

Allgemeines zu Aspirin

So wie Tesa in vielen Ländern für Klebeband und Pampers für Windeln steht, ist Aspirin zum Synonym für Kopfschmerztabletten geworden. Aber das über 100 Jahre am Markt bestehende Schmerzmittel kann nicht nur Menschen effektiv von Kopfschmerzen befreien, sondern es ist ein wahres Allroundtalent auf diversen Gebieten wie der Behandlung von Migräneattacken, Schmerzen und Erkältungssymptomen wie Fieber und Gliederschmerzen. Patienten mit schwerwiegenderen Krankheiten wie Schlaganfall, Herzkrankgefäß-Erkrankung oder ausgedehntem Herzinfarkt profitieren von dem lebensrettenden präventiven Charakter der Acetylsalicylsäure, dem Wirkstoff von Aspirin.

Aspirin gibt es in sechs verschiedenen Darstellungsformen – als Tablette, die geschluckt und mit Wasser eingenommen wird, als Brausetablette, als Kautablette, als Tablette mit magensaftresistentem Überzug, als Injektionslösung und in Zäpfchenform. Ungeachtet dieser vielfältigen Aspirinpalette ist der Wirkungsmechanismus bei allen Darstellungsformen identisch. Aspirin hemmt die Synthese von Prostaglandine (Gruppe von Gewebshormonen) in den Zellen des menschlichen Organismus. „Prostaglandine regulieren die Erweiterung und Verengung von Blutgefäßen, die Aktivität der Blutplättchen und sind maßgeblich an der Entstehung von Fieber, Schmerz und Entzündungsvorgängen im Organismus beteiligt.“¹

Das äußerliche Attribut der Acetylsalicylsäure ist ihr weißes, kristallines Pulver; die Substanz besteht aus farblosen Kristallen mit einem schwach säuerlichen Geruch und Geschmack. Der Schmelzpunkt von ASS liegt zwischen 134-136°C bei einer Molmasse von 180,2g/mol. Sie lässt sich gut in Ethanol, Alkalilauge lösen, im Unterschied zu Benzol und Wasser (3,3 g/l bei 20 °C)

¹<http://schulen.eduhi.at/chemie/cus497-1.htm>

Aspirin als Jahrhundertpharmakon – Die Geschichte des Wirkstoffs ASS

Acetylsalicylsäure – ein Wirkstoff, der nicht erst seit ein gestern bekannt ist. Schon 1500 vor Chr. war bekannt, dass die Rinde der Silberweide die Fähigkeit besaß Schmerzen effektiv zu bekämpfen. Auch die alten Griechen erkannten die schmerzlindernde Wirkung der Silberweide. Sie setzten sie bevorzugt zur Behandlung von Fieber und Schmerzen und zur besseren Verträglichkeit von Geburtswehen ein.

Die Anwendung von Weidenrindenextrakten geriet im Mittelalter bei den Ärzten in Vergessenheit. Sie setzten verstärkt auf die Opium- und die Mädesüß-Pflanze (*Spirea ulmaria*), die der Wirkung der Weidenrinde sehr ähnelte. Zudem wurde das Abpflücken der Weide vom Staat nicht geduldet, da diese dringend für die Herstellung von Körben benötigt wurde. Mit der Verhängung von Napoleons Kontinentalsperre zu Beginn des 19. Jahrhunderts, war es den Menschen in Europa – insbesondere Mitteleuropa – nicht mehr möglich, die bewährte fiebersenkende Chinarinde aus Peru zu importieren. So wurden die europäischen Wissenschaftler und Forschungsteams dazu aufgefordert schnell einen alternativen Ersatz zu Chinarinde zu erforschen bzw. die therapeutischen Eigenschaften der Weidenrinde aufzudecken. Und viel versprechende Entdeckungen blieben nicht aus.

Um 1840 gelang es dem italienischen Chemiker Raffaele Piria durch Oxidation von Salicins die gut kristallisierende Salicylsäure (SS) aus den Rindeextrakten der Silberweide (*Salix alba* L.) zu isolieren. Knapp zehn Jahre später wurde dann zum ersten Mal Acetylsalicylsäure in chemischer Form hergestellt. Der in chemischer Form vorliegender Acetylsalicylsäure schenkte man keine Beachtung, da die Haltbarkeit im Gegensatz zur reinen Form sehr gering war. Dieses Problem löste der Marburger Professor Hermann Kolbe im Jahre 1859 indem es ihm gelang die chemische Struktur der Salicylsäure aufzuklären und diesen naturellen Stoff erstmals vollsynthetisch herzustellen. Kolbes ehrgeiziger Schüler konzipierte danach ein verbessertes, großtechnisch anwendbares Syntheseverfahren für die industrielle Produktion. Trotzdem war

die Salicylsäure noch nicht ausgereift genug, um in Serie gehen zu können, sodass weitere Forschungsarbeiten im Bereich Verträglichkeit und Geschmack von Nöten waren. Mit diesem Problem setzte sich der Bayer Chemiker Dr. Felix Hoffmann im Jahr 1897 auseinander. Er bemühte sich die Nebenwirkungen der Salicylsäure zu verringern, da sein Vater unter einer rheumatischen Krankheit litt, und er ihm die mit der Einnahme der Salicylsäure verbundenen Magenreizungen ersparen wollte. Nach dem Laborjournal zu Folge, schaffte Dr. Felix Hoffmann es am 10. August 1897, mit einer viel versprechenden Essigsäure Verbindung, chemisch reine und haltbare Acetylsalicylsäure herzustellen. Im Gegensatz zu vorherigen Substanzen, wies seine keine Eisenchloridreaktion auf. Der Leiter des Pharmakologischen Laboratoriums in Elberfeld (Stadtteil von Wuppertal) Professor Heinrich Dreser, und somit der Vorgesetzte



Dr. Felix Hoffmann
1868- 1946

von Dr. Felix Hoffmann, testete den neuen Wirkstoff an seinen Kollegen und an sich selbst und kam in groß angelegten tierexperimentellen Untersuchungen zum Einsatz. Anzumerken ist, dass dieser Wirkstoff das erste Präparat in der Medikamentenforschung war, das einer klinischen Prüfung unterzogen wurde. Nach den viel versprechenden Tests an Mensch und Tier, konnte Professor Heinrich Dreser, zur Freude der Firma Bayer, über ausgezeichnete entzündungshemmende, schmerzstillende und fiebersenkende Eigenschaften der Acetylsalicylsäure (ASS) berichten, die darauf sofort den Wirkstoff unter dem Namen Aspirin in die Produktion aufnahmen. Ein befreundeter Arzt von Dreser Kurt Witthauer, Oberarzt der Inneren Abteilung am Diakonissenhaus in Halle/Saale, begrüßte so die neu eingeführte Substanz:

„Durch meine günstigen Erfahrungen hat sich die Fabrik nach langem Zögern bereitfinden lassen, das Aspirin nunmehr in den Handel zu bringen,

und ich will nur hoffen, dass die schwierige Herstellungsweise nicht einen allzu hohen Preis bedingt, damit dieses, wie ich glaube, wertvolle Mittel allgemein in Gebrauch genommen werden kann.“¹ Freizeit: Frankfurter Neue Presse

In der Einführungsphase im Jahre 1899 wurde Aspirin in Pulverform am Markt angeboten, und wurde dann ein Jahr später durch die Tablettenform ersetzt, weil dadurch Aspirin besser zu dosieren und preisgünstiger herzustellen war. Auch hier ist Aspirin das erste Präparat in der Medikamentenforschung gewesen, das in einer standardisierten Dosierungsform erhältlich war.

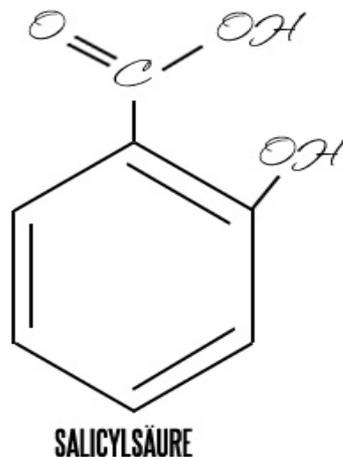
Explosionsartig entwickelte sich das vielseitig einsetzbare Aspirin zu einem konkurrenzlosen Produkt, da es etlichen Menschen sowohl bei der Bekämpfung von rheumatischen Schmerzen, als auch bei der Behandlung von Fieber und Erkältung half. Nach der Patentierung von Aspirin in Deutschland erfolgte diese 1900 auch in dem Land der unbegrenzten Möglichkeiten (USA). Wie unbegrenzt die Möglichkeiten waren, zeigten erste Verkaufsstatistiken im Jahre 1909. Durch die Erschließung des amerikanischen Marktes, erwirtschaftete Bayer hier fast ein Drittel ihres Gesamtumsatzes. Nicht nur in Amerika wurde Aspirin ein Verkaufsschlager, sondern entwickelte sich zum Superlativ auf der ganzen Welt, und zum erfolgreichsten Medikament aller Zeiten.

Die chemischen Bausteine der Acetylsalicylsäure

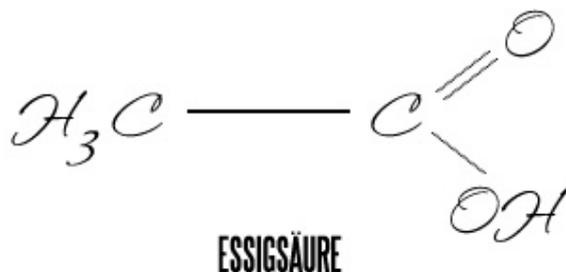
und ihr Aufbau vergleiche <http://www.hausarbeiten.de/download/16475.pdf>

Salicylsäure und Essigsäure sind die beiden chemischen Ausgangsstoffe der Acetylsalicylsäure.

Salicylsäure, in der Chemie besser bekannt als 2-Hydroxybenzoesäure mit der Summenformel $C_7H_6O_3$, besteht aus einem Benzolring (Grundbaustein aller Aromaten), an dem die Carboxylgruppe CO_2H gebunden ist. An das C-Atom der funktionellen Gruppe der Carbonsäuren ist über eine Einfachbindung eine Hydroxylgruppe und über eine Doppelbindung ein Sauerstoff-Atom gebunden. Darüber hinaus schließt sich an den Ring eine Hydroxylgruppe, welches aus einem OH besteht.

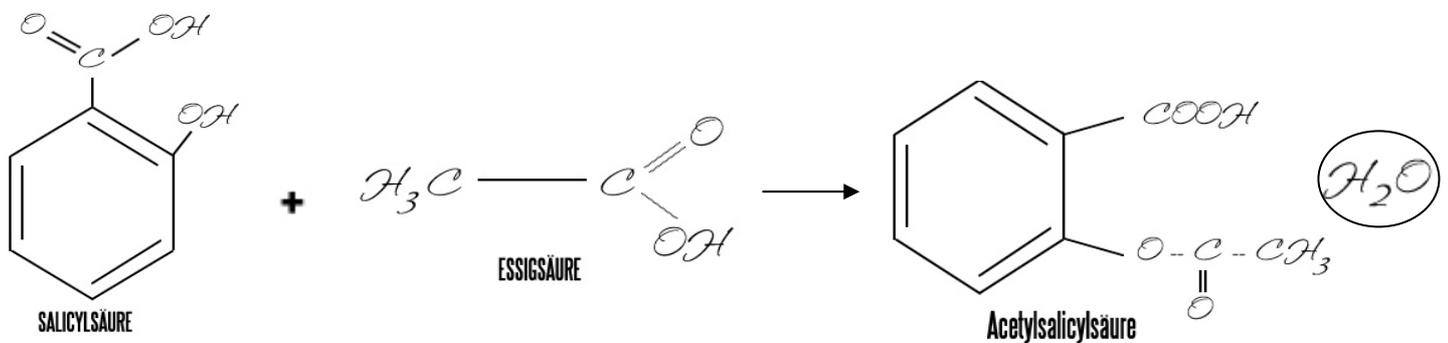


Die Essigsäure auch Ethansäure genannt, hat die Summenformel $C_2H_4O_2$. Von dem Kohlenstoffatom gehen drei Bindungsarme ab. Eine Doppelbindung zu einem Sauerstoffatom, eine Einfachbindung zu einem OH und der letzte Bindungsarm führt zu der CH_3 Gruppe.



Reaktionsbeschreibung: Es findet eine Veresterungsreaktion zwischen der Salicylsäure und der Essigsäure statt. Vom COOH der Essigsäure löst sich das H-Atom ab, und wandert zur OH Gruppe der Salicylsäure und lagert sich dort ab - H₂O – entsteht. Jetzt laufen zwei Reaktion parallel ab. Das H₂O koppelt sich ab, und die Essigsäure setzt sich an die frei gewordene Stelle. Acetylsalicylsäure entsteht. Führt man der Acetylsalicylsäure das H₂O wieder dazu, entstehen wieder die beiden Ausgangsstoffe Salicylsäure und Essigsäure. Diese Art von Rückreaktion nennt man Hydrolyse oder auch Verseifung.

Zum besseren Verständnis die gesamte Reaktionsgleichung in bildlicher Darstellung:



Herstellung von Acetylsalicylsäure

Hinweis: Ich erläutere hier, eine von mehreren Herstellmöglichkeiten von Acetylsalicylsäure.

notwendige Substanzen:

- 10 g Salicylsäure
- 20 g Essigsäureanhydrid
- 20 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure
- destilliertes Wasser
- Eisstücke

erforderliche Geräte:

Erlenmeyerkolben, elektronische Waage, Stativ, Spatel, Pipette, Bunsenbrenner, Thermometer, große Bechergläser, Vierfuß mit Drahtnetz, Wasserwanne, Porzellanschale, Trockenschrank, Saugfalsche, Filterpapier.

Versuchsdurchführung & Betrachtung

Mit der elektronischen Waage werden zuerst 10 g Salicylsäure (flüssig) und 20 g Essigsäureanhydrid (fest) abgewogen, und werden zusammen in den Erlenmeyerkolben gegeben. Mit dem Spatel werden die beiden Substanzen gut vermischt. Damit der Bunsenbrenner zum Einsatz kommen kann, spannt man den Erlenmeyerkolben in das Stativ ein und gibt mit der Pipette 20 Tropfen Schwefelsäure hinzu. Mit Hilfe des Bunsenbrenners werden die Substanzen leicht erwärmt, bis eine klare Lösung entsteht. Eine alternative Variante zur Erwärmung, wäre es, wenn man das Gemisch so lange schüttelt, bis eine klare Lösung erscheint. Weiterhin im Stativ



Erlenmeyerkolben

eingespannt, wird der Erlenmeyerkolben in ein Wasserbad bei ca. 50° C gestellt (großes Becherglas), wo er dort 5 Minuten erhitzt wird. Danach stellt man den Kolben in ein mit Eis gefülltes zweites Becherglas, damit die Lösung schneller abkühlen kann. Das Reaktionsprodukt – die Acetylsalicylsäure – sollte jetzt auskristallisieren (falls nötig durch Zusatz von Kristallisationskeimen). Nachdem die Auskristallisierung vollkommen abgeschlossen ist, gibt man das Reaktionsprodukt zusammen mit 350 ml. destilliertem Wasser in ein drittes Becherglas. Erneut wird die Lösung mit dem Bunsenbrenner erhitzt, welche auf einem Vierfuß mit Drahtnetz steht, bis der Siedepunkt erreicht ist. Hierbei lösen sich die entstandenen Kristalle wieder auf und entstehen beim Abkühlen noch mal. Diese Wiederholung hat den

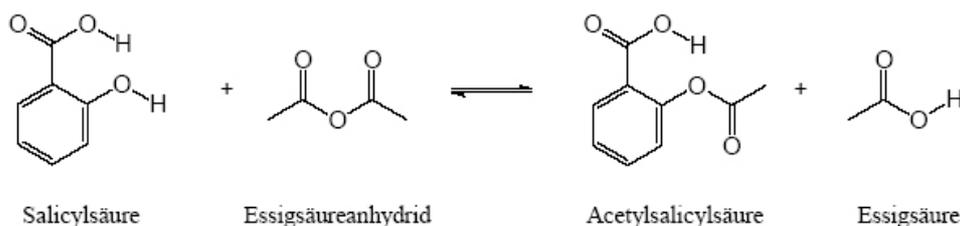
entscheidenden Vorteil, dass das überschüssige Essigsäureanhydrid zurückbleibt und das ein besserer Reinheitsgehalt der Substanz vorzufinden ist. In der Chemie wird dieser Vorgang auch „Umkristallisierung“ genannt. Der nächste Verfahrensschritt ist es, mit Hilfe einer Nutsche und einer Saugflasche mit Filterpapier die Acetylsalicylsäure zu filtrieren, und es dann anschließend mit Eiswasser zu waschen, damit die Ausbringungsmenge und der Reinheitsgehalt von dieser Substanz sich nochmals erhöht. Eiswasser wird deshalb verwendet, damit sich die Acetylsalicylsäure nicht darin lösen kann.

Um die Herstellung erfolgreich abzuschließen, stellt man das gewonnene Aspirin Pulver zum Trocknen für einen halben Tag bei 80°C in den Trockenschrank.

Auswertung:

Das selbst hergestellte Acetylsalicylsäure – Pulver ist fast identisch mit dem original ASS- Pulver der Firma Bayer. Nur die etwas feinere Beschaffenheit vom selbst hergestellten ASS- Pulver unterscheidet die Substanzen.

Somit ist die Herstellung geglückt – aus Salicylsäure und Essigsäureanhydrid ist Acetylsalicylsäure und Essigsäure entstanden:



Wichtiger Hinweis: In der technischen Herstellung wird Essigsäureanhydrid anstatt Essigsäure verwendet, da Essigsäure nicht so reaktiv wie das Anhydrid

ist. Zudem ist der Reinheitsgehalt der Acetylsalicylsäure unter der Verwendung von Essigsäureanhydrid höher als der mit der Essigsäure.

<http://www.chemiestudent.de/forum/viewtopic.php?p=6506#6506>

Zahlen & Fakten von Aspirin

Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen der Acetylsalicylsäure betreffen den Magen. Es kann hierbei zu Sodbrennen, Magenschmerzen und Blutungen der Magenschleimhaut kommen. Bei den Blutungen der Magenschleimhaut wird von Mikroblutungen gesprochen, womit kleinste Blutungen gemeint sind, die in der Regel ungefährlich sind. Bei Einnahme erhöhter Dosierung von Acetylsalicylsäure vermehrt sich aber das Risiko für das Auftreten von stärkeren Blutungen. In seltenen Fällen können die Blutungen im Bereich des Magens durch Verlust des im roten Blutfarbstoff gebundenen Eisens zu einer Eisenmangelanämie führen.

Werden erhöhte Dosierungen über einen längeren Zeitraum eingenommen, kann es ferner zu Sehstörungen, Ohrensausen, vermindertem Hörvermögen, Schwindel und Übelkeit kommen. Nach Reduzierung der Dosis sind diese Nebenwirkungen aber in der Regel rückläufig. Als weitere Nebenwirkung der Acetylsalicylsäure kann es zur Verminderung der Harnsäureausscheidung kommen, wodurch bei Gichtpatienten die Gefahr eines Gichtanfalls erhöht wird.

Ferner können allergische Reaktionen auftreten, die sich beispielsweise in Form von Hautausschlägen oder Atemwegsverkrampfungen äußern. Zusätzlich kann das so genannte Analgetikaasthma auftreten, wobei entsprechend vorbelastete Patienten durch die Abnahme der Prostaglandinkonzentration im Körper mit asthmaähnlichen Verkrampfungen der Atemwege reagieren.

Bei Kindern und Jugendlichen kann, besonders in Verbindung mit viralen Infekten, als Nebenwirkung das sehr seltene Reye-Syndrom auftreten. Bei dem Reye-Syndrom, das eine hohe Sterblichkeit aufweist, kommt es zu Erkrankungen des Gehirns und zu Leberschädigungen. Die genauen Zusammenhänge des Reye-Syndroms als Nebenwirkung der Acetylsalicylsäure sind nicht geklärt, allerdings werden genetische Vorbelastungen der Betroffenen vermutet.

Ausblick: Aspirin in der Zukunft

