afsnittet bygger på forklaring af Lektor Michael Pittelkow



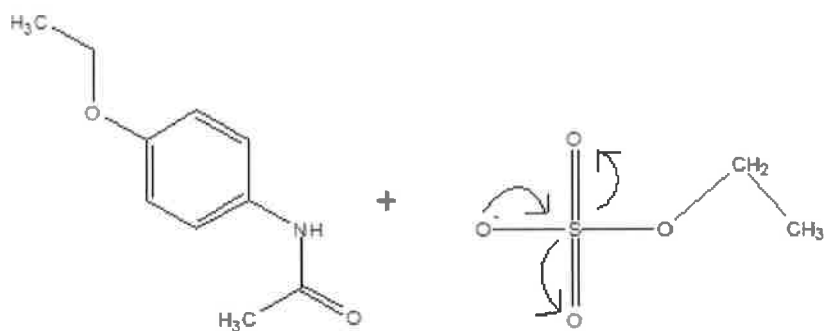
Basen, NaOH, vil fjerne en hydron fra hydroxygruppen i paracetamol, hvorved der dannes vand.



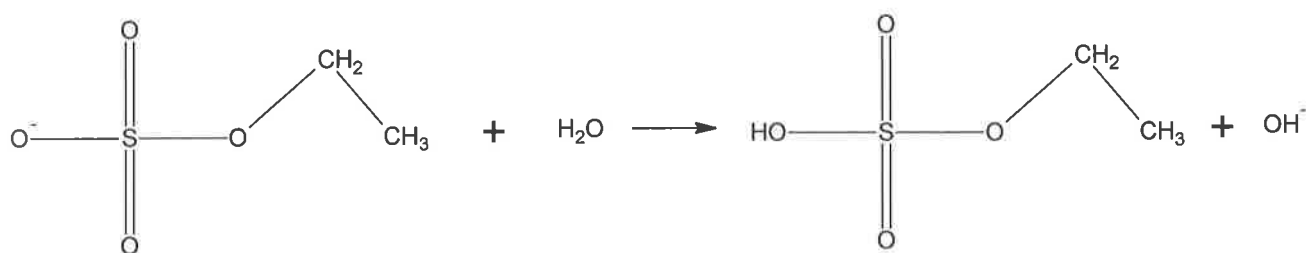
Oxygenatomet har da overskud af elektroner og er derfor en nukleofil. I det oxygenatomerne i diethylsulfat er elektronegative, vil de trække de fælles elektronpar i deres retning, så der opstår poler. Der vil resultere i en positiv ladning på carbonatomet, som virker tiltrækkende på det negativt ladede oxygenatom.



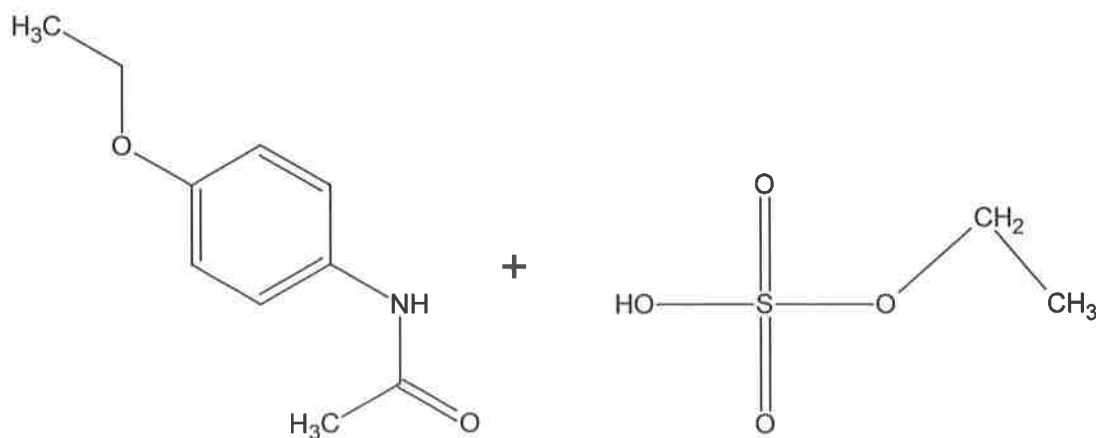
Der vil ske et nukleofilt angreb, hvor oxygenatoms lone pair danner en binding til det positivt ladede carbonatom i diethylsulfat. Samtidigt vil bindingen til oxygen i diethylsulfat brydes, hvorved ethylsulfonat er den udgående gruppe.



Elektronerne vil flyttes rundt inden for molekylet, ethylsulfonat, indtil der gribes en hydron fra det tidligere dannede vand.



Derved dannes phenacetin og ethylsulfonsyre.



Der er sket en alkylering af paracetamolmolekylet, idet molekylet modtager en ethylgruppe ved en nukleofil substitutionsreaktionen. Reaktionen vil forløbe efter en S_N2-mekanisme, da reaktionshastigheden er afhængig af begge substrater. Ydermere ses det, at den nukleofile

reagens bindes til et primært carbonatom, hvilket i de fleste tilfælde betyder, at reaktionen vil forløbe efter en S_N2 -mekanisme.³³

Udbytte

Det dannede stof vejede 1,84 g, hvilket giver en udbytteprocent på 51 %.³⁴ Af vejledningen fremgår det, at man ved denne syntese ville opnå en udbytteprocent på ca. 80 %. Afvigelsen kan skyldes spild ved overførsel fra hhv. kolbe til büchnertragt og modsat. Desuden er det en mulighed, at al stoffet ikke nåede at krystallisere.

Renhedsbestemmelse

Der foretoges en smeltepunktbestemmelse af det dannede produkt. Af øvelsesvejledningen fremgår det, at phenacetin har et smeltepunkt på 136-137 °C. Vi fandt, at det dannede produkt begyndte at smelte ved 136,2 °C og var fuldstændig smeltet ved 137,1 °C, hvilket stemmer overens med tabelværdien for phenacetin. At det fundne smeltepunktsinterval er forholdsvis lille indikerer, at vi har fremstillet et rent stof.

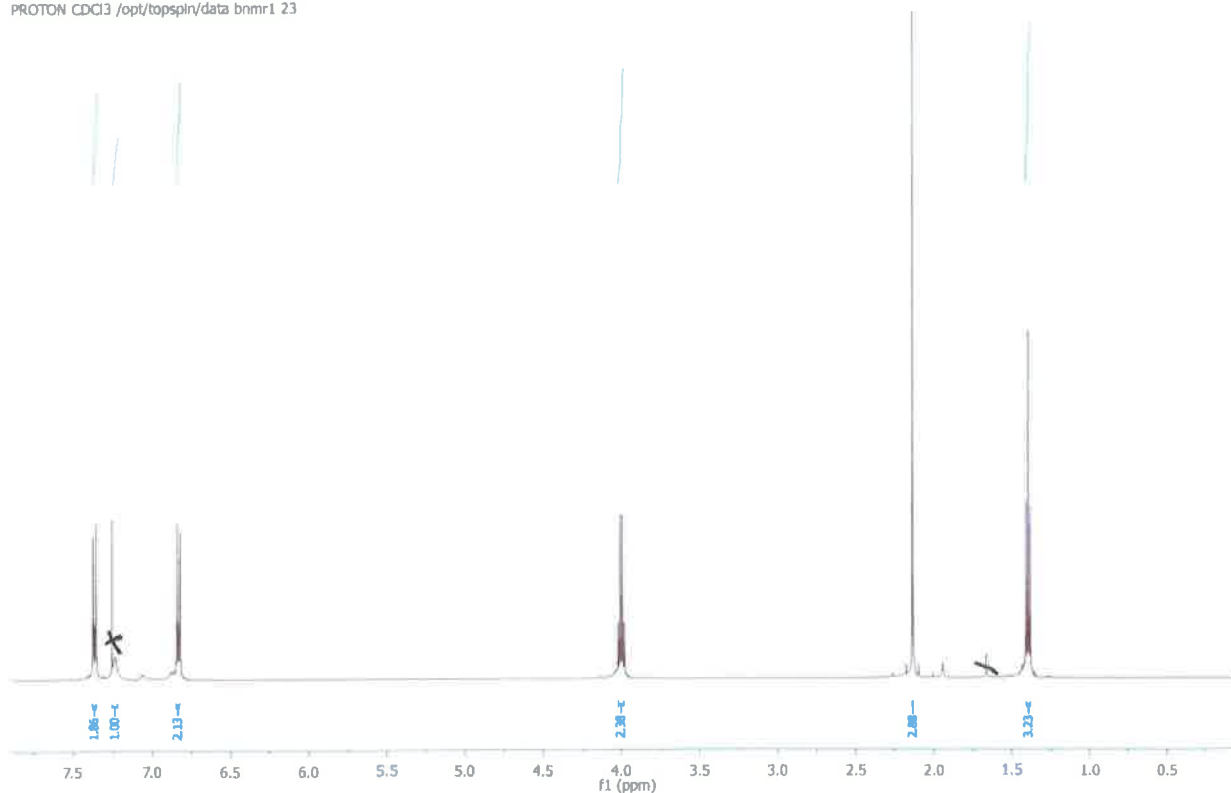
For yderligere renhedsbestemmelse foretoges en TLC, hvor en opløsning af 4-aminophenol blev placeret længst til venstre, den dannede paracetamol i midten og phenacetin til højre (se figur 2 s. 12). Som sagt have 4-aminophenol en R_f -værdi på 0,41, paracetamol 0,31 og phenacetin 0,49. Heraf kan vi udlede, at paracetamol er mere polært end phenacetin. Desuden kan det af TLC-pladen konkluderes, at det dannede produkt umiddelbart er rent. Den dannede phenacetin indeholder igen spor af paracetamol, da pletten for phenacetin ikke er splittet i to. Den ene plet skulle da have haft sammen R_f -værdi som paracetamol.

Der foretoges en $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopiundersøgelse af det dannede produkt. Produktet blev opløst i 0,7 mL deutereret chloroform (CDCl_3), og følgende spektrum blev optaget.

³³ Kristiansen, 2008: s. 39

³⁴ Se bilag 5 for beregninger af udbytteprocent

C5302
 eldalu3a_heno@hotmail.com
 Cecilie-phenac
 PROTON CDCl3 /opl/topspin/data bnmr1 23



Nr.	Kemisk skift	Integral	Kobling (antal nabo-H)	Tilordning	Tabelværdi ³⁵
1	1,45	3	Triplet (2)	CH ₃ -CH ₂	1,3
2	2,2	3	Singlet (0)	CH ₃ -C=O	2,0
3	4,0	2	Kvartet (3)	O-CH ₂ -CH ₃	4,3
4	6,85	2	Dublet (1)	Aromat	Kompliceret
5	7,25	1	Singlet (0)	C=O-NH-Ar	5-12
6	7,35	2	Dublet (1)	Aromat	Kompliceret

Spektret indeholder otte signaler, men de to signaler ved 7,2 og 1,6 ppm medtages ikke, da disse skyldes solventet og vand fra solventet.³⁶ Signalet ved 1,45 ppm skyldes methylgruppen, hvis hydroner kobler til de to hydroner i methylengruppen, mens signalet ved 4,0 ppm skyldes methylengruppe, der kobler til de tre hydroner i methylgruppen. Methylgruppen, der ikke kobler, da den er bundet til carbonylgruppen, er skyld i signalet ved 2,2 ppm. De to signaler ved hhv. 6,85 og 7,35 ppm skyldes de fire hydroner i den aromatiske ring. Igen påvirkes hydronerne i ringen forskelligt alt efter deres placering, og derfor ses to separate signaler. Det sidste signal ved 7,25

³⁵ Andersen, 2009: s. 57

³⁶ Se bilag 7 for tabelværdier

ppm skyldes hydronen på nitrogenatomet i amidet, som ikke kobler.

Igen skyldes de små symmetrisk placerede toppe beliggende rundt om singletten ved 2,2 ppm NMR-apparatet og er altså ikke et udtryk for urenheder. Derimod indikerer de to små toppe ved 1,9 og 7,1 ppm, at vores stof ikke har været fuldstændigt rent.

På baggrund af de tre kemiske analysemetoder kan det udledes, at det fremstillede produkt er phenacetin, og at det er et forholdsvist rent produkt.

Nervesystemet, dets smerteopfattelse og smertestillende medicin

For opnå forståelse for smertestillende medicin og dets indvirkning på kroppen er det centralt at forstå, hvordan smerte registreres og formidles i kroppen. For at skabe et overblik præsenteres nervesystemet, og det forklares, hvordan signaler sendes rundt i kroppen. Nervesystemet vil blive uddybet specifikt i forhold til smerte og smertestillende medicin.

Nervesystemets inddeling

Menneskekroppen består af milliarder af specialiserede celler, som alle arbejder sammen. Til at styre og koordinere de forskellige funktioner har mennesker, ligesom de fleste andre flercellede organismer, et nervesystem. Nervesystemet modtager informationer om vigtige forhold i hhv. omgivelserne og kroppen fra bl.a. sanseorganer, som ører og øjne, og specialiserede nerveceller i huden eller kroppens indre overflader. På baggrund heraf træffer nervesystemet nogle valg som effektueres via kroppens muskler eller kirtler. Nervesystemet inddeles i centralnervesystemet (CNS), som omfatter hjernen og rygmærven, samt et perifert nervesystem (PNS), som udgøres af alt nervevæv som ligger uden for CNS.³⁷

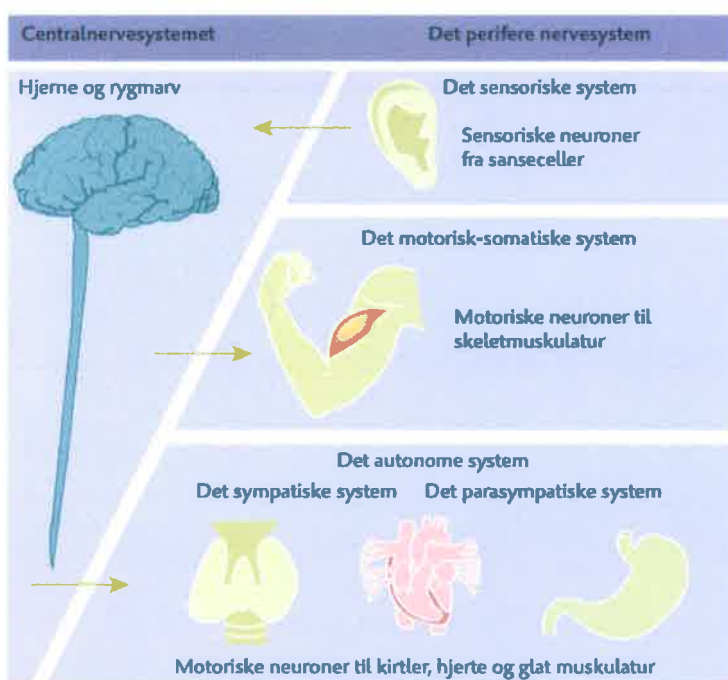
Nervesystemet består af nerveceller, *neuroner*, som er specialiserede til at modtage og sende strømstød, såkaldte impulser. Neuroner transmitterer således informationer vha. nerveimpulser. PNS sender via de *sensoriske (afferente)* neuroner informationer fra sanseorganerne til CNS, hvor informationerne behandles. Disse neuroners cellekrop befinder sig i ganglier lige uden for CNS. Neuroner, der sender impulser den modsatte vej fra hjernen til muskler og andre organer, kaldes *motoriske (efferente)* neuroner. Disse neuroners cellekrop er beliggende i selve CNS.³⁸

Funktionelt deles de motoriske neuroner op i de, der er en del af det somatiske nervesystem, og

³⁷ Bidstrup, 2011: s. 68

³⁸ Nielsen, 2013: s. 309-311

de, der er en del af det autonome nervesystem. Det somatiske nervesystem, også kaldet det viljestyrende system, styrer kroppens muskler samt anvendes, når man skal lære, huske eller løse opgaver. Det autonome nervesystem, også kaldet det selvstyrende system, styrer kirtler, glat muskulatur og hjertet. Aktiviteten i denne del af nervesystemet kommer normalt ikke til vores bevidsthed, og derfor er ikke muligt for os at styre dets funktion. Det autonome nervesystem opdeles i det *sympatiske* og det *parasymatiske* system. De to nervesystemer har modsatrettet virkning, idet det sympatiske nervesystem er aktivt i forbindelse med stress, angst og vrede, mens det parasymatiske nervesystem bruges i forbindelse med hvile, søvn og fordøjelse.³⁹



Figur 3: Inddelingen af nervesystem.

Neuroner

I nervesystemet findes to forskellige typer celler; nerveceller (neuroner) og støtteceller (glia-celler). Neuronerne står for styringen af informationer, mens glia-celler har mere sekundære funktioner som regulering af koncentrationen af nærings- og affaldsstoffer, ernæring og beskyttelse af neuronerne m.fl.⁴⁰

Neuroners opbygning kan være meget forskellige, men de har alle en typisk opbygning. De består af en cellekrop, soma, hvori cellekernen og andre organeller findes. Fra cellekroppen går udløbere

³⁹ Bidstrup, 2011: s. 69

⁴⁰ Bidstrup, 2011: s. 70

kaldet dendritter og aksoner. Der forekommer typisk mange dendritter på et neuron. Disse er udstyret med receptorer og modtager signaler fra andre neuroner. Her omdannes de kemiske signaler fra nabocellerne til elektriske signaler. Et neuron har kun ét akson. Aksonet leder nerveimpulser videre til en eller flere modtagerceller, idet aksonet ofte forgrener sig. Neuronet og dets udløbere omgives af gliaceller. Aksonernes gliaceller kaldes i CNS oligodendrocytter og i PNS for Swannske celler.⁴¹ I både CNS og PNS danner gliacellerne ofte en række *myelinsker* omkring aksonet, og de vil fungere som elektrisk isolation. En myelinskede dannes ved, at cellemembranen vikles om aksonet flere gange. Mellem hver myelinskede ses et mellemrum, *randviærsk indsnøring*, hvor aksonmembranen er nøgen. Myelinskerne øger ledningshastigheden i aksonet. Aksoner der ikke er myeliniserede, ligger i stedet presset ind i yderkanten af myelinskeren hos et akson med myelinsker. Dette bevirker ringere elektrisk isolering, således at nerveimpulsen spredes langsommere.⁴²

Hver forgrening af aksonet ender i en præsynaptisk endekop. Her omdannes det elektriske aktionspotentialer til et kemisk signal, der af modtagercellen igen omsættes til et elektrisk signal.

Nerveimpulser eller aktionspotentialer opstår i aksonets udspring fra nervecellens krop. I hviletilstand er nervecellernes indre negativt i forhold til ydersiden. Hvilemembranpotentialer er da ca. -70 mV.⁴³ Membranpotentialer er en elektrisk spændingsforskel mellem inder- og yderside af membranen. Spændingsforskellen opstår pga. uens fordeling af ioner. Koncentrationen af Na^+ er ca. 10 gange større på ydersiden end indersiden, mens K^+ er fordelt således, at koncentrationen er 20 gange højere på inder- end ydersiden. Den skæve fordeling skyldes Na^+/K^+ -pumpen i cellemembranen og er afgørende for nervecellers evne til at lave impulser. At en nerveimpuls udløses skyldes, at elektrisk aktivitet i nervecellens cellekrop har gjort spændingsforskellen over membranen mindre end i hvile.⁴⁴ Således når aksonet en tærskelværdi, hvormed Na^+ -kanalen vil åbnes. Hvilepotentialer ændres, og der sker en depolarisering. Flere Na^+ -kanaler vil åbnes, og der opstår et aktionspotentialer på ca. +40 mV. Den ændrede fordeling af plus og minus bevirker, at K^+ -kanalerne åbnes, og der sker en repolarisering, idet K^+ vil strømme ud af nervecellen.⁴⁵

Membranpotentialer vender da tilbage til hvilesituationen. Den efterfølgende periode kaldes

⁴¹ Nielsen, 1998: s. 9

⁴² Nielsen, 2013: s. 313

⁴³ Ibid. s. 315

⁴⁴ Nielsen, 1998: s. 7-8

⁴⁵ Ibid: s. 8

refraktærfasen, hvor der ikke kan ske en depolarisering. Det sikrer, at impulsen ikke bevæger sig baglæns, men derimod spredes væk fra området via aksonet.⁴⁶

Impulsen når til aksonets yderste forgrening, hvor der dannes kontakt med den næste nervecelle. Dette sted kaldes synapsen. Opsvulmningen på axonets yderste forgrening udgør den præsynaptiske del, mens modtagercellens andel kaldes den postsynaptiske del. Idet det elektriske signal i form af nerveimpulsen når den præsynaptiske del, vil spændingsændringen medføre, at Ca^{+} strømmer ind i membranen og knytter sig til vesikler, som indeholder transmitterstoffer. Ca^{+} bevirker, at vesiklerne bevæger sig mod den synaptiske kløft, som adskiller den præ- og postsynaptiske del. Vesiklerne vil smelte sammen med cellemembranen og frigive transmitterstofferne i kløften. Denne proces kaldes exocytose.⁴⁷ De kemiske stoffer videregiver et signal fra celle til celle. Transmitterstofferne diffunderer til modtagercellens membran, hvor de bindes til receptorer, og direkte eller indirekte fører det til at bestemte ionkanaler åbnes. Dette kan være starten på et nyt elektrisk signal eller et signal til fx en muskel- eller kirtelcelle. Neurotransmitterne vil efterfølgende blive fjernet enten ved at blive nedbrudt af enzymer i synapsekløften eller ved at blive pumpet tilbage i den præsynaptiske neuron, hvor de pakkes i vesikler.⁴⁸

Smerter

Smerter er af International Association for the Study of Pain defineret som en ubehagelig sensoriske og emotionel oplevelse forbundet med aktuel eller potentiel vævsskade. Smerter er en måde, vi gøres opmærksomme på, at kroppen er udsat for en potentiel indre eller ydre skade. Generelt skelnes mellem to typer af smerter: nociceptive og neurogene/neuropatiske smerter.⁴⁹ Nociceptive smerter opstår ved aktivering af nociceptorerne fx ved vævsødelæggelse, mens neuropatiske smerter omfatter følger efter læsioner i CNS samt PNS fx en diskusprolaps. Smerte formidles i specielle nervebaner i nervesystemet. De neuroner, der sender besked til CNS om potentielt vævsskadelige stimuli, kaldes nociceptorer. Her skelnes mellem specifikke smerteneuroner og *Wide Dynamic Range* neuroner (WDR), hvoraf de specifikke smerteneuroner kun sender smertesignaler, mens WDR-neuroner både sender smerte og sensoriske signaler. De

⁴⁶ Nielsen, 2013: s. 314-315

⁴⁷ Ibid. s. 319

⁴⁸ Ibid. s. 318-319

⁴⁹ Nielsen, 1998: s. 28-29

specifikke smerteneuroner er C-fibre, dvs. tynde, umyeliniserede afferente neuroner, mens WDR-neuroner er A-delta fibre, dvs. tynde, myeliniserede afferente neuroner.⁵⁰ A-delta fibre leder smertesignalerne hurtigt (ledningshastighed 20 m/s), hvorimod C fibre leder smertesignalerne væsentligt langsommere (ledningshastighed 1-2 m/s).⁵¹ Derved vil A-delta fibre først få informeret hjernen om smerten, hvilket udmøntes i en kortvarig, skarp og intens smerteopfattelse, som et udtryk for overfladesmerten. C fibre når senere til hjernen med besked om den dybere smerte. Herved opstår en diffus og dunkende smerte.⁵²

Når vævet i et område skades som følge af fx slag eller forbrændinger frigives algogene stoffer, kaldet smertemediatorer. En række algogene stoffer er bl.a. bradykinin, histamin og serotonin. De algogene stoffer vil binde sig til specielle receptorer på nociceptorerne, hvorved aktionspotentialer dannes, og smerteimpulsen sendes afsted. Den nociceptor, der sender smerteimpulsen fra periferien til rygmarven, kaldes 1. nociceptive neuron, mens den nociceptor, der sender smerteimpulsen fra rygmarven til hjernestammen og thalamus, kaldes 2. nociceptive neuron.⁵³ Her lokaliseres smerten. Fra thalamus ledes impulsen til det limbiske system, hvor smerten bliver sat i relation til følelser, som fx angst, hvilket kan starte det sympatiske nervesystem og bl.a. medføre hjertebanken.⁵⁴ Af den grund er smerteoplevelsen meget individuel. Fra det limbiske system løber smerteimpulsen til cortex, hvor vi bliver bevidst om smerten og i stand til at reagere – det kaldes en refleks.

Smerte er et kompleks fænomen, som ikke kun er fysisk betinget men i lige så høj grad psykisk. På baggrund af tidligere smertefulde episoder kan udvikles en angst, som bevirker, at indtrykket af smerten forstærkes, hvis den smertefulde situation opleves igen. Smerteopfattelsen afhænger desuden af bl.a. kultur, social baggrund, vilje og erfaring.⁵⁵

Ligesom der i kroppen forekommer systemer, hvorved smerter formidles, findes også smertelindrende systemer. Til smertemodulation benyttes transmitterstoffer som serotonin (5

⁵⁰ Nielsen, 2013: s. 348-349

⁵¹ Nielsen, 1998: s. 32

⁵² Nielsen, 2013: s. 348-349

⁵³ Nielsen, 1998: s. 31-33

⁵⁴ Nielsen, 2013: s. 349

⁵⁵ Nielsen, 1998: s. 28

HT), GABA og endogene opioider, som omfatter forskellige endorfiner.⁵⁶ De endogene opioider binder sig til opioidreceptorer, og smertesansningen nedsættes, da aktiviteten i de smerteførende nerver hæmmes. Der findes tre typer af opioidreceptorer; μ -, κ - og δ -receptorer. En aktivering af μ - og δ -receptorer resulterer i en øget indstrømning af K^+ , og nervecellen bliver mere negativ. Denne hyperpolarisering bevirker, at neurotransmissionen hæmmes, da der nu skal større elektrisk aktivitet til for at kunne videreføre en impuls. Desuden ses andre effekter såsom hæmning af den presynaptiske frigivelse af transmitterstoffer, idet strømmen af Ca^+ nedsættes. Opioidreceptorerne findes i stort antal i de centrale dele af hjernen, det limbiske system, hypothalamus, hjernestammen og rygmargens baghorn.⁵⁷

Det er værd at bemærke, at transmitterstoffer som fx serotonin både transmitterer smerte og smertelindring alt efter, hvilke receptorer det bindes til. Serotonin virker hæmmende ved binding til 5-HT₃ receptorer, hvilket er lig med en smertedæmpning.⁵⁸

Smertestillende medicin

Da der i denne opgave fokuseres på smerter og smertestillende stoffer, vil jeg i det følgende specifikt se nærmere på smertemedicins virkemåde.

Overordnet set er der fire måder, hvorpå man med lægemidler kan påvirke smertere REGISTRERINGSSYSTEMET i organismen:

1. Ved hæmning af det smertefremkaldende system med stoffer, der bindes til receptorerne i det perifere nervesystem.
2. Ved stimulation af det smertehæmmende system med stoffer, der bindes til opioidreceptorerne i centralnervesystemet.
3. Ved benyttelse af stoffer, der forhindrer, at smerteimpulserne når hjernen (dvs. lokalbedøvelsesmidler).
4. Ved ændring af opfattelsen af smertens karakter med stoffer, der påvirker det limbiske system (dvs. psykofarmaka).⁵⁹

Smertestillende lægemidler, *analgetika*, svækker eller ophæver smerter. På baggrund af de ovennævnte fire virkningsprincipper er det muligt at inddele analgetika i stærkt virkende

⁵⁶ Nielsen, 1998: s. 36

⁵⁷ Ibid. s. 42-43

⁵⁸ Ibid. s. 39-40

⁵⁹ Jensen, 2008: s. 68

analgetika, svagt virkende analgetika, lokalanalgetika, samt sekundære analgetika, hvor sidstnævnte har en anden primær indikation end smertelindring. Her er fx tale om antidepressiva og antiepileptika. Disse vil ikke blive yderligere uddybet.

Stærkt virkende analgetika

Stærkt virkende analgetika betegnes opioider, da disse analgetika udøver deres effekt på cellernes opioidreceptorer.⁶⁰ Opioiderne virker på samme måde som de endogene opioider, hvorved frigivelsen af smertemediatorer hæmmes, mens frigivelsen af dopamin stimuleres. Herved opleves ikke en følelse af smerte men derimod velvære.⁶¹

Opioider er receptpligt medicin, hvilket bl.a. skyldes, at de kan medføre en lang række bivirkningen hos patienten. Bl.a. ses hyppigt kvalme, opkastninger, forstoppelse og dødsighed. Åndedrætscenteret kan blive hæmmet, og endvidere er der selv ved kortvarig brug stor risiko for udvikling af afhængig.⁶² Længerevarende indtagelse af disse såkaldte exogene opioider kan medføre nedsat produktion af de endogene opioider.⁶³ Derfor benyttes denne type smertestillende medicin kun ved kraftige akutte og kroniske smerter, der ikke kan lindres på anden vis.

Morfin er et af de mest potente og mest kendte smertestillende lægemidler i denne gruppe.

Svagt virkende analgetika

Svagt virkende analgetika anvendes mod moderate smerter som hovedpine, tandpine, samt muskel- og ledsmerter. Mange af stofferne har ud over den smertestillende virkning også feberdæmpende og antiinflammatoriske egenskaber. Størstedelen af disse lægemidler kan fås i håndkøb. Af svagt virkende analgetika kan nævnes acetylsalicylsyre og paracetamol.⁶⁴

Paracetamols virkning

Virkningsmekanismen bag paracetamols smertestillende effekt er ikke kendt i detaljer, men siges at være lig acetylsalicylsyres.⁶⁵ De er begge prostaglandininhibitorer. De hæmmer dannelsen af prostaglandin, da enzymet cyclo-oxygenase bliver gjort inaktivt. Prostaglandin fungerer normalt ved at gøre smertereceptorerne mere følsomme overfor det smertefremkaldende stof bradykinin.

⁶⁰ "Smertestillende lægemidler" in *Den store danske*

⁶¹ Nielsen, 1998: s. 37

⁶² "Smertestillende lægemidler" in *Den store danske*

⁶³ Nielsen, 1998: s. 43

⁶⁴ Jensen, 2008: s. 78-79

⁶⁵ Ibid. s. 84-85

Når dannelse af prostaglandiner hæmmes, bliver smertereceptorerne mindre følsomme over for bradykinin, og smerteimpulserne svækkes. Den nedsatte mængde prostaglandin i hjernen, bevirker tillige, at kroppens temperatur nedsættes. Ydermere påvirker paracetamol nerveceller i rygmarven, hvilket medfører nedsat smertesignaltransduktion til hjernen.⁶⁶

I modsætning til acetylsalicylsyre har paracetamol igen skadevirkning på maveslimhinden og påvirker ikke blodets evne til at koagulere.⁶⁷

Normalt konjugeres størstedelen af paracetamol i leveren til glukuronsyre og sulfat. Kun en mindre del vil omdannes til en toksisk metabolit, som afgiftes ved at konjugeres til glutathion. Ved overdosis vil en større del omdannes til den toksiske metabolit, og når glutathion-depoterne er opbrugt, bindes den toksiske metabolit til makromolekyler i levercellerne og skader disse. Derpå opstår en leverskade.⁶⁸

Lokalanalgetika

Lokalanalgetika kaldes også lokalbedøvelsesmidler. Disse blokerer reversibelt nervernes evne til at transmittere impulser på det sted midlet anbringes. Nervecellemembranen stabiliseres og indstrømningen af natriumioner hindres, så en depolarisering ikke kan finde sted, og der udsendes ikke en impuls.

Lokalanalgetika anvendes til overfladeanalgesi og til lokal injektion. Alle lokalanalgetika er salte af svage baser. Lokalbedøvelsesmidler kan være tilsat et stof, som bevirker at blodkarrene trækker sig sammen, hvorved lokalbedøvelsesmidlet ikke kommer ud i blodbanen og giver en systematisk effekt (fx hjertestop).⁶⁹

Danmark på piller

En del danskere tager smertestillende piller hver dag. Smertemedicin er for de fleste danskere altid inden for rækkevide, da de er forholdsvis frit tilgængelige på bl.a. apoteker og i supermarkeder.

En ”nyere” international undersøgelse har vist, at forbruget af medicin mod smerte og psykiske problemer er steget drastisk blandt 11-15 årige siden 1980’erne. Af artiklen *Børn og unge bruger*

⁶⁶ Foredrag holdt af projektleder, læge, ph.d.-studerende Rikke Lindgaard Hedeland

⁶⁷ Jensen, 2008: s. 84

⁶⁸ Simonsen, 1999: s. 155

⁶⁹ Mogensen, 2013: *Lokalanalgetika*

mere medicin skrevet af Ebba Holme Hansen i 2003 fremgår det, at forbruget af smertestillende medicin i aldersgruppen tidligere har været utilstrækkeligt belyst, men at den internationale undersøgelse Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC), som koordineres af Verdens Sundhedsorganisationen WHO, desværre viser, at forbruget er højt og fortsat stigende. Dette vækker bekymring, da der kan være bivirkninger forbundet med det høje forbrug. Konkret er 15 åriges forbrug af medicin i DK mod hovedpine og mavepine på 10 år steget med 50 % blandt piger og 100 % blandt drenge. Tendensen er internationalt den samme. Man frygter, at det høje forbrug i ungdommen vil fortsætte i voksenlivet. Blandt de adspurgte ses et stigende forbrug af smertemedicin, men symptomerne på smerte er ikke steget tilsvarende, hvilket tyder på, at forklaringen skal findes i andre forhold, som endnu ikke er belyst.⁷⁰ Kvalitative interviews af 20 unge kvinder i alderen 16-20 år afslører interessant nok, at smertestillende medicin fejlagtigt bruges som stressdæmpende medicin, og at det måske netop er denne brug, der kan være med til at forklare den så markante samlede stigning i forbruget.⁷¹ En undersøgelse foretaget blandt 25-44 årige afslører i god tråd med ovenstående, at stress – som ikke er forbundet med smerter – kan udløse et øget forbrug af smertestillende håndkøbsmedicin.⁷² Spørgsmålet er om det samme gælder for de 11-15 årige?

De hyppigste årsager til brug af smertestillende medicin blandt unge i det daglige er hovedpine, mavepine, menstruationssmerter og overraskende nok stress.⁷³ Hovedpine er blot et symptom, og der kan være mange forskellige årsager til hovedpine, herunder dårligt arbejdsmiljø (dårlige arbejdsstillinger, mangelfuld udluftning og støjproblemer) og mangel på motion. Mavesmerter kan ligeledes skyldes et dårligt fysisk eller psykisk arbejdsmiljø/stress. Det kan undre, at symptomrettet behandling er blevet så udbredt blandt unge, og at samfundet ikke for længst har grebet ind og erkendt behovet for at udrede de underliggende årsager til smerter. Vi har i høj grad brug for fagfolk, der kan stille en diagnose hos de unge og få igangsat en afhjælpende og forebyggende behandling. Kan antallet af unge med hovedpine mindskes, hvis deres arbejdsstillinger bedres, der udluftes regelmæssigt mellem undervisningstimerne, og de får mere idræt på skemaet? Kan mavesmerter afhjælpes ved, at der sættes større fokus på det sociale miljø

⁷⁰ Hansen, 2003: *Børn og unge tager mere medicin*

⁷¹ Hansen, 2007: *Unge kvinder bruger smertestillende lægemidler for at klare skolen*

⁷² Koushede, 2010: *Stress kan fordoble risikoen for at bruge smertestillende medicin*

⁷³ Hansen, 2007 og Hansen, 2003.

og bekæmpelse af mobning? Hvordan er det kommet dertil, at unge fejlagtigt tror, at deres stress i dagligdagen kan løses, hvis de spiser smertestillende piller? Hvis vi skal have reduceret forbruget af smertestillende medicin, er det en større samfundsopgave. Der skal konkret sættes mere på forebyggende arbejde, herunder konkrete informationer i skolen og til forældrene omkring smertestillende pillers virkning og ikke mindst mulige bivirkninger. Det skal tydeligt fremgå, at de IKKE kan bruges til behandling af stress, men skal reserveres til de smerter, der ikke kan løses på anden vis. I skolerne, gymnasierne m.m. skal der måske igen introduceres skolelæger eller sygeplejersker, der sammen med lærere, skolepsykologer og måske fysioterapeuter skal være med til at løse de problemer, der hos den enkelte elev fører til hovedpine, mavepine og stress. Der skal overordnet sættes mere på forebyggende arbejde og konkret problemløsning frem for blot symptomrettet behandling i form af smertestillende medicin.

Paracetamol anvendes desværre også i forbindelse med selvmordsforsøg, og antallet af selvmordsforsøg som følge af en overdosis af piller som Panodil er stigende. Årligt indlægges ca. 750 børn/unge (8-18 år) efter et selvmordsforsøg med Panodil, og derudover forekommer et ukendt antal ikke-registrerede selvmordsforsøg.⁷⁴ På verdensplan er svage smertestillende lægemidler den hyppigst anvendte metode til selvmordsforsøg blandt unge. D. 30.9.2013 blev de store pakninger af svage smertestillende lægemidler gjort receptpligtige i Danmark, dels for at reducere antallet af forgiftningstilfælde og dødsfald, og dels for generelt at reducere den uhemmede brug af smertestillende medicin. Den danske lovændring skete delvist på baggrund af en undersøgelse foretaget af lederen for Center for Suicide Research på Oxford Universitet, Keith Hawton. Undersøgelsen afslørede, at dødsfald pga. en overdosis af paracetamol blev reduceret med 43 % i England og Wales, efter at pakningsbegrænsninger på håndkøb blev indført i 1998.⁷⁵ Endvidere viste undersøgelsen, at der var færre levertransplantationer som følge af forgiftninger. Den danske lovændring medførte, at pakninger der fx indeholder mere end 10 g paracetamol, er blevet receptpligtige. For tabletter med 500 mg paracetamol er en pakning på over 20 tabletter receptpligtig. Problemet med paracetamol er blot, at den toksiske metabolit kan ophobes i leveren efter indtagelse af en dosis, der kun i beskedent omfang er større end den anbefalede daglige

⁷⁴ Foredrag holdt af projektleder, læge, ph.d.-studerende Rikke Lindgaard Hedeland

⁷⁵ Rasmussen, 2013: *Engelsk lovgivning har næsten halveret Panodil-selv mord*

maksimumsdosis (3 g/dg).⁷⁶ Indtagelse af mere end 6 gram på én gang er potentielt levertoksisk, dvs. selv en håndkøbspakke indeholder nok tabletter til at man kan opnå en livsfarlig overdosis.⁷⁷ Det er forskelligt fra person til person, hvor meget paracetamol der skal til for at forårsage en leverskade, bl.a. pga. forskellig enzymaktivitet m.v.⁷⁸ Et selvmordsforsøg med paracetamol kan medføre en alvorlig leverskade, som først efter et stykke tid med kvalme, opkastninger, smerter og gulsot vil medføre døden.

For at forhindre at børn og unge tager en overdosis i enten affekt eller i ønsket om at dø, skal man i højere grad have piller væk fra badeværelseshylden derhjemme. Dybest set vil det være mest effektivt, hvis man gjorde al smertestillende medicin receptpligtig. På den måde vil der ikke stå store mængder smertestillende medicin til rådighed i de danske hjem, og desuden tvinges befolkningen til at konsultere en læge, når de har smerter. Det bliver så fagmandens opgave at vurdere, hvordan det aktuelle smerteproblem løses på bedst mulige vis og om muligt uden brug eller med begrænset brug af medicin.

Konklusion

Med udgangspunkt i de udførte synteser har jeg erfaret, at det er muligt at fremstille svagt virkende smertestillende medicin som paracetamol og phenacetin i et skolelaboratorium på relativt kort tid og ved benyttelse af relativt simple metoder. Trods det, at udbytteprocenten var lav i forhold til det forventede, kan det af de tre benyttede kemiske analysemetoder udledes, at det lykkedes at fremstille forholdsvis rene produkter.

Flere undersøgelser viser, at forbruget af smertestillende medicin er stigende i det danske samfund. Det er endnu ikke muligt at udlede om indførelsen af pakningsbegrænsninger på håndkøbsmedicin vil nedsætte det eksplosivt stigende forbrug blandt børn og unge. Skønt lægemidler med det aktive stof paracetamol kan medføre dannelse af levertoksiske metabolitter, bruges det i vid udstrækning til behandling af bl.a. skolerelateret hovedpine, stress m.m. Tiltag som at gøre al smertestillende medicin receptpligtigt, ville tvinge børn og unge såvel som voksne til at konsultere en fagmand, som kan vurdere behovet for medicin. Yderligere tiltag som

⁷⁶ Vyberg, 2010: s. 199

⁷⁷ Dalhoff, 2013: *Behandling af paracetamol forgiftning*

⁷⁸ Foredrag holdt af projektleder, læge, ph.d.-studerende Rikke Lindgaard Hedeland

undervisning i skolen om korrekt brug af lægemidler, risici og bivirkninger, samt forebyggelse mod bl.a. hovedpine ved øget fokus på motion, korrekte sidestillinger m.v. kunne være indiceret.

Antal tegn med mellemrum: 48.268

A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'Cecilie Nordberg', written in black ink on a white background.

Litteraturliste

Bøger

Andersen, Erik Strandgaard, Paul Jespersgaard og Ove Grønbæk Østergaard: *Databog fysik kemi*. 11. udgave. F&K Forlaget, 2009.

Bidstrup, Bodil Blem og Søren Mortensen: *Bioteknologi 5*. Nucleus Forlag ApS, 2011.

Christophersen, Carsten: *Kemi O Øvelser*. Kemisk Institut, Københavns Universitet, 2009-2010.

Jensen, K. A.: *Organisk Kemi*. Jul. Gjellerups Forlag, 1964.

Jensen, Hans Birger, Inger Spangsberg Jensen, Jørgen Mogensen og Bo Poulsen: *Lægemiddelkemi*. Systime, 2008.

Kristiansen, Kim Rongsted: *Aurum – kemi for gymnasiet 3*. L&R Uddannelse, 2008.

Munthe, Søren: *Kemi der virker*. KemiForlaget, 2011.

Nielsen, Oluf Falkenberg og Mette Juel Bojsen-Møller: *Anatomi og fysiologi*. Munksgaard, 2013.

Nielsen, Erik Svend, Jens Bøgeskov, Ole Djurhuus og Henrik Falkenberg: *Biologiske temaer #1*. Gyldendal Uddannelse, 1998.

Simonsen, Terje og Jarle Aarbakke: *Farmakologi Generel*. Gyldendal Uddannelse, 1999.

Vyberg, Mogens: *Patologi og farmakologi*. 3. udgave. Munksgaard Danmark, 2010.

Artikler

Hansen, Ebba Holme: "Børn og unge bruger mere medicin" in *Lægemiddelforskning 2003*, s. 6-7.

Hansen, Dana Lee, Ebba Holme Hansen og Bjørn E. Holstein: "Unge kvinder bruger smertestillende lægemidler for at klare skolen" in *Lægemiddelforskning 2007*, s. 38-39.

Karlsen, Erik: "Introduktion til NMR - en metode til strukturbestemmelse" in *Geologisk Nyt nr. 3 2003*, s. 28-30.

Koushede, Vibeke og Ebba Holme Hansen: "Stress kan fordoble risikoen for at bruge smertestillende medicin" in *Lægemiddelforskning 2010*, s. 37-39.

Rasmussen, Lars Igum: "Engelsk lovgivning har næsten halveret Panodil-selv mord" in *Ugeskrift for læger nr. 8 2013*.

Hjemmesider

Dalhoff, Kim, Jesper Andersen, Otto Clemmesen, Jesper Bach Hansen, Troels Havelund, Marianne Hørby Jørgensen, Peter Ott, Hans Christian Rolff og Lars Ebbe Schmidt: *Behandling af paracetamol forgiftning*. 04.01.13. Besøgt d. 17.12.2013.

[http://e-dok.rm.dk/e-dok/e_700336.nsf/\\$CXIV/ATTACH-RMAP-97YTAQ/\\$FILE/dsgh%20pcm%20guideline%202013.pdf](http://e-dok.rm.dk/e-dok/e_700336.nsf/$CXIV/ATTACH-RMAP-97YTAQ/$FILE/dsgh%20pcm%20guideline%202013.pdf)

"Fenacetin" in *Den store danske*. Gyldenhals åbne encyklopædi, 2009. Besøgt d. 12.12.2013.

http://www.denstoredanske.dk/Krop,_psyke_og_sundhed/Sundhedsvidenskab/Farmakologi/fenacetin

Mogensen, Torben S.: *Lokalanalgetika*. Pro.medicin.dk, 22.11.2013. Besøgt d. 15.12.2013.

<http://www.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/225000>

"Smertestillende lægemidler" in *Den store danske*. Gyldenhals åbne encyklopædi, 2009. Besøgt d. 12.12.2013.

http://www.denstoredanske.dk/Krop,_psyke_og_sundhed/Sundhedsvidenskab/Farmakologi/smertestillende_l%C3%A6gemidler

Billeder

Forsidebillede: <http://samvirke.dk/sundhed/artikler/piller-hverdagens-lille-hjaelper.html>

Figur 1-2: Taget af Cecilie Nordberg på Kemisk Institut på Københavns Universitet

Figur 3: http://www.bioteknologibogen.dk/includes/uploaded_files/1324391260ypny.pdf

Bilag 1 – Forsøgsvejledning

A. (Paracetamol).

4-Aminophenol (50 mmol) afvejes og anbringes i en 50 ml konisk kolbe forsynet med omrøremagnet og termometer. anbragt på en omrører med varme. Der tilsættes vand (15 ml) og eddikesyreanhydrid (60 mmol). Omrøring startes og der varmes til 50 °C. Der omrøres i 30 min. Efter 5 min køles på isbad til tp. < 10 °C. Udfældet stof isoleres ved sugefiltrering og vaskes på filteret med ca. 10 ml isvand.

Råproduktet opslæmmes i ca. 40 ml vand i en 100 ml konisk kolbe på magnetomrører og opvarmes til kogning. Den kogende opløsning filtreres (NOTE 1) og henstilles til frivillig afkøling (NOTE 2, 3). Til slut køles til 0 °C og udfældet stof isoleres ved sugefiltrering. Produktet overføres til en 50 ml rundkolbe (NOTE 4). Kolben anbringes på rotationsfordamper og produktet tørres ved membranpumpestryk (ca. 1 kPa) og 60 °C til konstant vægt (NOTE 5). Udbytte 80%. smp. 168-169 °C.

For yderligere dokumentation kan optages ¹H NMR spektrum (NOTE 6)

B. (4-Ethoxyphenyl)acetamid (Phenacetin).

I en 25 ml konisk kolbe med magnetomrøring opløses (4-hydroxyphenyl)acetamid (20 mmol) i 2 M NaOH (10 ml). Der tilsættes diethylsulfat (20 mmol)(NOTE 7). Kolben anbringes på en magnetomrører med varme, opvarmes til ca 70 °C og omrøres i ½ time. Derefter køles til 0 °C. Bundfaldet isoleres ved sugefiltrering og vaskes med 10 ml isvand. Råproduktet omkrystalliseres ved opløsning i kogende abs. ethanol (ca 40 ml). filtrering af den kogende opløsning og køling til 0 °C (NOTE 1, 2, 3). Udbytte af (4-ethoxyphenyl)acetamid 80%. Smp. 136-137 °C.

For yderligere dokumentation kan optages ¹H NMR spektrum (NOTE 6).

Noter:

1. Filtrering kan udelades, hvis opløsningen er homogen (klar)
2. Når udkrystallisationen er begyndt, men ikke før, kan afkølingen fremskyndes ved iskøling.
3. Hvis udkrystallisation ikke starter, så ryst lidt støv fra filtreringen af råproduktet ned i opløsningen (podning).
4. Afvej og noter taravægt og bruttovægt.
5. Efter 20 min aftages kolben (forsigtig trykudligning for at holde vatproppen på plads) og vejes. Tørring genoptages og der vejes igen med 10 min intervaller indtil der ikke længere ses vægttab.
6. Anbring 5-10 mg stofprøve (ca. et tændstikhovede) i et NMR-rør og opløs i ½ ml CDCl₃.
7. Alt apparatur, der har været i kontakt med diethylsulfat skal renses i et bad med fortyndet ammoniakvand

Bilag 2 – Beregninger for paracetamol

$$M(4 - \text{aminophenol}) = 109.126 \text{ g/mol}$$

$$n(4 - \text{aminophenol}) = 50 \text{ mmol} = 0,05 \text{ mol}$$

$$m(4 - \text{aminophenol}) = M * n = 109,126 * 0,05 = 5,4563 \text{ g}$$

Reelt afvejet: 5,4468 g

$$n(\text{eddikesyreanhydrid}) = 60 \text{ mmol} = 0,06 \text{ mol}$$

$$M(\text{eddikesyreanhydrid}) = 102,09 \text{ g/mol}$$

$$m(\text{eddikesyreanhydrid}) = M * n = 102,09 * 0,06 = 6,1254 \text{ g}$$

$$\text{densitet}(\text{eddikesyreanhydrid}) = 1,08 \text{ g/mL}$$

$$V(\text{eddikesyreanhydrid}) = \frac{m}{\rho} = \frac{6,1254}{1,08} = 5,67 \text{ mL}$$

Reelt afmålt: 5,70 mL

Rundkolbe: 63,02 g

Rundkolbe med stof: 69,11 g

Rundkolbe med stof efter fordampning: 68,14 g

Reelt udbytte: 68,14 – 63,02 = 5,12 g

Bilag 3 – Udbytteprocent for paracetamol

Teoretisk udbytte:

$$M(N - (4 - \text{hydroxyphenyl})\text{acetamid}) = 151,162 \text{ g/mol}$$

$$n(N - (4 - \text{hydroxyphenyl})\text{acetamid}) = 50 \text{ mmol} = 0,05 \text{ mol}$$

$$m(N - (4 - \text{hydroxyphenyl})\text{acetamid}) = M * n = 151,162 * 0,05 = 7,56 \text{ g}$$

$$\text{Udbytteprocent: } \frac{\text{reelt udbytte}}{\text{teoretisk udbytte}} * 100 = \frac{5,12}{7,56} * 100 = 67 \%$$

Bilag 4 – Beregninger for phenacetin

$$M(N - (4 - \text{hydroxyphenyl})\text{acetamid}) = 151,162 \text{ g/mol}$$

$$n(N - (4 - \text{hydroxyphenyl})\text{acetamid}) = 20 \text{ mmol} = 0,02 \text{ mol}$$

$$m(N - (4 - \text{hydroxyphenyl})\text{acetamid}) = M * n = 151,162 * 0,02 = 3,02 \text{ g}$$

Reelt afvejet: 3,0215 g

$$n(\text{diethylsulfat}) = 20 \text{ mmol} = 0,02 \text{ mol}$$

$$M(\text{diethylsulfat}) = 154,19 \text{ g/mol}$$

$$m(\text{diethylsulfat}) = M * n = 154,19 * 0,02 = 3,084 \text{ g}$$

$$\text{densitet}(\text{diethylsulfat}) = 1,33 \text{ g/mL}$$

$$V(\text{diethylsulfat}) = \frac{m}{\rho} = \frac{3,02}{1,33} = 2,32 \text{ mL}$$

Reelt afmålt: 2,3 mL

Rundkolbe: 58,39 g

Rundkolbe med stof: 60,35 g

Rundkolbe med stof efter fordampning: 60,23 g

Reelt udbytte: $60,23 - 58,39 = 1,84 \text{ g}$

Bilag 5 – Udbytteprocent for phenacetin

Teoretisk udbytte:

$$M((4 - \text{ethoxyphenyl})\text{ethanamid}) = 179,24 \text{ g/mol}$$

$$n((4 - \text{ethoxyphenyl})\text{ethanamid}) = 20 \text{ mmol} = 0,02 \text{ mol}$$

$$m((4 - \text{ethoxyphenyl})\text{ethanamid}) = M * n = 179,24 * 0,02 = 3,58 \text{ g}$$

$$\text{Udbytteprocent: } \frac{\text{reelt udbytte}}{\text{teoretisk udbytte}} * 100 = \frac{1,84}{3,58} * 100 = 51 \%$$

Bilag 6 – TLC

A = 4-aminophenol = 2,0 cm

B = paracetamol = 1,5 cm

C = phenacetin = 2,4 cm

Afstand fra påsætningssted til solventfront = 4,85 cm

$$R_f(A) = \frac{2,0}{4,85} = 0,41$$

$$R_f(B) = \frac{1,5}{4,85} = 0,31$$

$$R_f(C) = \frac{2,4}{4,85} = 0,49$$

Bilag 7 – Tabelværdi

Notes

J. Org. Chem., Vol. 62, No. 21, 1997 7513

Table 1. ¹H NMR Data

	proton	mult	CDCl ₃	(CD ₃) ₂ CO	(CD ₃) ₂ SO	C ₆ D ₆	CD ₃ CN	CD ₃ OD	D ₂ O
solvent residual peak									
H ₂ O		s	3.36	2.05	2.50	7.16	1.94	3.31	4.79
acetic acid	CH ₃	s	1.96	2.84 ^a	3.33 ^a	0.40	2.13	4.87	
acetone	CH ₃	s	2.10	1.96	1.91	1.55	1.96	1.99	2.08
acetonitrile	CH ₃	s	2.17	2.09	2.09	1.55	2.08	2.15	2.22
benzene	CH	s	2.10	2.05	2.07	1.55	1.96	2.03	2.06
<i>tert</i> -butyl alcohol	CH ₃	s	7.36	7.36	7.37	7.15	7.37	7.33	
	OH ^c	s	1.28	1.18	1.11	1.05	1.16	1.40	1.24
	OH ^c	s			4.19	1.55	2.18		
<i>tert</i> -butyl methyl ether	CCH ₃	s	1.19	1.13	1.11	1.07	1.14	1.15	1.21
	OCH ₃	s	3.22	3.13	3.08	3.04	3.13	3.20	3.22
BHT ^b	ArH	s	6.98	6.96	6.87	7.05	6.97	6.92	
	OH ^c	s	5.01		6.65	4.79	5.20		
	ArCH ₃	s	2.27	2.22	2.18	2.24	2.22	2.21	
	ArC(CH ₃) ₂	s	1.43	1.41	1.36	1.38	1.39	1.40	
chloroform	CH	s	7.26	8.02	8.32	6.15	7.58	7.90	
cyclohexane	CH ₂	s	1.43	1.43	1.40	1.40	1.44	1.45	
1,2-dichloroethane	CH ₂	s	3.73	3.87	3.90	2.90	3.81	3.78	
dichloromethane	CH ₂	s	5.30	5.63	5.76	4.27	5.44	5.49	
diethyl ether	CH ₃	t, 7	1.21	1.11	1.09	1.11	1.12	1.18	1.17
	CH ₂	q, 7	3.48	3.41	3.38	3.26	3.42	3.49	3.56
diglyme	CH ₂	m	3.65	3.56	3.51	3.46	3.53	3.61	3.67
	CH ₂	m	3.57	3.47	3.38	3.34	3.45	3.48	3.61
	OCH ₃	s	3.39	3.28	3.24	3.11	3.29	3.35	3.37
1,2-dimethoxyethane	CH ₂	s	3.40	3.28	3.24	3.12	3.28	3.35	3.37
	CH ₂	s	3.55	3.46	3.43	3.33	3.45	3.52	3.60
dimethylacetamide	CH ₃ CO	s	2.09	1.97	1.96	1.60	1.97	2.07	2.08
	NCH ₃	s	3.02	3.00	2.94	2.57	2.96	3.31	3.06
	NCH ₃	s	2.94	2.83	2.78	2.05	2.83	2.92	2.90
dimethylformamide	CH	s	8.02	7.96	7.95	7.63	7.92	7.97	7.92
	CH ₃	s	2.96	2.94	2.89	2.36	2.89	2.99	3.01
	CH ₃	s	2.88	2.78	2.73	1.86	2.77	2.86	2.85
dimethyl sulfoxide	CH ₃	s	2.62	2.52	2.54	1.68	2.50	2.65	2.71
dioxane	CH ₂	s	3.71	3.59	3.57	3.35	3.60	3.66	3.75
ethanol	CH ₃	t, 7	1.25	1.12	1.06	0.96	1.12	1.19	1.17
	CH ₂	q, 7 ^d	3.72	3.57	3.44	3.34	3.54	3.60	3.65
	OH	s ^d	1.32	3.39	4.63		2.47		
ethyl acetate	CH ₃ CO	s	2.05	1.97	1.99	1.65	1.97	2.01	2.07
	CH ₂ CH ₃	q, 7	4.12	4.05	4.03	3.89	4.06	4.09	4.14
	CH ₂ CH ₃	t, 7	1.26	1.20	1.17	0.92	1.20	1.24	1.24
ethyl methyl ketone	CH ₃ CO	s	2.14	2.07	2.07	1.58	2.06	2.12	2.19
	CH ₂ CH ₃	q, 7	2.46	2.45	2.43	1.81	2.43	2.50	3.18
	CH ₂ CH ₃	t, 7	1.06	0.96	0.91	0.85	0.96	1.01	1.26
ethylene glycol	CH ₂	s ^e	3.76	3.28	3.34	3.41	3.51	3.59	3.65
"grease" ^f	CH ₃	m	0.86	0.87		0.92	0.86	0.88	
	CH ₂	br s	1.26	1.29		1.36	1.27	1.29	
<i>n</i> -hexane	CH ₃	t	0.88	0.88	0.86	0.89	0.89	0.90	
	CH ₂	m	1.26	1.28	1.25	1.24	1.28	1.29	
HMPA ^g	CH ₃	d, 9, 5	2.65	2.59	2.53	2.40	2.57	2.64	2.61
methanol	CH ₃	s ^b	3.49	3.31	3.16	3.07	3.28	3.34	3.34
	OH	s ^a	1.09	3.12	4.01		2.16		
<i>n</i> -methane	CH ₃	s	4.33	4.43	4.42	2.94	4.31	4.34	4.40
<i>n</i> -pentane	CH ₃	t, 7	0.88	0.88	0.86	0.87	0.89	0.90	
	CH ₂	m	1.27	1.27	1.27	1.23	1.29	1.29	
2-propanol	CH ₃	d, 6	1.22	1.10	1.04	0.95	1.09	1.10	1.17
	CH	sep, 6	4.04	3.90	3.78	3.67	3.87	3.92	4.02
pyridine	CH(2)	m	8.62	8.58	8.58	8.53	8.57	8.53	8.52
	CH(3)	m	7.39	7.35	7.39	6.66	7.33	7.44	7.45
	CH(4)	m	7.68	7.76	7.79	6.98	7.73	7.85	7.87
silicone grease ⁱ	CH ₃	s	0.07	0.13		0.29	0.08	0.10	
tetrahydrofuran	CH ₂	m	1.85	1.79	1.76	1.40	1.80	1.87	1.88
	CH ₂ O	m	3.76	3.63	3.60	3.57	3.64	3.71	3.74
toluene	CH ₃	s	2.36	2.32	2.30	2.11	2.33	2.32	
	CH(α p)	m	7.17	7.1-7.2	7.18	7.02	7.1-7.3	7.16	
	CH(m)	m	7.25	7.1-7.2	7.25	7.13	7.1-7.3	7.16	
triethylamine	CH ₃	t, 7	1.03	0.96	0.93	0.96	0.96	1.05	0.99
	CH ₂	q, 7	2.53	2.45	2.43	2.40	2.45	2.58	2.57

^aIn these solvents the intermolecular rate of exchange is slow enough that a peak due to HDO is usually also observed; it appears at 2.81 and 3.30 ppm in acetone and DMSO, respectively. In the former solvent, it is often seen as a 1:1:1 triplet, with ²J_{HD} = 1 Hz. ^b2,6-Dimethyl-4-*tert*-butylphenol. ^cThe signals from exchangeable protons were not always identified. ^dIn some cases (see note a), the coupling interaction between the CH₃ and the OH protons may be observed (*J* = 5 Hz). ^eIn CD₃CN, the OH proton was seen as a multiplet at δ 2.69, and extra coupling was also apparent on the methylene peak. ^fLong-chain, linear aliphatic hydrocarbons. Their solubility in DMSO was too low to give visible peaks. ^gHexamethylphosphoramide. ^hIn some cases (see notes a, d), the coupling interaction between the CH₃ and the OH protons may be observed (*J* = 5.5 Hz). ⁱPoly(dimethylsiloxane). Its solubility in DMSO was too low to give visible peaks.

show their degree of variability. Occasionally, in order to distinguish between peaks whose assignment was

ambiguous, a further 1–2 μL of a specific substrate were added and the spectra run again.

Børn og unge bruger mere medicin

På blot ti år er 15-åriges forbrug af medicin mod hovedpine og mavepine steget med 50 procent blandt pigerne, mens drengenes forbrug er fordoblet. Samtidig vokser forbruget af nervepiller og sovepiller.

Af Ebba Holme Hansen.

Fra Lægemiddelforskning 2003

Mange sundhedsvaner grundlægges i alderen fra 10 til 16 år, men alligevel er medicinforbruget i aldersgruppen meget dårligt belyst. Forskere har mest interesseret sig for antibiotikarecepter til småbørn og ordination af psykofarmaka til små og lidt større børn. Nu er en projektgruppe i færd med at råde bod på det forsømte gennem en undersøgelse af 11-15 åriges forbrug af medicin mod smerter og psykiske problemer.

Resultaterne dokumenterer, at der er sket en signifikant stigning i antallet af unge medicinbrugere siden 1980'erne. Samtidig er der en social skævhed i forbruget med det største medicinforbrug i de lavere socialgrupper. Studiet viser også, at drenge og pigers forbrug af lægemidler skifter med alderen. Blandt de yngste er der en overvægt af medicinbrugere blandt drengene, mens der blandt de lidt ældre børn er flest piger, som jævnlige indtager medicin.

Undersøgelsen indgår i et internationalt projekt om sundhedsadfærd blandt 11-15-årige, hvor der er indsamlet data om brug af medicin mod smerter og psykiske problemer siden midten af 1980'erne. Det internationale studie viser, at der er betydelige forskelle i medicinforbruget fra land til land.

Den danske projektgruppe består af professor Bjørn E. Holstein og lektor Pernille Due fra Københavns Universitet samt professor Ebba Holme Hansen fra Danmarks Farmaceutiske Universitet. Nogle af resultaterne er publiceret for nylig, mens andre publiceres i nær fremtid.



Har børn og unge det skidt? Undersøgelser af skolebørn fra flere lande viser, at antallet af 11-15 årige medicinbrugere er steget markant siden 1980'erne.

Skolebørn i 28 lande

Data om medicinbrug indsamles som led i det internationale projekt Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC), som koordineres af Verdens Sundhedsorganisationen, WHO. Metoden er en spørgeskemaundersøgelse, som gennemføres med ca. fire års mellemrum. I 1998 deltog 28 lande i undersøgelsen. Spørgeskemaer udfyldes af elever i 5., 7. og 9. klasse fra et repræsentativt udvalg af skoler. Børnene er i gennemsnit 11,5, 13,5 og 15,5 år gamle. 123.227 børn medvirkede i 1998-undersøgelsen, heraf 5.066 fra Danmark.

Skemaerne indeholder omkring 150 spørgsmål om elevernes adfærd i forhold til sundhed og sygdom samt om sociale forhold, familie, netværk med videre. De mange spørgsmål giver mulighed for et væld af

analyser, som kan beskrive og forklare, hvad der har betydning for forbruget af lægemidler. Selve medicinforbruget undersøges ved et simpelt spørgsmål: Har du inden for den sidste måned taget piller eller medicin? Spørgsmålet stilles for fire symptomer, som er relativt hyppige i aldersgruppen; hovedpine, mavepine, problemer med at falde i søvn og nervøsitet. Svarkategorierne er: Nej; Ja, en gang; Ja, flere gange.

Symptomer og forbrug

Det er mest almindeligt at bruge medicin mod hovedpine i aldersgruppen. I 1998 tog 55 procent af de 15-årige danske piger og 36 procent af de 15-årige danske drenge medicin mod hovedpine en eller flere gange inden for en måned. Medicin mod mavepine blev anvendt knap så hyppigt. 33 procent af de 15-årige piger brugte det, men kun 3 procent af de 15-årige drenge. Medicin mod søvnproblemer og nervøsitet blev brugt i omtrent samme omfang, nemlig af mellem 1 og 6 procent af de 11-15-årige.

Undersøgelser af receptmedicin har vist, at små drenge får ordineret mere medicin end små piger, men at forskellen udviskes med alderen.

Vores undersøgelse viser, at kønsforskelle og aldersforskelle udvikler sig forskelligt for de undersøgte medicingrupper. Hovedpinemedicin anvendes allerede blandt de 11-årige oftere af piger end af drenge, og forskellen mellem drenge og piger øges med alderen. Brug af medicin mod mavepine falder med alderen blandt drenge, men stiger meget blandt piger, hvilket hænger sammen med pigernes menstruationssmerter. Medicin mod nervøsitet og søvnproblemer anvendes hyppigere af de 11-årige end af de 15-årige. Desuden sker der med alderen et skift fra en overvægt af drenge til en overvægt af piger, der bruger disse typer medicin.

Receptundersøgelser viser, at brugen af nervemedicin og sovemedicin er lavest blandt de ca. 15-årige. Senere stiger forbruget blandt begge køn, men pigerne bruger mest. Voksne kvinder bruger generelt mere end dobbelt så meget medicin som mænd i disse kategorier.

Bivirkninger og risici

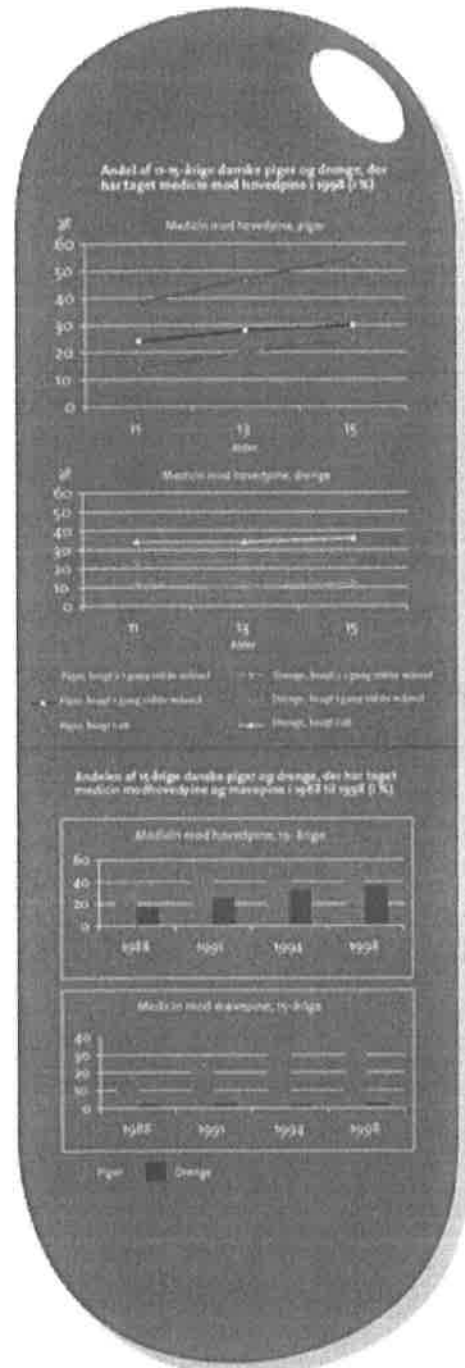
De medicintyper, som anvendes til at behandle hovedpine, mavepine, søvnproblemer og nervøsitet, kan være forbundet med forskellige former for bivirkninger og andre risici. Smertestillende medicin kan ved hyppig anvendelse og brug i store doser resultere i leverskader, nyreskader og maveblødning. Desuden er smertestillende håndkøbsmedicin det hyppigste selvmordsmiddel blandt unge. Brug af nervemedicin og sovemedicin kan resultere i afhængighed og misbrug og kan desuden reducere indlæringssevnen hos brugerne.

Internationale variationer

Vi har sammenlignet brugen af medicin for 28 lande i 1998. Her viser det sig, at der er kolossale forskelle fra land til land. Andelen af de 11-15 årige drenge, som havde taget medicin mod hovedpine i den foregående måned, varierer fra 21,1 procent i Slovakiet til 49,9 procent i Skotland. Pigerne forbrug ligger på et betydeligt højere niveau, men forskellene mellem landene er lige så udtalte.

Danmark er i en midterposition set i den internationale sammenhæng. Men der er forskel på, hvor i rangordenen landene er placeret for de forskellige typer af medicin. Således ligger Israel langt over gennemsnittet for medicin mod nervøsitet og søvnproblemer, som bliver taget af en femtedel af de israelske piger. I den anden ende af skalaen ligger Norge med ca. 1 procent.

Den internationale sammenligning viser desuden, at de kønsforskelle og aldersforskelle, som blev fundet i Danmark, går igen i andre lande. Det vil sige, at der med alderen sker et skift fra en overvægt af medicinbrugere blandt drenge til en overvægt blandt piger, uanset hvilket niveau landets forbrug ligger på.



Forbruget af medicin mod hovedpine blandt 11-15 årige danske piger og drenge.

Markant stigning

De samme spørgsmål om medicinbrug er anvendt i undersøgelserne siden midten af 1980'erne, og derfor er det muligt at analysere, hvordan forbruget udvikler sig.

På tværs af de forskellige typer af medicinbrug har vi fundet en signifikant stigning i andelen af brugere over årene. Et eksempel er udviklingen i forbruget af medicin mod hovedpine og mavepine blandt 15-årige danske drenge og piger. På ti år er der sket en stigning med 50 procent blandt pigerne og 100 procent blandt drengene, selv om drengene ligger på et noget lavere niveau. Vi ser tilsvarende stigninger i de ni andre lande, hvor vi har tilsvarende data.

Det første spørgsmål, man stiller sig, er, om symptomerne er steget tilsvarende, men det er ikke tilfældet. Forklaringerne på det øgede forbrug skal derfor findes i andre forhold, som vi endnu ikke har undersøgt.

Grund til bekymring

Medicforbruget blandt 11-15-årige er altså højt og markant stigende. Udviklingen er bekymrende, fordi medicinen kan have skadevirkninger, og fordi et højt forbrug i ungdommen må forventes at fortsætte ind i voksenlivet. Kønsforskellen blandt voksne i brug af smertestillende medicin og psykofarmaka med en overvægt hos kvinderne udvikles i teenagealderen.

Børns og unges medicinanvendelse er ikke blot et forsømt forskningsområde, men også et forsømt område i sundhedspolitikken. Der er behov for en politik på området og for mere oplysning om medicin til børn, forældre og andre, der omgås børn og unge.

Overraskende stor social slagside

Det er velkendt, at de lavere socialgrupper har flere helbredsproblemer end de højere socialgrupper, og derfor er det ikke overraskende, at børn, hvis forældre tilhører de lavere socialgrupper, bruger mere medicin end andre børn. Det er derimod overraskende, at vi har fundet signifikante forskelle mellem socialgrupperne, også efter at have korrigeret for forekomsten af symptomer. Vi udlægger dette som en følge af forskelle i holdninger og adfærd i forhold til sundhed og sygdom i de forskellige socialgrupper.

Denne side vedligeholdes af:

Henrik Korzen

Seneste opdatering: 25.09.2009

Københavns Universitet
School of Pharmaceutical Sciences
Universitetsparken 2
2100 København Ø
CVR: 29 97 98 12

Tlf. +45 35 33 60 00

Fax 35 33 60 01

Mail pharmaschool@sund.ku.dk

Web pharmaschool.ku.dk