

## Aspirin®



### Einleitung

Der Name Aspirin® leitet sich von der Wiesenpierstaude (*spiraed ulmaria*) ab. Er wurde von der Firma Bayer als Markenname für den Wirkstoff Acetylsalicylsäure (Abk.: ASS) eingeführt. ASS ist ein Abkömmling der Salicylsäure und wurde um 1850 von dem französischen Chemiker Charles Frederick Gerhardt erstmals hergestellt, allerdings konnte der Wirkstoff auf Grund unzureichender Synthesevorschriften noch nicht zur oralen Einnahme hergestellt werden. Der 1868 in Ludwigsburg geborene Felix Hoffmann und sein Kollege Heinrich Dreser fanden 1893 einen Weg ASS zu reinigen und erhielten so die Substanz in Form eines weißen Pulvers.

Doch die Behandlung von Schmerz- und Fieberzuständen mit ASS ist nicht neu: bereits vor rund 2.500 Jahren behandelte Hippokrates mit dem bitteren Extrakt der Weidenrinde. Dieser Extrakt enthält einen hohen Anteil an Salicylsäure, der Urform des heutigen Aspirin®. Seitdem wurde Salicylate und später die weiterentwickelte ASS erfolgreich in der Schmerztherapie eingesetzt.



Der Wirkmechanismus wurde ungefähr vor dreißig Jahren durch Sir John Vane entdeckt.

ASS hemmt die Synthese von körpereigenen Prostaglandinen, welche u.a. Schmerzzustände auslösen und verstärken können. Zeitgleich wird auch die Prostaglandinsynthese in den Blutplättchen (Thrombozyten) durch ASS gehemmt, wodurch ein vermehrtes Zusammenballen der Blutplättchen (Thrombozytenaggregation) verhindert wird. ASS wirkt schmerzlindernd, entzündungshemmend, fiebersenkend und antithrombotisch. Sie eignet sich besonders zur Behandlung von leichten bis mittelstarken schmerzhaften sowie entzündlichen Zuständen und Fieber und ist außerdem in der Lage die Körpertemperatur bei infektiösen Erkrankungen bakteriellen oder viralen Ursprunges zu senken.

Fairerweise muss jedoch auch darauf hingewiesen werden, dass ASS - wie nahezu alle nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) – Nebenwirkungen bei empfindlichen Personen haben kann. So können Reizungen (bis hin zu Blutungen) von Magen- und Darmschleimhaut, Sodbrennen und Reflux auftreten. Dieser Aspekt ist vor allem deshalb wichtig, weil Acetylsalicylsäure als Wirkstoff nicht rezeptpflichtig ist, sodass Aspirin<sup>®</sup> und die entsprechende Präparate anderer Hersteller ohne weiteres frei verkäuflich sind. So starben 1997 in den USA ebenso viele Menschen an ASS-Missbrauch wie an HIV.

#### Wissenschaftliches Konzept:

- Aspirin
- Schmerzmittel
- Fiebersenkendes Mittel
- Entzündungshemmendes Mittel

#### Erforderliche Zeit durch Durchführung der Experimente

- 15 min Vorbereitungszeit für jedes Experiment
- Experiment 1: 15-20 Minuten
- Experiment 2: 30-45 Minuten
- Experiment 3: 15-20 Minuten

#### Inhalt des Kits

- 20 Aspirintabletten (4 unterschiedliche Hersteller)
- 30 ml Iod-Lösung
- 30 ml Eisenchloridlösung 1%
- 10 Becher
- 40 pH-Streifen
- 90 kleine Becher
- 10 Rührsticks
- 200 ml Weinessig
- Wachsstift
- Sicherheitshandschuhe

Benötigte Materialien (nicht im Kit enthalten)

- Waage
- 2 l destilliertes Wasser

### **Vorbereitung:**

Diese Untersuchung ist in drei Teile gegliedert. Dieses Kit enthält genug Material für 10 Gruppen von Studenten. Teilen Sie die Klasse entsprechend in Gruppen.

Das Kit beinhaltet 4 Proben Aspirin unterschiedlicher Hersteller:

Brand # 1 Aspirin, reguläre Stärke

Brand # 2 Aspirin für Kinder, schwach dosiert

Brand # 3 Gepuffertes Aspirin, reguläre Stärke

Brand # 4 Aspirin, extra stark

Sie können zusätzlich weitere Proben analysieren welche von den Schüler mitgebracht werden. Dabei empfiehlt es sich, ungefärbte Tabletten zu verwenden, welche nur den Wirkstoff enthalten (i. d. R. Norwich oder Bayer)

### **Aktivität 1**

- Geben Sie 1 Probe (Tablette) in einen entsprechend nummerierten kleinen Becher je Schüler-Gruppe.

### **Aktivität 2**

- Geben Sie 2 Tabletten in ein in einen entsprechend nummerierten kleinen Becher je Schüler-Gruppe.
- Geben Sie 20 ml Essig in einen separaten kleinen Becher
- Geben Sie 200 ml destilliertem Wasser einen großen Becher je Schülergruppe

Sicherheitshinweise:

Die Schüler sollten eine Schutzbrille und Sicherheitshandschuhe während Experiment 2 tragen. Lesen Sie die Sicherheitsdatenblätter vor dem Gebrauch. Alle flüssigen Materialien können im Ausguss entsorgt werden.

**Experiment 1: „Wieviel Füllmittel befindet sich in einer Tablette“**

1. "Tara" ist das Gewicht des Behälters, der bei der Bestimmung des "Eigengewicht" eines Materials abgezogen wird.
2. Demonstrieren Sie Ihren Schülern, wie man mittels Tara-Funktion zum Eigengewicht der Tablette gelangt. HINWEIS: Das Gewicht der kleinen Becher sollte ca. 1,85-1,97 g betragen.
3. Wiegen Sie alle Tabletten und notieren Sie deren „Netto-Gewicht“
4. Lassen Sie die Schüler aus diesen Werten die Füllmasse jeder Tablette berechnen.

**Beispiel:**

Eine einzelne Tablette beinhaltet 325 mg aktiven Wirkstoff und hat ein Gewicht von 370 mg (oder 0,37g)

Um das Gewicht des Füllmittels zu berechnen wird der aktive Wirkstoff vom Netto-Gewicht der Tablette subtrahiert:

$$370 \text{ mg} - 325 \text{ mg} = 45 \text{ mg}$$

Um den Prozentsatz des Füllmittels zu ermitteln, wird Dreisatz angewandt:

$$45 \text{ mg} / 370 \text{ mg} \times 100 = 12,2 \% \text{ Füllmittel}$$

**Zusammenstellung der Daten**

Nummer der Probe	Aktiver Wirkstoff	Gewicht netto (mg)	Füllmittel (mg)	Gewichts-% Füllmittel
1	325 mg	370	45	12.2
2	81 mg	250	169	67.6
3	325 mg	670	345	51.5
4	500 mg	620	120	19.4

**Experiment 2: „Analyse der Inhaltsstoffe und Zeit bis zum Auflösen“**

In diesem Experiment bestimmen die Schüler die verschiedenen Auflösungszeiten der einzelnen Tabletten und den pH-Wert der gelösten Aspirin-Tabletten.

1. Labeln Sie vier kleine Becher mit Hilfe des Wachsstiftes (#1 / #2 / #3 / #4)
2. Jeder Becher wird mit 5 ml Essig gefüllt
3. Lassen Sie die Schüler in Becher #1 die erste Probe zugeben und die Zeit notieren, welche die Tablette benötigt, bis sie vollständig gelöst ist.
4. Wiederholen Sie diese Schritte mit den anderen Proben.
5. Entsorgen Sie die Lösungen und spülen Sie die Becher mit klarem Wasser (weiterverwenden)!

Warum wurde Essig verwendet? *Mit verdünnter Essigsäure wird das saure Milieu des Magens simuliert. Erklären Sie Ihren Schülern, dass der Magen ca. 2 Liter verdünnte Salzsäure produziert. Die Magensäure hat einen pH-Wert von 1,5-2,5 (verdünnte Essigsäure ca. 1,0).*

Bestimmung des pH-Wertes:

6. Füllen Sie die gelabelten Becher mit 20 ml destilliertem Wasser
7. Lösen Sie die entsprechende Tablette mit dem Rührstab vollständig auf
8. Verwenden Sie die pH-Streifen um den pH-Wert der gelösten Tablette zu bestimmen
9. Wiederholen Sie die Schritte mit allen Proben

Nachweis von Acetylsalicylsäure:

10. Verwenden Sie die Lösungen, welche zur pH-Wert Bestimmung verwendet wurden weiter
11. Überführen Sie 10 ml Lösung in einen sauberen, kleinen Becher
12. Geben Sie 1-2 Tropfen der 1%igen Eisenchlorid-Lösung zu der Lösung im Becher und schwenken Sie den Becher sanft
13. Erklären Sie Ihren Schülern, dass eine Verfärbung nach rot, violett oder grün die Anwesenheit von Salicylsäure zeigt
14. Entsorgen Sie die Lösungen

Nachweis von spezifischen Bindemitteln:

Stärke ist ein gemeinhin verwendetes Bindemittel von Arzneimitteln. Man verwendet Iodlösung um Stärke nachzuweisen. *Tragen Sie unbedingt Sicherheitshandschuhe und eine Laborbrille, wenn Sie mit Iod arbeiten.*

15. Lassen Sie die Schüler 1-2 Tropfen Iodlösung in den kleinen Becher zugeben und sanft schwenken.
16. Erklären Sie Ihren Schülern, dass eine Verfärbung nach blau-violett bzw. blau-schwarz die Anwesenheit von Stärke zeigt
17. Entleeren Sie die Becher und spülen Sie sie aus. Lassen Sie die Schüler Ihren Arbeitsplatz aufräumen und die Hände waschen, bevor sie die Laborräume verlassen.

## Zusammenstellung der Daten

Nummer Probe	Zeit (sec.)	pH	Salicylsäure (Y/N)	Stärke (Y/N)	Bemerkung
1	22	1.5 – 2.0	Y	Y	
2	35	1.5 – 2.0	N	Y	
3	87	3.0	N	Y	Gas Produced
4	72	1.0	Y	Y	

Fragen:

1. Wie haben sich die Proben beim Auflösen in Essig verhalten?

*Studentische Antworten variieren. Generell sollten sie berichten, dass die Tablette mit dem niedrigsten Prozent Bindemittel / Füllstoff-Zusammensetzung (Brand Probe # 1) am schnellsten zerfällt.*

2. Einige Hersteller "coaten" (überziehen) ihre Tabletten mit einem Klarlack. Können Sie sagen, welche Tabletten coated und uncoated sind?

3.

*Studentische Antworten variieren. Generell sollten die Daten zeigen, dass Marke Nr. 1 nicht beschichtet ist, da sie die kürzeste Auflösungsrate hat. Studentische Daten sollten auch darauf hindeuten, dass die anderen Marke Proben beschichtet sind.*

4. Gab es irgendwelche zusätzliche Beobachtungen, während die Tabletten sich in Essig auflösen?
- Studentische Antworten variieren. Die meisten sollten beachten, dass eine große Menge von Gasblasen beim Auflösen der Probe # 3 entstehen. Die Schüler sollten diese Beobachtung mit der Information verknüpfen, dass bestimmte Marken mit Magnesium und Calciumcarbonat "gepuffert" sind. Wird mit einer Säure vermischt, so entsteht Kohlendioxid.*

### Experiment 3: „Erstellen einer Kosten-Nutzen-Analyse“

Viele rezeptfreie Schmerzmittel haben unterschiedliche Namen, aber wenn Sie die Etiketten studieren, werden Sie feststellen, dass der enthaltene Wirkstoff die chemische Verbindung Acetylsalicylsäure ist. "Aspirin" ist der Markenname der Acetylsalicylsäure und wird in der Regel unter Marken wie Norwich ® oder Bayer ® verkauft. Einige größere Supermarktketten vertreiben Generika unter anderem Namen. Acetylsalicylsäure wird in den USA auch unter Namen wie Ecotrin ® und Bufferin ® vermarktet. Generell beinhalten Tabletten "regulärer Stärke" eine Dosis von 325 Milligramm (mg) pro Tablette, während "extra starke" Dosierungen 500 mg pro Tablette enthalten. Niedrig dosierte Tabletten enthalten in der Regel 81 mg pro Tablette.

Gehen Sie mit Ihren Schülern in eine Apotheke oder einen Supermarkt und notieren Sie den Verkaufspreis, wirksamen Inhaltsstoff in Milligramm, und die Anzahl der Tabletten pro Paket für fünf verschiedene Generika und Markenprodukte:

- "Reguläre Stärke" Generikum
- "Reguläre Stärke" Markenprodukt
- "Extra stark" Markenprodukt
- "Niedrig dosiertes" Markenprodukt

**HINWEIS:** *Alternativ können Sie Preisdaten zu sammeln und auf dem schwarzen Brett mit den Schülern analysieren.*

1. Lassen Sie Ihre Schüler die Verbraucherinformationen in einer Datentabelle vermerken: Namen des Produktes / Anzahl der Tabletten in der Verpackung / Menge des Wirkstoffs Acetylsalicylsäure
2. Lassen Sie Ihre Schüler die Kosten je Tablette für jedes Produkt berechnen

Beispiel:

250 Tabletten kostet Euro 2.79 - die Kosten pro Tablette wären:  
Euro 2.79 / 250 Tabletten = Euro 0,011 pro Tablette

Jede Tablette enthält 325 mg Acetylsalicylsäure als "Wirkstoff".

Die "Kosten pro Milligramm" liegen entsprechend:

Euro 0,011 / 325 mg = Euro  $3.4 \times 10^{-5}$  oder (0,000034 Euro) pro mg

## Zusammenstellung der Daten

	Markenname	Tabletten pro Pck.	Acetylsalicyl-Säure (mg)	Preis pro Packung	Kosten pro Tablette	Kosten pro mg aktiven Wirkstoff
#1	Store Brand Generic	500	325	4.99	0.010	$3.07 \times 10^{-5}$
#2	Ecotrin® (Extra-Strength Branded)	60	500	6.97	0.116	$2.32 \times 10^{-4}$
#4	Bufferin® (Regular Strength Branded)	130	325	7.18	0.055	$1.70 \times 10^{-4}$
#5	St. Joseph® Children's (Low-Strength Branded)	36	81	2.49	0.069	$8.54 \times 10^{-4}$

1. Ordnen Sie die Marken nach Kosten pro Milligramm Acetylsalicylsäure  
Basierend auf der obigen Analyse, gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den Marken-Produkten und Generika?

*Im Allgemeinen sind diese Marken sehr preisgünstig. Daher sollte es nicht zu allzu großen Unterschieden in den "Kosten pro Milligramm" für den Endkunden kommen.*

2. Gibt es einen inhaltlichen Unterschied zwischen den Marken-Produkten und Generika bzgl. der Mengen des aktiven Wirkstoffs Acetylsalicylsäure?

*Generell sollten die Schüler feststellen, dass es einen Unterschied in den Kosten pro Milligramm zwischen beiden Produkttypen gibt.*

3. Wenn ein "Markenprodukt" und ein "Generikum" identische Mengen des Wirkstoffs enthalten, warum gibt es einen Unterschied in den Kosten?

*Es gibt viele Gründe. Die meisten Studenten sollten aufzeigen, dass Marketing-Aufwendungen in Bezug auf den Verkauf der Marke die Preise nach oben treiben. Andere Unterschiede sind unterschiedliche Fertigungs-/ Compoundierungs-Methoden. Zum Beispiel können einige Markenprodukte proprietäre Ingredienzien wie Drageeüberzüge oder andere "Wirkstoffe" enthalten.*



Aspirin – Best.-Nr.1093071

4. Lohnt es sich mehr Geld für "extra starke" Marken zu investieren? Wäre es nicht ratsam, für eine individuelle Anwendung drei "normale" Aspirin statt zwei "extra-starke" Aspirin einzunehmen?

*Generell kosten drei 325 mg-Tabletten (975 mg, total) weniger als zwei 500 mg Tabletten (1000 mg). Auch ist ein Generikum deutlich günstiger als Markenartikel-Tabletten, berechnet man die Kosten bezogen auf den Wirkstoff Basis.*

5. Wie ist „Aspirin“ zu seinem Namen gekommen (Internetrecherche)?

*Der Name Aspirin leitet sich vom Echten Mädesüß, auch Spire genannt (veraltet: Spiraea ulmaria L. heute: Filipendula ulmaria (L.) Maxim.), einem salicylathaltigen Rosengewächs, ab: 'A' (für die Acetylgruppe), '-spirin' (für den Inhaltsstoff der Spire). Der Markenname Aspirin wurde am 6. März 1899 in die Warenzeichenrolle des Kaiserlichen Patentamtes aufgenommen und der Wirkstoff im selben Jahr vergeblich zum Patent angemeldet. Die Patente konnten jedoch nicht erteilt werden, da die Chemische Fabrik v. Heyden in Radebeul bei Dresden unter dem Chemiker Richard Seifert ebenfalls bereits seit 1897 die Acetylsalicylsäure, erst unter ihrem chemischen Namen und später unter dem Handelsnamen Acetylin, als Heilmittel produzierte und vertrieb.*