



Síntesi i anàlisi del principi actiu d'analgèsics d'ús comú

Inés Ochoa Castro

Treball de recerca 2n de BAT

Dirigit per Ana Lafuente

Institut Campclar

Tarragona, 25/01/2018

ÍNDEX

1. Introducció i objectius	pàg. 1
----------------------------	--------

PART TEÒRICA

2. Què són els fàrmacs?	pàg. 3
2.1. Definició	pàg. 3
2.2. Formes farmacèutiques	pàg. 3
2.3. Farmacologia	pàg. 4
2.4. Química farmacèutica	pàg. 5
2.5. Procés de I+D d'un medicament	pàg. 5
2.5.1. Fase descobriment	pàg. 5
2.5.2. Fase desenvolupament preclínica	pàg. 6
2.5.3. Fase desenvolupament clínica	pàg. 7
2.6. Diferència entre fàrmac genèric i comercial	pàg. 8
2.7. Els excipients. Quina funció tenen?	pàg. 9
2.7.1. Tipus d'excipients	pàg. 10
3. Els analgèsics	pàg. 11
3.1. Definició d'analgèsic	pàg. 11
3.2. Història	pàg. 11
3.3. Classificació dels analgèsics (escala analgèsica de la OMS)	pàg. 12
3.4. Analgèsics més rellevants	pàg. 13
3.5. Combinacions perilloses amb altres medicaments	pàg. 14
4. Principis actius dels analgèsics	pàg. 16
4.1. Definició de principi actiu	pàg. 16
4.2. Àcid acetilsalicílic (Aspirina)	pàg. 16
4.2.1. Propietats	pàg. 16
4.2.2. Història	pàg. 17
4.2.3. Síntesi	pàg. 18
4.2.4. Farmacocinètica	pàg. 20

4.2.5. Posologia.....	pàg. 20
4.2.6. Efectes adversos.....	pàg. 22
4.2.7. Contraindicacions.....	pàg. 23
4.3. Paracetamol.....	pàg. 24
4.3.1. Propietats.....	pàg. 24
4.3.2. Història.....	pàg. 24
4.3.3. Síntesi.....	pàg. 25
4.3.4. Farmacocinètica.....	pàg. 26
4.3.5. Posologia.....	pàg. 26
4.3.6. Efectes adversos.....	pàg. 27
4.3.7. Contraindicacions.....	pàg. 28
4.4. Q	
Quan és millor prendre aspirina i quan Paracetamol?.....	pàg. 29

PART PRÀCTICA

Pràctiques al laboratori

5. Pràctica I

5.1. Primera part (extracció del principi actiu).....	pàg. 31
5.1.1. Part teòrica.....	pàg. 31
5.1.2. Objectiu.....	pàg. 31
5.1.3. Reactius.....	pàg. 31
5.1.4. Materials.....	pàg. 32
5.1.5. Procediment.....	pàg. 32
5.1.6. Càlculs i resultats.....	pàg. 33
5.1.7. Conclusions i observacions.....	pàg. 34
5.2. Segona part (determinació de la puresa de l'AAS).....	pàg. 34
5.2.1. Part teòrica.....	pàg. 34
5.2.2. Objectiu.....	pàg. 35

a) Amb càlculs	
5.2.3. Reactius.....	pàg. 35
5.2.4. Materials.....	pàg. 35
5.2.5. Procediment.....	pàg. 35
5.2.6. Càlculs i resultats.....	pàg. 36
5.2.7. Conclusions i observacions.....	pàg. 36
b) Amb punt de fusió	
5.2.8. Reactius.....	pàg. 36
5.2.9. Materials.....	pàg. 37
5.2.10. Procediment.....	pàg. 37
5.2.11. Càlculs i resultats.....	pàg. 38
5.2.12. Conclusions i observacions.....	pàg. 38
6. Pràctica II	
6.1. Recepta I.....	pàg. 39
6.1.1. Part teòrica.....	pàg. 39
6.1.2. Objectiu.....	pàg. 39
6.1.3. Reactius.....	pàg. 39
6.1.4. Materials.....	pàg. 40
6.1.5. Procediment.....	pàg. 40
6.1.6. Càlculs i resultats.....	pàg. 41
6.1.7. Conclusions i observacions.....	pàg. 41
6.2. Recepta II (Química verda).....	pàg. 43
6.2.1. Part teòrica.....	pàg. 43
6.2.2. Objectiu.....	pàg. 43
6.2.3. Reactius.....	pàg. 44
6.2.4. Materials.....	pàg. 44
6.2.5. Procediment.....	pàg. 44
6.2.6. Càlculs i resultats.....	pàg. 45
6.2.7. Conclusions i observacions.....	pàg. 46
7. Pràctica III	
7.1. Recepta extracció de l'àcid acetilsalicílic a partir del Salze blanc.....	pàg. 47
7.1.1. Part teòrica.....	pàg. 47

7.1.2.Objectius.....	pàg. 48
7.1.3.Reactius.....	pàg. 48
7.1.4.Materials.....	pàg. 48
7.1.5.Procediment.....	pàg. 48
7.1.6.Càlculs i resultats.....	pàg. 50
7.1.7.Conclusions i observacions.....	pàg. 51
8. Conclusions generals de les pràctiques.....	pàg. 51
9. Conclusions.....	pàg. 53
10. Bibliografia.....	pàg. 54
11. Webgrafia.....	pàg. 55
12. Agraïments.....	pàg. 57

1. Introducció i objectius

Aquest treball de recerca tracta dels analgèsics, més concretament és una anàlisi dels principis actius que presenten aquests tipus de fàrmacs.

La investigació s'ha realitzat per mitjà de la recerca d'informació a través de diversos llibres relacionats amb farmàcia galènica, química orgànica, llibres sobre el dolor, etc. A més, també he utilitzat la informació proveïda per Internet, com ara diferents articles d'investigació, pàgines oficials d'empreses farmacèutiques, articles sobre salut, etc.

El treball està dividit en dues parts. Primer trobem una part teòrica sobre els fàrmacs, després sobre els analgèsics i finalment la teoria referent als seus principis actius. A continuació hi ha la part pràctica, on trobem els informes de les pràctiques realitzades al laboratori (aïllament i síntesi de l'àcid acetilsalílic) i la fitxa tècnica d'una enquesta realitzada sobre l'ús dels analgèsics).

Els objectius d'aquest treball tenen com a punt comú el principi actiu dels analgèsics, per una banda es tracta de diferenciar-los i conèixer les seves característiques com a fàrmacs, conèixer amb profunditat els seus principis actius i com actuen sobre les persones. D'una altra, l'objectiu ha estat aprendre a sintetitzar i a extreure el principi actiu d'un dels analgèsics més antics i coneguts arreu del món, l'Aspirina. I per acabar l'enquesta mostra el coneixement general sobre els analgèsics i el seu ús.

Fins ara, cada cop que prenia un analgèsic, l'única cosa que sabia sobre aquest tipus de fàrmac era que se'm passava el dolor o la febre. Així que com a objectiu personal, també he pogut aprendre quin tipus convé prendre si tinc febre o em fa mal el cap o si el dolor és per un cop.

I no puc oblidar que he escollit aquest treball de recerca perquè m'agrada treballar al laboratori i he pogut realitzar moltes pràctiques.

Els objectius que m'havia marcat en començar el treball han estat assolits tot i que alguns resultats de les pràctiques no han sigut els esperats, cosa que també m'ha fet entendre que el treball experimental és una feina on s'aprèn tant o més de l'errada que de l'encert.

PART TEÒRICA

2. Què són els fàrmacs?

2.1. Definició

Els fàrmacs són substàncies biològicament actives, capaços de modificar el metabolisme de les cèl·lules sobre les quals actuen. S'utilitzen per al tractament, la cura, la prevenció i el diagnòstic de malalties o també per inhibir l'aparició de processos fisiològics no desitjats. Per a que una substància biològicament activa es pugui considerar un fàrmac, ha de ser administrada exògenament al cos i ha de tenir fins mèdics.

Els fàrmacs poden ser substàncies idèntiques a les produïdes per l'organisme, com per exemple les hormones, substàncies químiques produïdes per altres organismes i utilitzades per les persones; o bé poden ser substàncies químiques sintetitzades industrialment que no existeixen a la natura.

2.2. Formes farmacèutiques

Existeixen diverses formes farmacèutiques sota les quals es presenten i es comercialitzen els fàrmacs, amb l'objectiu de, per un costat, maximitzar els beneficis terapèutics del pacient i per l'altre, minimitzar els efectes col·laterals que els fàrmacs puguin produir, així com millorar l'aspecte i el sabor. Entre aquestes hi ha:

- líquides (xarops, solucions, tintures, vacunes, col·liris, etc)
- sòlides (tabletes, granulats, dragees, càpsules, píndoles, etc)
- semi sòlides (pastes, cremes, pomades, gels, etc)
- gasoses (inhaladors, dispersions fines d'un líquid o sòlid en forma de boira, etc)



Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4

2.3. Farmacologia

La farmacologia és la ciència biològica que estudia les accions i propietats dels fàrmacs en els organismes.

L'objectiu primordial de la farmacologia és beneficiar al pacient i fer-ho d'una manera tan racional i estricta com la que es segueix per arribar a un bon diagnòstic. Això només s'aconsegueix si prèviament hi ha un profund coneixement de què fan els fàrmacs, com ho fan en la situació patològica concreta del pacient, i quins problemes poden plantejar. Per això, cal programar l'acció terapèutica amb el mateix esforç que s'aplica per desenvolupar el procés diagnòstic.

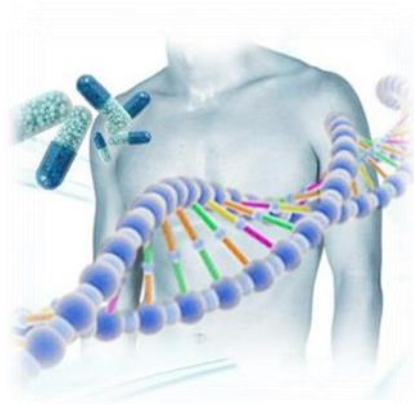


Figura 5

Acceptat el caràcter pluridisciplinari de la ciència farmacològica, cal dividir-la, per raons més d'estratègia que de concepte, en les següents grans àrees:

- a) El fàrmac en si mateix considerat comprèn les disciplines de la farmacoquímica, la farmacotècnia, la farmacognòsia, la galènica i la etnofarmacologia.
- b) El fàrmac en la seva interacció amb els organismes comprèn les disciplines de la farmacodinàmica, la farmacocinètica, la farmacogenètica, la farmacometria i la cronofarmacologia.

- c) El fàrmac en les seves aplicacions terapèutiques i conseqüències mèdiques comprèn la farmacologia clínica, la terapèutica i la farmacotoxia.

2.4. Química farmacèutica

La química farmacèutica és una de les considerades ciències farmacèutiques, amb profundes arrels en la química i fronterera amb la farmacologia, que estudia el disseny, la síntesi i el desenvolupament de molècules amb activitat biològica i fàrmacs amb finalitats terapèutiques. Aquesta té com a objectius la identificació, la síntesi i el desenvolupament de nous compostos químics que siguin adequats per a l'ús terapèutic. Això inclou l'estudi dels fàrmacs existents, les seves propietats biològiques i la seva relació estructura-activitat quantitativa. També estudia les interaccions quantitatives entre aquestes molècules i els seus efectes biològics. Les molècules estudiades són majoritàriament de naturalesa orgànica i fins i tot d'origen biotecnològic, però també poden ser inorgàniques (el cisplatí com anticancerígen, per exemple).

2.5. Procés de I+D d'un medicament

Des del moment en que una companyia comença a investigar en un molècula innovadora fins a la seva comercialització transcorren entre 10 i 15 anys.

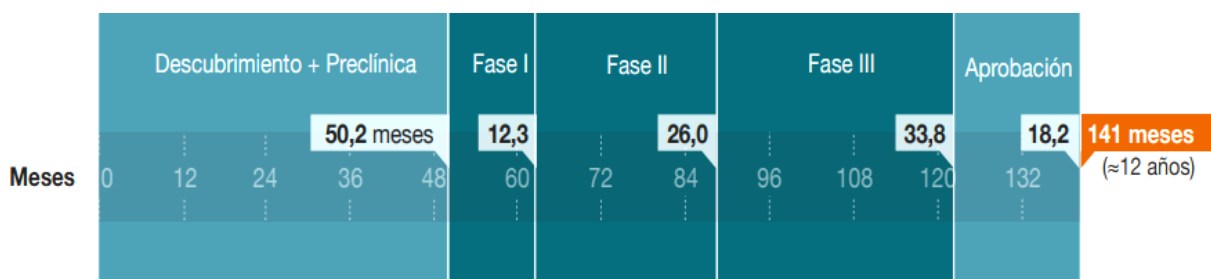


Figura 6

2.5.1. Fase descobriment

a) Identificació de la diana terapèutica

Són substàncies químiques associades a cèl·lules i gens que es creu que poden ser l'origen d'una malaltia. Es procedeix a la identificació d'aquestes i a la comprensió de com funcionen i influeixen en la malaltia específica.

Acostumen a ser proteïnes.

b) Validació de la diana

Consisteix a definir amb una major exactitud quina és la relació entre la diana seleccionada i la malaltia d'interès. Es realitzen proves per confirmar quines interaccions amb la diana, estan associades amb un comportament desitjat de les cèl·lules malaltes. Es refina la identificació de compostos que tenen un efecte sobre la diana seleccionada.

c) Identificació del compost líder

Un compost líder és aquell que es creu que té potencial per tractar la malaltia. Pot ser una estructura química, un compost natural, un pèptid o un anticòs. Aquest compost és el punt de partida per a desenvolupar molècules relacionades, fins a la obtenció d'una sèrie de candidats sobre els quals es treballa en les fases preclíniques.

d) Validació del compost líder

Fase en la que es comparen, mitjançant experiments tant in vitro com in vivo sobre animals, diversos compostos líders i s'obté informació per tal de seleccionar el compost amb major potencial per convertir-se en un medicament segur i efectiu.

2.5.2. Fase desenvolupament preclínica

En aquesta fase del desenvolupament d'un nou fàrmac, el compost seleccionat s'assaja extensivament al laboratori per confirmar que serà segur en la seva administració en humans. Aquesta fase inclou:

a) Assajos organismes vius (in vivo) i en cèl·lules o teixits (in vitro)

Característiques galèniques: composició química, puresa, qualitat...

b) Formulació del medicament per a ús en proves clíniques (CMC)

c) Estudis sobre farmacologia i toxicologia

Els resultats d'aquests assaigs s'han de subministrar a les agències reguladores corresponents (AEMPS a Espanya, EMA a Europa) amb l'objectiu d'obtenir el permís per començar les fases d'assaigs clínics en humans.

2.5.3. Fase desenvolupament clínica

a) IND (Investigational New Drug)

Paquet d'informació que es sotmet als reguladors corresponents abans de poder realitzar els assaigs clínics en humans del nou fàrmac. Aquest ha de contenir els resultats preclínic, estructura química, toxicitat i efectes secundaris dels assaigs en animals i el procés de producció del compost. Així mateix, s'ha de descriure la planificació dels assaigs clínics en humans: nombre de participants, descripció detallada de l'assaig, centres implicats, criteris d'elecció dels pacients, mesures de seguretat i eficàcia, etc.

b) Fase I

Inclou els primers estudis que es realitzen en éssers humans, pretenen demostrar la seguretat del compost i orientar cap a la pauta d'administració més adequada per a estudis posteriors.

c) Fase II

Té com a objectiu determinar el rang de dosificació adient; es tracta d'estudis terapèutics exploratoris que es realitzen amb un nombre limitat (100-300) de pacients.

d) Fase III

Aquests assaigs avaluen l'eficàcia i seguretat del tractament experimental en les condicions d'ús habituals. Es tracta d'estudis terapèutics de confirmació. Es realitzen en un nombre elevat de pacients (més de 1000) i solen durar entre 3 i 6 anys.

e) Fase IV (aprovació/regulatòria)

NDA (New Drug Application): sol·licitud per a la comercialització d'un nou medicament. Conté informació detallada recopilada al llarg de tot el procés de desenvolupament. Aquest ha de presentar evidència de que el nou fàrmac tindrà l'efecte desitjat.

f) Post autorització

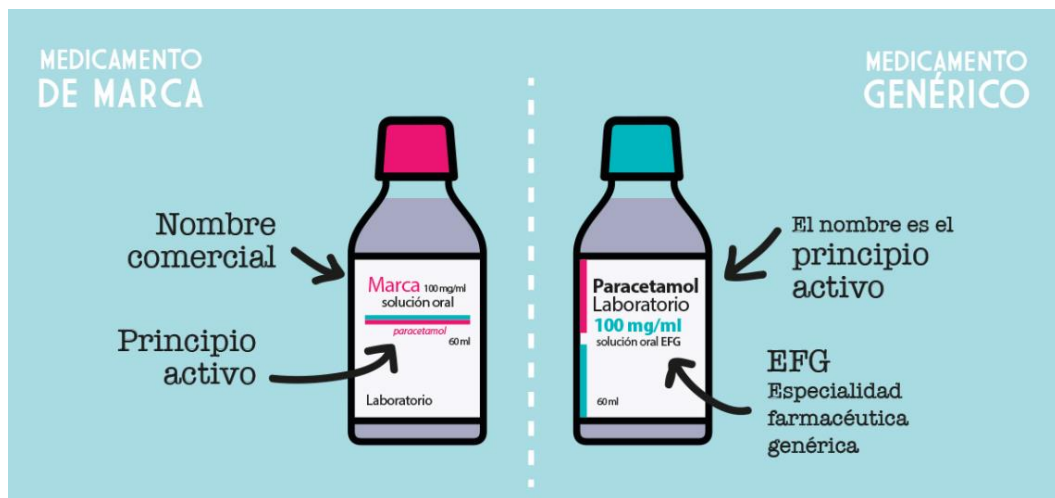
Assaigs clínics fase IV. Es realitzen després de la comercialització del fàrmac per estudiar l'efectivitat i la seguretat en la utilització clínica diària i altres qüestions sobre l'ús de fàrmacs en condicions reals de pràctica clínica.

2.6. Diferencia entre fàrmac genèric i comercial

Els medicaments genèrics són fàrmacs que es comencen a comercialitzar una vegada caducada la patent del fàrmac d'una firma farmacèutica, que ha tingut una exclusivitat d'un mínim d'anys. Aquests tipus de medicament són igual d'efectius i contenen la mateixa quantitat de principi actiu que els fàrmacs comercials.

No obstant, com no necessiten invertir tants diners en promocionar el fàrmac i es basen en una molècula coneguda, fet que implica un procés de I+D més breu, el preu de sortida dels medicaments genèrics es de mitjana un 40% més baix. A més, són l'eina més eficaç per ajudar a que els medicaments estiguin a l'abast dels ciutadans, degut a que fomenten la competència en el mercat i provoquen que els fàrmacs de marca baixin els seus preus.

Figura 7



D'altra banda, els fàrmacs genèrics si que presenten una variació en els seus excipients i és deguda a dues qüestions:

1. Degut a que el fàrmac genèric es comercialitza molt més tard que el de marca, les millores tecnològiques que s'hagin desenvolupat durant els anys que dura la patent, poden haver implicat una millora en els excipients.

2. En ocasions, l'ús d'alguns excipients està patentat pel laboratori de marca i això requereix la recerca d'una alternativa.

2.7. Els excipients. Quina funció tenen?

Les substàncies auxiliars formen part de la composició de les preparacions farmacèutiques amb una finalitat diferent a la dels principis actius. Estan destinades a proporcionar una forma de presentació adequada a dites preparacions o bé ser incorporades a aquestes.

Els excipients poden ser entitats químiques definides o mescles més o menys complexes, d'origen sintètic o natural. Quan es tracta de productes naturals, aquestos poden emprar-se directament o després d'haver sigut sotmesos a diferents transformacions químiques.

Figura 8



Els excipients utilitzats en farmàcia són molt nombrosos; això s'explica per la diversitat de característiques químiques dels principis actius, a les que han d'adaptar-se els excipients, així com per la varietat de funcions que aquestos han d'exercir.

Aquestes funcions poden agrupar-se en tres tipus diferents:

1. Facilitar l'administració dels principis actius. És el cas dels solvents en solucions injectables i bevibles, excipients per pomades, supositoris, etc. i

també els aromatitzants, edulcorants i colorants, capaços d'aconseguir una millor acceptació del medicament per part del malalt.

2. Millorar l'eficàcia del principi actiu. És el cas d'un excipient per a pomades que faciliti la penetració d'un principi actiu o el d'una forma d'alliberament retardada que augmenta la duració de l'activitat terapèutica.
3. Assegurar l'estabilitat i, en conseqüència, la conservació fins la data límit de la seva utilització. És el cas dels conservants, com antisèptics, antifúngics, antioxidants i quelants.

Una sola propietat és comú a tots els excipients: la **inèrcia**.

- Inèrcia respecte al principi actiu. L'excipient no ha d'inhibir ni incrementar l'activitat del principi actiu.
- Inèrcia respecte al material d'acondicionament. El problema es presenta sobre tot amb excipients líquids o pastosos. Aquests no han de dissoldre els materials d'acondicionament ni, pel contrari, ser absorbits per aquests.
- Inèrcia respecte a l'organisme. En principi, l'excipient no ha de tenir activitat pròpia alguna; això s'ha de verificar per l'acceptació de nous excipients mitjançant assaigs.

Els excipients es poden classificar en funció de la seva composició química o forma física: sòlida, líquida o pastosa.

2.7.1. Tipus d'excipients

Els excipients més comuns són:

- L'aigua: aquesta és el vehicle o excipient més utilitzat en farmàcia.
- Altres excipients líquids: alcohol etílic, s'utilitza com a solvent, sol, diluït o associat a altres solvents miscibles, per a la preparació de solucions d'ús extern o intern. Propilenglicol i glicerol.
- Glicèrids: glicèrids naturals, són molt utilitzats com a vehicle oliós per a us extern, particularment en la composició de llets i cremes dèrmiques.

També s'utilitzen els glicèrids derivats de glicèrids naturals, que s'obtenen a partir dels olis vegetals.

Els productes derivats dels glicèrids que s'utilitzen com a excipients són: l'àcid esteàric, utilitzat en la fabricació de pomades, l'alcohol cetílic, l'alcohol estearílic i l'oleat d'etil.

- Ceres: alguns exemples són la cera blanca d'abelles, la lanolina o oli de llana i la cera de carnauba.
- Hidrocarburs i silicones: són excipients especialment hidròfobs: hidrocarburs d'origen mineral (vaselina, olis de vaselina i parafines) i les silicones.
- Sucres, derivats de sucres i macromolècules hidròfiles: sacarosa, lactosa, glucosa i sorbitol.
- Productes minerals: poden tenir funció diluent, ajust del pH, etc. Alguns exemples són: sílice, talc, silicats diversos i òxid de titani.
- Tensioactius: s'utilitzen com a emulsionants, solubilitzants, humectats, i detergents.
- Conservants, colorants i aromatitzants

3. Els analgèsics

3.1. Definició d'analgèsic

Són fàrmacs que eliminen o disminueixen el dolor sense provocar alteracions importants de la consciència ni altres sensacions.

3.2. Història

Les primeres referències a l'ús de substàncies analgèsiques (opi, cànem, cocaïna, cànnabis, mandràgora, alcohol, etc.) s'han de buscar en les velles civilitzacions babilòniques i egípcies, així com en diferents cultures precolombines.

En aquest sentit, el paper



Figura 9

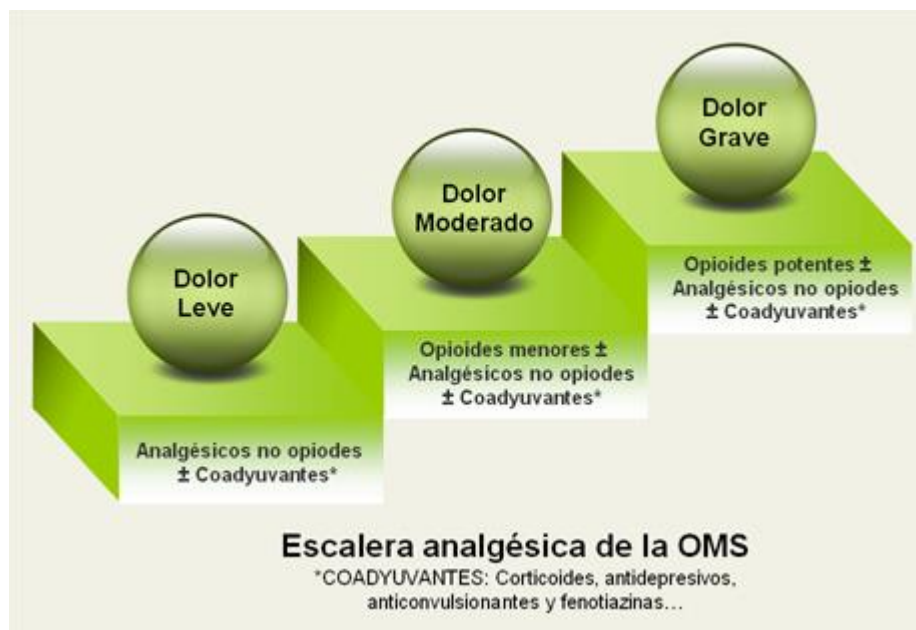
històric jugat pels opiacis ha estat d'enorme importància, no només per la seva gran aportació terapèutica en el maneig del dolor, sinó també des del punt de vista polític i sociològic.

3.3. Classificació dels analgèsics (escala analgèsica de la OMS)

Segons el mecanisme pel qual actuen, els analgèsics es classifiquen en opiacis, que actuen en els receptors cerebrals per inhibir l'impuls dolorós que els arriba, i no opiacis, entre els quals s'inclouen l'àcid acetilsalicílic, l'ibuprofè i el paracetamol.

- Els analgèsics opiacis, de dispensació amb recepta mèdica, es poden fer servir per alleujar el dolor en períodes curts o llargs, encara que poden generar addicció al tractament.
- Els no opiacis es fan servir en dolors lleus o moderats, i es poden obtenir majoritàriament sense recepta.

Figura 10



L'escala analgèsica de la OMS es va dissenyar inicialment per combatre el dolor oncològic. No obstant, en l'actualitat s'utilitza en la majoria de pacients que presenten dolor. Consisteix en una graduació progressiva de la terapèutica analgèsica d'acord amb la resposta obtinguda pel pacient. Implica l'ocupació

inicial de paracetamol i AINE, per passar després a les associacions amb opioides menors (codeïna, etc) i posteriorment als opioides majors (morfina, etc).

3.4. Analgèsics més rellevants

Es descriuen a continuació els detalls sobre analgèsics d'ús més habitual:

1. Aspirina: la dosi oral per a adults és de 500 mg cada 4 hores. No s'ha d'administrar en cas d'úlceres duodenals, asma, problemes de coagulació sanguínia, últimes setmanes d'embaràs, nens menors de 12 anys amb infecció vírica o lactants (s'excreta en la llet materna).



Figura 11

2. Paracetamol: No és un AINE i és l'analgèsic més utilitzat al món. La dosi per via oral en adults és de 325-650 mg cada 4 hores. La dosi oral infantil és de 20-40 mg/kg/dia. És d'elecció en pacients que segueixen un tractament anticoagulant, ja que no altera la síntesi de protrombina ni l'agregació plaquetària, així com en ulcerosos i en pacients renals. És l'analgèsic i antipirètic infantil ja que no causa síndrome de Reye. No s'ha d'administrar en cas d'insuficiència hepàtica i/o renal i no s'han de superar els 4 g diaris.

Figura 12



3. Ibuprofè. En adults, per via oral, la dosi més freqüent és de 600-1200 mg repartits en diverses preses, i no es recomana superar els 1200 mg diaris. La dosi oral infantil és de 10 mg/kg/6h amb els menjars. No s'ha d'administrar a pacients que presentin úlceres duodenals, asma, problemes de coagulació o en l'últim trimestre d'embaràs.

Figura 13



4. Metamizol. Actua impedit la formació de prostaglandines, ja que inhibeix l'enzim ciclooxigenasa. És analgèsic i antipirètic, amb un feble efecte antiinflamatori. Està indicat en el tractament de dolor agut. La dosi oral en adults és de 575 mg cada 6-8-12 h. No s'ha d'administrar en els següents casos: porfíria (trastorn del metabolisme dels pigments sanguinis que formen part de l'hemoglobina), deficiència de l'enzim glucosa 6-fosfatodeshidrogenasa i agranulocitosi (disminució del nombre de glòbuls blancs en sang).



Figura 14

5. Tramadol. És un fàrmac agonista dels receptors opioides. D'acció central, actua sobre les cèl·lules nervioses específiques de la medul·la espinal i del cervell. Està indicat en el tractament del dolor d'intensitat moderada a severa. La dosi oral en adults sol ser de 50 a 100 mg cada 6-8 hores. La forma retard s'inicia amb tractaments de 50-100 mg cada 12 hores i es



Figura 15

pot augmentar fins a 150-200 mg cada 12 hores, depenent de la intensitat del dolor. La dosi injectable en adults és inicialment de 100 mg, podent-se administrar durant l'hora posterior 50 mg cada 10-20 min, sense sobrepassar una dosi total de 250 mg. Posteriorment de 50 a 100 mg cada 6-8 h. No s'ha d'administrar en casos d'insuficiència hepàtica greu i d'epilèpsia no controlada amb tractament.

3.5. Combinacions perilloses amb altres medicaments

Segons afirma l'epidemiòleg nord-americà Leonard Paulozzi , que va escriure a una publicació a la revista de salut Women's Health, s'ha d'anar amb compte

amb les combinacions de diversos fàrmacs a la vegada i sempre s'ha de consultar al metge abans de barrejar-los.

En aquesta línia, l'especialista va assenyalar algunes combinacions de medicaments que poden arribar a ser letals:

1. Antidepressius (Inhibidors Selectius de la Recaptació de Serotonina, ISRS)
+ analgèsics opioides:

Hi ha antidepressius que funcionen augmentant els nivells cerebrals de serotonina, també coneguda com "hormona de la felicitat".

Alhora, els analgèsics de tipus opioide poden tenir el mateix efecte. Nivells de serotonina elevats poden causar agitació, alta temperatura corporal, i acceleració de batecs cardíacs.

2. Analgèsics opioides + benzodiazepines (medicament antiansietat):

Aquests dos tipus de medicaments actuen com depressors, el que pot significar un alleujament si ets molt ansiós o si pateixes dolor, o si estàs ansiós per patir un dolor intens. No obstant això, aquesta barreja pot fer que el teu ritme cardíac i respiratori baixin massa al punt de posar-te en risc.

3. Analgèsics opiacis + benzodiazepines + Carisoprodo (relaxant muscular)

El metge afirma que aquesta combinació podria ser mortal, tot i que moltes persones, especialment les que estan molt estressades, podrien arribar a ingerir aquesta combinació i posar-se en risc.

4. Warfarina (anticoagulant) + aspirina

Sacks també assenyala que la combinació de warfarina amb aspirina pot augmentar significativament el risc d'hemorràgia. El perill pot augmentar si a més es prenen pastilles d'all o vegetals de fulles verdes com els espinacs, el bròquil i la col.

4. Principis actius dels analgèsics

4.1. Definició de principi actiu

El Reial Decret 1345/2007, de 11 d'octubre, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment defineix el principi actiu com "tota matèria, qualsevol que sigui el seu origen (humà, animal, vegetal, químic o d'un altre tipus) a la qual s'atribueix una activitat apropiada per constituir un medicament".

Els principis actius són la substàncies a les quals es deu l'efecte farmacològic d'un medicament, i el seu ús es remunta a la prehistòria. Antigament, es considera que els principis actius eren herbes i substàncies naturals; després, durant els últims segles, es van anar aïllant els seus components de les plantes, i al segle XX es va aconseguir identificar l'estructura de moltes d'ells. L'activitat d'un principi actiu varia a causa de la naturalesa d'aquest, però sempre està relacionat a la quantitat ingerida o absorbida. Cada principi actiu sol associar-se amb un excipient.

4.2. Àcid acetilsalicílic

4.2.1. Propietats

- Analgèsiques
- Antiinflamatòries
- Antipirètiques
- Antiagregant plaquetari

Posseeix la propietat de reduir la inflamació de diverses causes. Bé siguin per un traumatisme, un cop o per una malaltia que provoca la inflamació de teixits tous com músculs i tendons.

L'àcid acetilsalicílic com analgèsic és capaç d'alleujar el dolor i les molèsties en tot el cos.

També funciona com antipirètic, tot i que una de les propietats de l'àcid acetilsalicílic més utilitzades és com anticoagulant. El seu poder d'acció evita que la sang s'estanqui i impedeix la formació de trombes sanguinis. És receptat a pacients d'infart agut de miocardi i persones amb problemes de circulació.

4.2.2. Història

No va ser fins a les primeres dècades del segle XIX que els científics van descobrir un compost anomenat salicina, que estava present en els salzes i era eficaç per alleujar els dolors. Només cal revisar els registres històrics deixats per Hipòcrates per saber que, 4 segles abans de la nostra era, ja es feia servir pols de l'escorça i les fulles de l'arbre de salze per ajudar a calmar dolors i baixar la febre.



Figura 16

Llavors, tornant al segle XIX, no va passar molt temps més perquè els homes de ciència aconseguissin separar l'ingredient actiu present en l'escorça d'aquest arbre. Així, en 1828, un professor de farmàcia de la Universitat de Munic va aïllar una petita quantitat de cristalls de color groc i sabor amarg als quals va batejar amb el nom de salicina. Dos científics italians ho havien aconseguit dos anys abans, però en estat pur. El 1929, el francès Henri Leroux va obtenir, mitjançant un nou procediment d'extracció, 30 grams de salicina d'un quilo i mig d'escorça.

L'any 1838, el químic italià Rafael Piria, que treballava en aquest llavors a la Universitat de la Sorbona, a París, va ser qui va dividir la salicina en un sucre i en un component aromàtic anomenat salicilaldehid; per obtenir després del segon, mitjançant hidròlisi i oxidació, un àcid d'agulles cristal·litzades incolores al que va batejar amb el nom de "àcid salicílic". El problema es va presentar en notar que el nou àcid obtingut era molt fort perquè l'estómac ho suportés.

Les investigacions van continuar i el 1853 el químic francès Charles Gerhardt aconseguí neutralitzar-ho agregant-li sodi (amb el qual es forma salicilat de sodi) i clorur d'acetil, donant origen així a l'àcid acetilsalicílic.

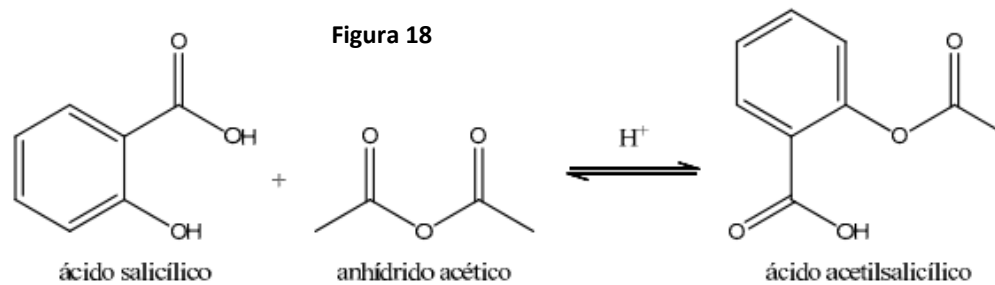
Tot i la importància del descobriment, Gerhardt no va sentir desitjos de comercialitzar-ho i va abandonar el seu gran descobriment. Llavors, l'últim any del segle XIX, quan el químic alemany Felix Hoffmann, que treballava a l'empresa Bayer, va redescobrir la fórmula, els va convèncer de fabricar-la. D'aquesta manera, es va patentar la fórmula de l'aspirina al febrer de l'any 1900, que primer es va vendre en pols i finalment en pastilles cap al 1915.



Figura 17

4.2.3. Síntesi

L'aspirina (àcid acetilsalicílic) pot preparar-se per reacció entre l'àcid salicílic i l'anhídrid acètic:



En aquesta reacció, el grup hidroxil fenòlic reacciona amb l'anhídrid acètic per formar el grup èster. Per tant, la formació de l'àcid acetilsalicílic és una reacció d'esterificació. Aquesta reacció necessita un catalitzador àcid, indicat com H⁺ sobre les fletxes de l'equilibri.

Quan la reacció es completa, quedaran presents en la barreja de reacció l'àcid salicílic i l'anhídrid acètic no reaccionat, juntament amb àcid acetilsalicílic, l'àcid acètic i el catalitzador. La tècnica utilitzada per purificar l'àcid acetilsalicílic de les altres substàncies es diu cristal·lització. El principi bàsic d'aquesta tècnica és simple. Al final de la síntesi, la barreja de reacció estarà calent i totes les substàncies en dissolució. A mesura que es refreda la dissolució, la solubilitat de l'àcid acetilsalicílic decreixerà, i gradualment cristal·litzarà. Ja que les altres substàncies són líquids a temperatura ambient o estan presents en petites quantitats, els vidres formats estaran compostos, principalment, per àcid acetilsalicílic. D'aquesta manera aconseguim la separació de l'àcid acetilsalicílic de les altres substàncies. La purificació del compost es porta a terme recristal·litzant en aigua. L'àcid acetilsalicílic és poc soluble en aigua i algunes de les impureses són solubles en aigua.

La impuresa més probable en el producte final és el mateix àcid salicílic, que pot procedir d'una reacció incompleta dels compostos de partida o de la hidròlisi (reacció amb aigua) del producte durant el procés de purificació.

L'àcid salicílic és un fenol i formarà un complex acolorit amb el clorur fèrric (ió Fe^{3+} , test de puresa). L'aspirina no és un fenol per la qual cosa ha de donar negatiu al test de puresa amb clorur fèrric. La puresa del nostre producte es pot determinar també obtenint el punt de fusió.

4.2.4. Farmacocinètica

S'absorbeix ràpidament pel tracte digestiu, si bé les concentracions intragàstriques i el pH del suc gàstric afecten la seva absorció. S'hidrolitza de manera parcial a àcid salicílic durant el primer pas a través del fetge i es distribueix àmpliament per tots els teixits de l'organisme. S'uneix poc a les proteïnes del plasma, però ha de ser administrada amb precaució a pacients tractats amb fàrmacs que es fixen fortament a les proteïnes del plasma, com és el cas dels anticoagulants i antidiabètics orals. Després de l'administració oral i segons les dosis administrades, s'observen salicilats en plasma als 5-30 min i les concentracions màximes s'obtenen als 0,25-2 h. Les concentracions plasmàtiques han de ser com a mínim de 100 mg / ml per obtenir un efecte analgèsic i s'observen efectes tòxics amb concentracions superiors a 400 mg / ml. L'aspirina es metabolitza en 99% a salicilat i altres metabòlits. La vida mitjana d'eliminació del plasma és de 15 a 20 min. A la llet materna (com salicilat): vida mitjana de 3,8 a 12,5 h després d'una sola dosi de 600 mg d'àcid acetilsalicílic. L'eliminació és renal, principalment com a àcid salicílic lliure i com a metabòlits conjugats, en la llet materna s'elimina com salicilat: de 5 a 8 h després d'ingerir la mare una dosi única de 650 mg d'àcid acetilsalicílic s'han detectat concentracions màximes de salicilat de 173-483 mg / ml.

4.2.5. Posologia

En adults:

- Febre o dolor lleus:
325-1000 mg / 4 h via oral, fins a un màxim de 4 g / dia.
- Artritis reumatoide:
3,6-5,4 g / dia via oral en dosis dividides.

- Febre reumàtica aguda:
5-8 g / dia via oral en dosis dividides.
- Atacs isquèmics transitoris o accident cerebrovascular:
 - Prevenció primària en pacients d'alt risc:
325 mg via oral a dies alterns
 - Prevenció secundària:
325-1300 mg / dia via oral en dosis dividides. Per a la prevenció secundària 325 mg / dia és tan efectiu com 1300 mg / dia amb menor risc d'efectes adversos
- Reducció de risc d'infart de miocardi:
 - Prevenció primària en homes sans de més de 49 anys amb factors de risc cardiovasculars:
325 mg via oral a dies alterns
 - Prevenció secundària:
160-325 mg / dia via oral
- Angina inestable:
325 mg / dia via oral amb teràpia d'heparina intravenosa
- Bypass arterial coronari:
160-325 mg / dia via oral començat 6 hores després de l'operació, precedit per dipiridamol (100 mg quatre vegades al dia 24-48 hores abans de la cirurgia amb una dosi administrada 1-2 hores abans del bypass i després suspès 48 hores després de la cirurgia).
- Fibril·lació atrial no reumàtica:
 - Pacients menors de 75 anys:
325 mg / dia via oral; però, els beneficis relatius de aspirina sobre warfarina (utilitzant una ràtio internacional normalitzat de 2,0-3,5) segueix sense estar clar

En nens:

- Com analgèsic / antipirètic:

65 mg / Kg / dia via oral en 4-6 dosis dividides, fins a un màxim de 3,6 g / dia. Alternativament (2-3 anys) 162 mg / 4 hr; (4-5 anys) 243 mg / 4 hr; (6-8 anys) 325 mg / 4 hr; (9-10 anys) 405 mg / 4 hr; (11 anys) 486 mg / 4 hr; (12 anys o més) 650 mg / 4 hr.

- Artritis reumatoide juvenil:

90-130 mg / Kg / dia via oral en dosis dividides.

- Febre reumàtica aguda:

100 mg / kg / dia via oral en dosis dividides inicialment, després 75 mg / Kg / dia en dosis dividides durant 4-6 setmanes.

4.2.6. Efectes adversos

Com tots els medicaments, l'aspirina pot produir efectes adversos, encara que no totes les persones els pateixin.

Efectes adversos freqüents (observats entre 1 i 10 de cada 100 persones):

- Trastorns gastrointestinals, com úlcera d'estómac, úlcera d'intestí, sagnat gastrointestinal, dolor d'abdomen, digestió pesada, cremor, acidesa, molèsties gàstriques, nàusees i vòmits.
- Trastorns respiratoris, com dificultat per respirar (asma, espasme bronquial), congestió nasal i rinitis.
- Urticària, erupcions cutànies, angioedema (inflamació i inflor que afecta la cara, llavis, boca, llengua o gola, que pot causar dificultat en empassar o respirar) i picor.
- Hipoprotrombinèmia (alteració de la coagulació) quan s'administra en dosis altes.

Efectes adversos poc freqüents (observats entre 1 i 100 de cada 1.000 persones):

- Síndrome de Reye en menors de 16 anys amb processos febrils, grip o varicel·la
- Trastorns del fetge, especialment en pacients amb artritis juvenil
- Anèmia

Amb dosis prolongades d'àcid acetilsalicílic, s'han observat els següents efectes adversos, la freqüència no s'ha pogut establir amb exactitud: marejos, sorolls a les orelles, sordesa, sudoració, mal de cap, confusió, insuficiència renal i nefritis intersticial aguda (inflamació a nivell del ronyó).

4.2.7. Contraindicacions

S'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb malaltia renal, úlcera gàstrica, predisposició a hemorràgia o hipoprotrombinèmia, durant la teràpia anticoagulant o amb una història d'asma. A causa de l'associació amb la síndrome de Reye, no es recomana l'ús de salicilats en nens i adolescents amb símptomes de grip o varicel·la. Aquells que desenvolupen broncoespasme a l'aspirina poden desenvolupar una reacció similar a altres medicaments antiinflamatoris no esteroides. El salicilat sòdic i altres salicilats no acetilats solen ser ben tolerats en aquests pacients. Els salicilats passen a la llet materna en baixes concentracions, encara que els seus metabòlits glucurònids les s'incrementen. Dosis majors d'1 g acaben en concentracions de salicilats notablement més altes en llet i pot donar lloc a concentracions plasmàtiques elevades en lactants. Antiinflamatoris no esteroides com l'ibuprofè es prefereixen a l'aspirina durant la teràpia a llarg termini. La ingestió materna d'aspirina pot interferir amb la contractilitat uterina i perllongar la gestació i el part. La funció plaquetària materna i neonatal pot estar afectada, donant lloc a pèrdua incrementada de sang materna en el part i proves anormals de funció plaquetària i hemorràgia clínica en nounats, incloent hemorràgia intracranial.

L'administració repetida d'aspirina pot acabar en hipertensió pulmonar. No obstant, una extensa revisió retrospectiva va indicar que l'ús d'aspirina durant el primer trimestre d'embaràs no va incrementar el risc de defectes cardíacs congènits en relació a altres malformacions estructurals. L'etiquetatge d'aspirina ara esmenta que no s'hauria d'utilitzar durant el tercer mes d'embaràs llevat que sigui supervisat per un metge.

4.3. Paracetamol

4.3.1. Propietats

El paracetamol, també conegut com acetaminofén, és un fàrmac amb propietats analgèsiques (que combat el dolor) i antipirètiques (que combat la febre), disponible al mercat en pastilles, xarop, gotes o supositoris.

L'acetaminofén té poca activitat antiinflamatòria, per tant és segur per a pacients amb problemes gàstrics, renals o cardiovasculars. No obstant, la mateixa falta d'activitat antiinflamatòria que el fa més segur també és responsable de la seva ineficàcia en el tractament del dolor d'origen inflamatori, com són els casos de gota, artritis reumatoide o osteoartrosi.

4.3.2. Història

Igual que amb la història de l'aspirina, la història del paracetamol es remunta a l'inici de la història de la humanitat, quan l'ésser humà ja s'interessava per descobrir remeis per les malalties i, sobretot, per als dolors i la febre.

No obstant, el descobriment del paracetamol, podria datar-se del segle XIX i té un origen accidental.

El Departament de Medicina Interna de la Universitat d'Estrasburg estava centrat en la investigació dels cucs intestinals i en possibles remeis. El Professor Adolf Kussmaul va demanar als seus dos assistents (Arnold Cahn i Paul Hepp) que tractessin als pacients amb naftalè. Els resultats no foren satisfactoris, però Paul Hepp va prosseguir amb els estudis en observar en un pacient una baixada important de la febre que patia. Però això no tenia gaire sentit, per què a altres pacients que, en el passat, van ser tractats amb naftalè no els va passar el mateix?, per què a aquest pacient li baixava la febre?, per què aquests pacients presentaven paracetamol en orina?. Aquestes eren algunes de les preguntes que els científics es feien.

Després d'una sèrie d'indagacions, Paul Hepp va descobrir que, en realitat, la farmàcia que els havia proveït dels compostos havia comès un error i, en lloc de lliurar-los naftalè, els havia servit acetanilida. Gràcies a aquesta sentència, es va descobrir l'efecte antipirètic de l'acetanilida.

El primer ús clínic de paracetamol data de 1893 i el realitzà von Mehriq, però va concloure que no hauria de ser utilitzat pels seus efectes secundaris (en concret per causar metahemoglobinèmia).

A meitat de la dècada dels 50 (segle XX), es llançà un medicament basat en paracetamol, aspirina i cafeïna en Estats Units (Triagesic). Aquest es va retirar del mercat pels seus efectes secundaris en les cèl·lules sanguínies que, posteriorment, es refutarien. Així, el 1955 tornaria al mercat nord-americà i, el 1956 ja es podien trobar comprimits de 500 mg al Regne Unit.

4.3.3. Síntesi

El paracetamol es prepara per reacció de l'anhídrid acètic amb p-aminofenol. La reacció té lloc amb selectivitat funcional, ja que el grup amino del p-aminofenol reacciona més ràpid que el grup hidroxil, de manera que només s'obté l'amida. No cal l'ús de catalitzador (piridina), ja que el reactiu és una amina. S'obté el p-acetilaminofenol, també anomenat paracetamol, compost conegut com a fàrmac per les seves propietats analgèsiques i antipirètiques.

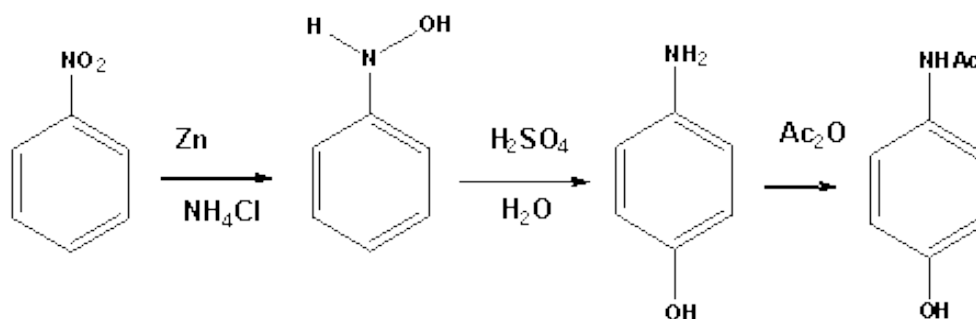


Figura 19

4.3.4. Farmacocinètica

Després de l'administració oral el paracetamol s'absorbeix ràpida i completament pel tracte digestiu. Les concentracions plasmàtiques màximes s'assoleixen als 30-60 minuts, tot i que no estan del tot relacionades amb els màxims efectes analgèsics. El paracetamol s'uneix a les proteïnes del plasma en un 25%. Aproximadament una quarta part de la dosi experimenta en el fetge un metabolisme de primer pas. També és metabolitzada al fetge la major part de la dosi terapèutica, produint sulfats, que són posteriorment eliminats en l'orina. Entre un 10-15% de la dosi experimenta un metabolisme oxidatiu mitjançant els isoenzims del citocrom P450, sent posteriorment conjugat amb cisteïna i àcid mercaptúric. Després d'una sobredosi, en presència de malnutrició, o d'alcoholisme existeix una depleció hepàtica dels glucurònids i sulfats de manera que el paracetamol experimenta el metabolisme oxidatiu que és el més tòxic, mitjançant el sistema enzimàtic CYP2I1 i CYP1A2. També pot ocórrer aquest metabòlit quan el paracetamol s'administra amb fàrmacs que són inductors hepàtics.

En la insuficiència renal poden acumular-se els metabòlits però no el fàrmac sense alterar.

La semivida del paracetamol és de 2-4 hores en els pacients amb la funció hepàtica normal, sent pràcticament indetectable en el plasma 8 hores després de la seva administració. En els pacients amb disfunció hepàtica la semivida augmenta substancialment, fet que pot ocasionar el desenvolupament d'una necrosi hepàtica

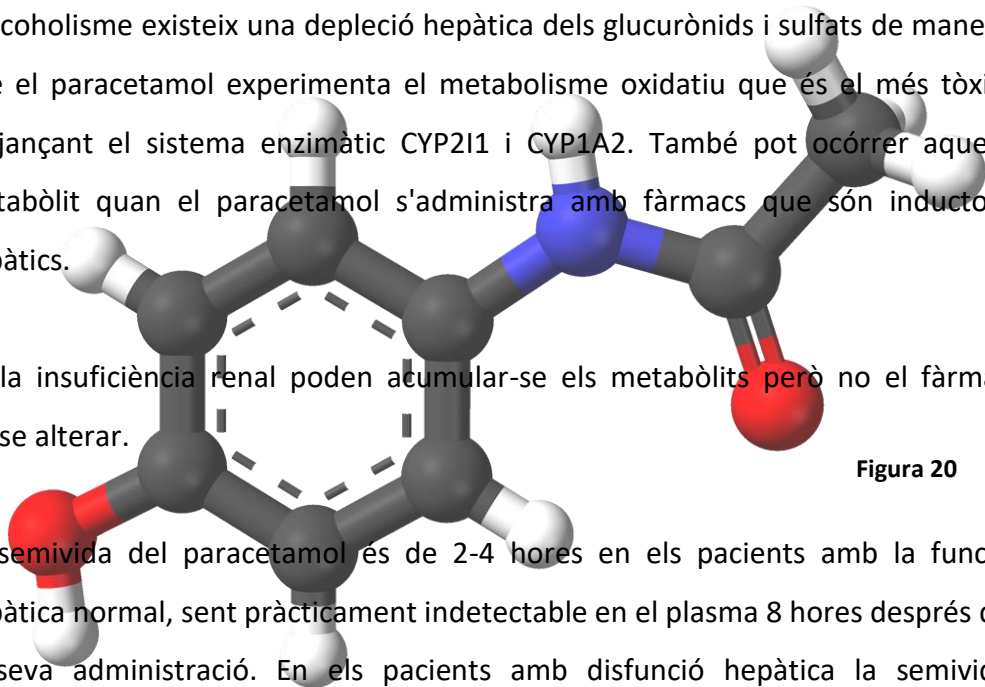


Figura 20

4.3.5. Posologia

- Tractament del dolor lleuger / moderat o febre (cefalees, miàlgies, mal d'esquena, dolor dental, dismenorrea, molèsties associades als refredats o grip, etc)

Administració oral o rectal:

- Adults i nens > 12 anys: 325-650 mg per via oral o rectal cada 4-6 hores. Alternativament, 1.000 mg, 2-4 vegades al dia. No han de sobrepassar dosis de més d'1 g de cop o més de 4 g al dia.
 - Nens de <12 anys: 10-15 mg / kg per via oral o rectal cada 4-6 hores. No administrar més de cinc dosis en 24 hores.
 - Nounats: 10-15 mg / kg per quilo per via oral cada 6-8 hores.
- Tractament del dolor osteoartrític
- Administració oral:
- Adults: l'Associació Americana de Reumatologia recomana el paracetamol com a tractament d'elecció per a la osteoartritis de maluc o de genoll. El paracetamol en dosis de 4 g per dia per via oral és igual d'efectiu que l'ibuprofè en dosis de 1,2 a 2,4 g.

Malalts amb insuficiència hepàtica: el paracetamol ha de ser utilitzat amb precaució en pacients amb la funció hepàtica alterada o amb història de sobredosi. No s'ha d'utilitzar en pacients amb història d'alcoholisme. Els pacients amb malaltia hepàtica estable poden ser tractats amb dosis terapèutiques de paracetamol per a l'alleugeriment de dolors episòdics de curta durada (menys de cinc dies).

Pacients amb insuficiència renal: tot i que el paracetamol és el fàrmac d'elecció pel tractament del dolor episòdic en els malalts renals, no es recomana el seu ús crònic. Les dosis han de ser modificades en funció de la resposta clínica i el grau d'insuficiència renal.

4.3.6. Efectes adversos

El paracetamol és hepatotòxic encara que en la major part de les ocasions aquesta toxicitat és el resultat d'una sobredosi o de dosis excessives administrades crònicament. L'hepatotoxicitat induïda pel paracetamol es manifesta com necrosi hepàtica, icterícia, hemorràgies, i encefalopatia.

Després d'una sobredosi, les lesions hepàtiques es manifesten als 2 o 3 dies. A les 2-3 hores de la sobredosi s'observen nàusees / vòmits, anorèxia, i dolor abdominal amb elevació dels enzims hepàtics i hipoprotrombinèmia. Es poden produir hemorràgies gastrointestinals secundàries als baixos nivells de protrombina. La recuperació té lloc en un període d'entre cinc i deu dies. Els nens tenen menor risc de desenvolupar hepatotoxicitat, possiblement a causa del seu diferent metabolisme.

Els fàrmacs i agents que afecten la funció del citocrom P 450 i l'alcohol poden agreujar la intoxicació per paracetamol. També s'ha suggerit que l'administració de dosis elevades en dejú pot ser potencialment hepatotòxica. En cas de sobredosi, el tractament d'elecció és la N-acetilcisteïna, que actua com a donador de -SH en substitució del glutatió.

S'ha descrit metahemoglobinèmia després de dosis elevades de paracetamol que pot ocasionar hemòlisi i per tant anèmia hemolítica, amb la corresponent cianosi de les mucoses, ungles i pell. Els nens són més susceptibles que els adults a desenvolupar aquesta reacció adversa.

Altres efectes hematològics comunicats amb el paracetamol són neutropènies, leucopènia, trombocitopènia, i pancitopènia.

La reaccions d'hipersensibilitat poden manifestar-se per urticària, eritema i febre.

4.3.7. Contraindicacions

Els pacients alcohòlics o amb hepatitis vírica tenen risc d'una hepatotoxicitat pel paracetamol pel fet que la conjugació del fàrmac pot ser reduïda. La depleció de les reserves de glutatió hepàtic limita la capacitat del fetge per conjuguar el paracetamol, predisposant al pacient per a noves lesions hepàtiques. Per tant, en els pacients amb malaltia hepàtica estable, es recomana l'administració de les dosis mínimes durant un màxim de 5 dies.

Els pacients no s'han d'automedicar amb paracetamol si consumeixen més de tres begudes alcohòliques al dia o durant més de cinc dies en el cas dels nens i durant més de deu dies en els adults. La febre no ha de ser tractada amb paracetamol durant més de tres dies sense consultar el metge. L'administració crònica de paracetamol s'ha d'evitar en pacients amb malaltia renal crònica.

Els pacients amb deficiència de les G6PD (glucosa-6-fosfat deshidrogenasa) tenen un major risc d'hemòlisi.

El paracetamol ha de ser utilitzat amb precaució en els pacients amb asma que mostrin sensibilitat als salicilats. S'han d'evitar dosis de més d'1 g en pacients asmàtics que siguin sensibles a l'aspirina.

El paracetamol pot interferir amb els sistemes de detecció de glucosa reduint en un 120% els valors mitjans de la glucosa.

4.4. Quan és millor prendre Aspirina i quan Paracetamol?

El paracetamol està indicat per actuar contra el dolor i la febre: de fet, és l'analgèsic de primera elecció per baixar la febre o per un mal de cap i no té els riscos gastrointestinals que tenen els antiinflamatoris no esteroides o AINE, com l'aspirina. Les dosis de 500 o 650 mil·ligrams solen ser suficients per alleujar el dolor o per baixar la febre. La dosi diària en adults no ha de superar els quatre grams.

No és agressiu per a l'estómac i és el més adequat per a dones embarassades i durant la lactància, nens i gent gran. No obstant, en dosis molt elevades pot danyar greument el fetge i, fins i tot, causar la mort.

L'aspirina és un dels medicaments més antics i més utilitzats a tot el món. Pertany a la família dels antiinflamatoris no esteroides (AINE). El seu principi actiu (àcid acetilsalicílic) és adequat per combatre el dolor lleu, de cap, menstrual

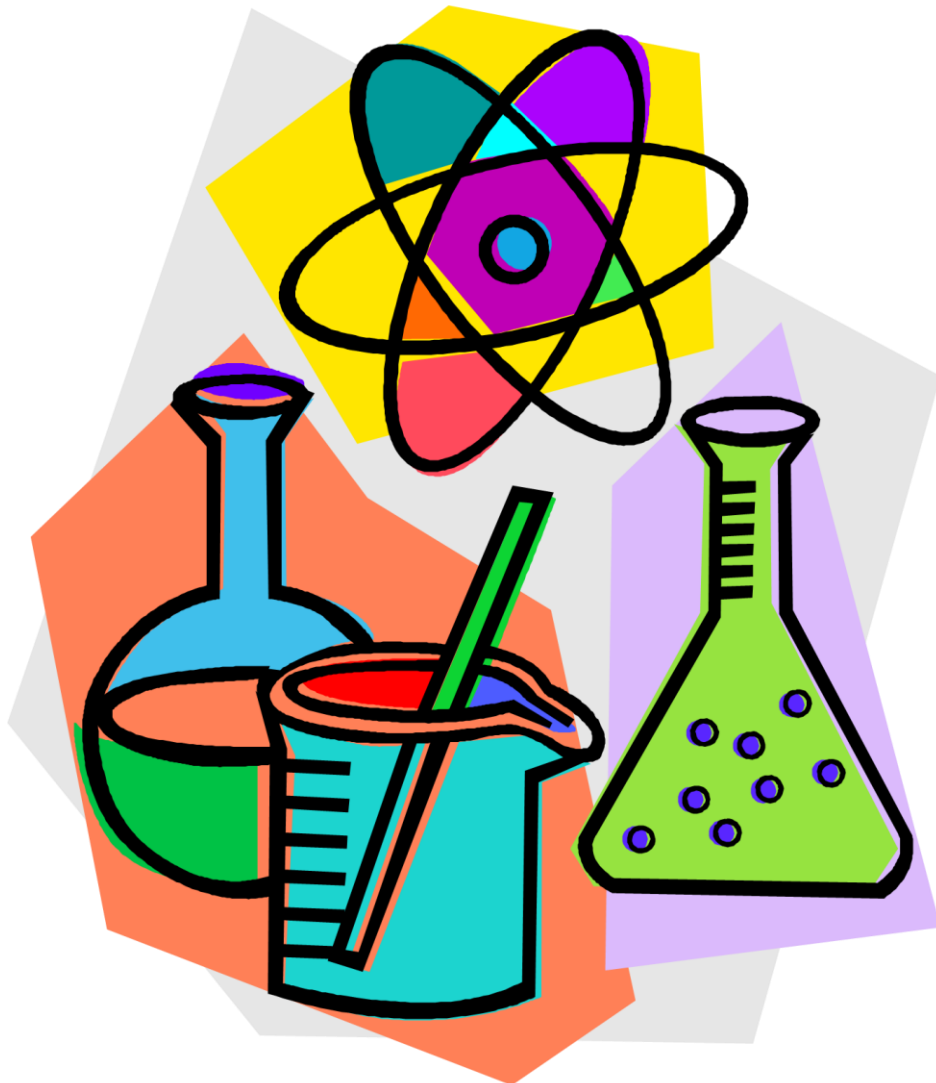
i per la febre. Es pren en dosis de 500 mg cada 6 h. A diferència del paracetamol, es recomana prendre l'aspirina amb els àpats.

També s'ha utilitzat molt en baixes dosis com a preventiu de certs riscos cardiovasculars.

En ser de la família dels AINE, comparteix amb aquests efectes adversos gastrointestinals, per tant cal evitar-la en cas d'úlcers, asma, malalties de fetge o ronyó, problemes de coagulació, durant l'embaràs i durant la lactància.

PART PRÀCTICA

PRÀCTIQUES AL LABORATORI



5. PRÀCTICA I

Extracció del principi actiu Àcid

Acetilsalicílic

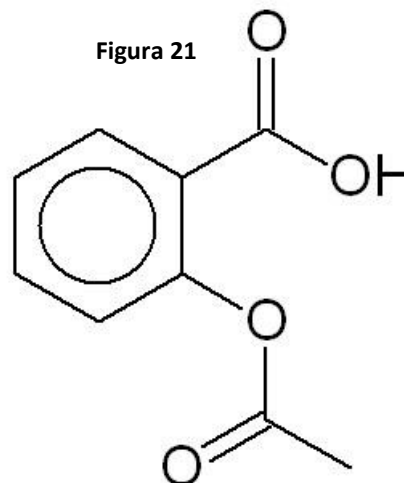
Recepta *Educación Química*



5.1. PRIMERA PART (extracció del principi actiu)

5.1.1. PART TEÒRICA

Un fàrmac és un compost químic d'estructura ben definida amb utilitat terapèutica o de diagnòstic. La seva associació amb els components necessaris per a donar-li una forma de dosificació adequada constitueix el medicament. L'àcid acetilsalicílic ($C_9H_8O_4$); també conegut amb el nom d'Aspirina, és un fàrmac de la família dels salicats, usat freqüentment com a antiinflamatori, analgèsic, per a l'alleujament del dolor lleu i moderat, antipirètic per a reduir la febre i indicat per a persones amb alt risc de coagulació sanguínia.



Per tal d'avaluar la puresa d'una substància hem d'aïllar-la mitjançant l'extracció i podem utilitzar el mètode de recristal·lització. Amb aquest mètode podem purificar compostos sòlids a temperatura ambient.

5.1.2. OBJECTIU

L'objectiu de la pràctica és extreure, a partir d'una forma farmacèutica general, l'àcid acetilsalicílic, que n'és el principi actiu. També determinar la seva puresa i les constants físiques.

5.1.3. REACTIUS

- AAS 500 mg (17 unitats)
- Etanol 95 %
- Sulfat de coure pentahidratat
- Aigua (líquida i gel)

5.1.4. MATERIALS

- Espàtula
- Vidre de rellotge
- Matràs Erlenmeyer de 250 ml
- Morter de porcellana
- Matràs Kitasato
- Embut Büchner
- Trompa de buit
- Placa calefactora
- Proveta de 10 i 100 ml
- Cristal·litzador
- Tisores
- Paper de filtre
- Vas de precipitats
- Dessecador
- Balança
- Aigua destil·lada
- Gel
- Ulleres de seguretat

Figura 22



5.1.5. PROCEDIMENT

Primerament fem que quedem les 17 pastilles senceres a un vidre de rellotge per pesar-les a la balança, després les dipositem al morter de porcellana i les aixafem fins que queden en forma de pols. A continuació posem les pastilles prèviament aixafades al vidre de rellotge i les tornem a pesar a la



Figura 23

balança. Seguidament fem els càlculs adients per saber quina quantitat d'etanol necessitem i la mesurem amb l'ajuda d'una proveta de 100 ml. Passem l'etanol que està a la proveta i les pastilles en forma de pols a un matràs de 250 ml.

Tot seguit introduïm el matràs dintre d'una cassola a un bany d'aigua calenta per afavorir la dissolució de l'àcid acetilsalicílic en l'alcohol. Quan aquest

s'ha solubilitzat, traiem el matràs de la cassola i passem la barreja a l'embut Büchner que està connectat a un matràs kitasato. El filtrat passa al matràs i el sòlid el separem amb l'ajuda del paper de filtre que hem col·locat al Büchner.

Quan acabem amb aquest procés, observem que els excipients queden al filtre i que d'altra banda l'àcid acetilsalicílic queda diluït amb l'alcohol al fons del matràs.

A continuació fem la mescla d'AAS i alcohol a una cassola amb aigua freda i gel, per tal d'afavorir la insolubilització del principi actiu degut a la disminució de la temperatura i per tant, afavorir la seva cristal·lització. Quan l'àcid acetilsalicílic comença a refredar-se, fem la mescla a un cristal·litzador per a que el principi actiu es cristal·litzi i l'alcohol s'evapori a temperatura ambient.

Després utilitzem un dessecador per eliminar l'aigua del filtre on hi han els excipients. Per fer això posem el sulfat de coure sense 12 H₂O al fons del dessecador per tal de deshidratar el nostre precipitat. Finalment tapem el dessecador.

Si l'alcohol no s'ha evaporat del tot al cristal·litzador, tornem a filtrar per tal de separar l'etanol de l'àcid acetilsalicílic més ràpidament. Deixem que cristal·litzi de nou i es formi l'àcid acetilsalicílic pur.

5.1.6. CÀLCULS I RESULTATS

Massa de 17 unitats de medicament senceres: 14,405 g

Massa de 17 unitats de medicament aixafades: 14,371 g

Es necessiten 25 ml d'alcohol per cada 5 g de mostra, per tant:

$$14,37 \text{ g medicament} \cdot \frac{25 \text{ ml } CH_3CH_2OH}{5 \text{ g medicament}} = 71,855 = 72 \text{ ml } CH_3CH_2OH$$

5.1.7. CONCLUSIONS I OBSERVACIONS

L'àcid acetilsalicílic no ha cristal·litzat, per tant, no hem aconseguit el principi actiu. Si hagués sortit bé, el principi actiu (en ser una substància pura) hagués cristal·litzat. Aquest error pot ser degut a que l'alcohol no s'hagi evaporat del tot al cristal·litzador. Finalment podem extreure una petita quantitat de cristalls geomètrics de la paret del cristal·litzador, l'AAS:

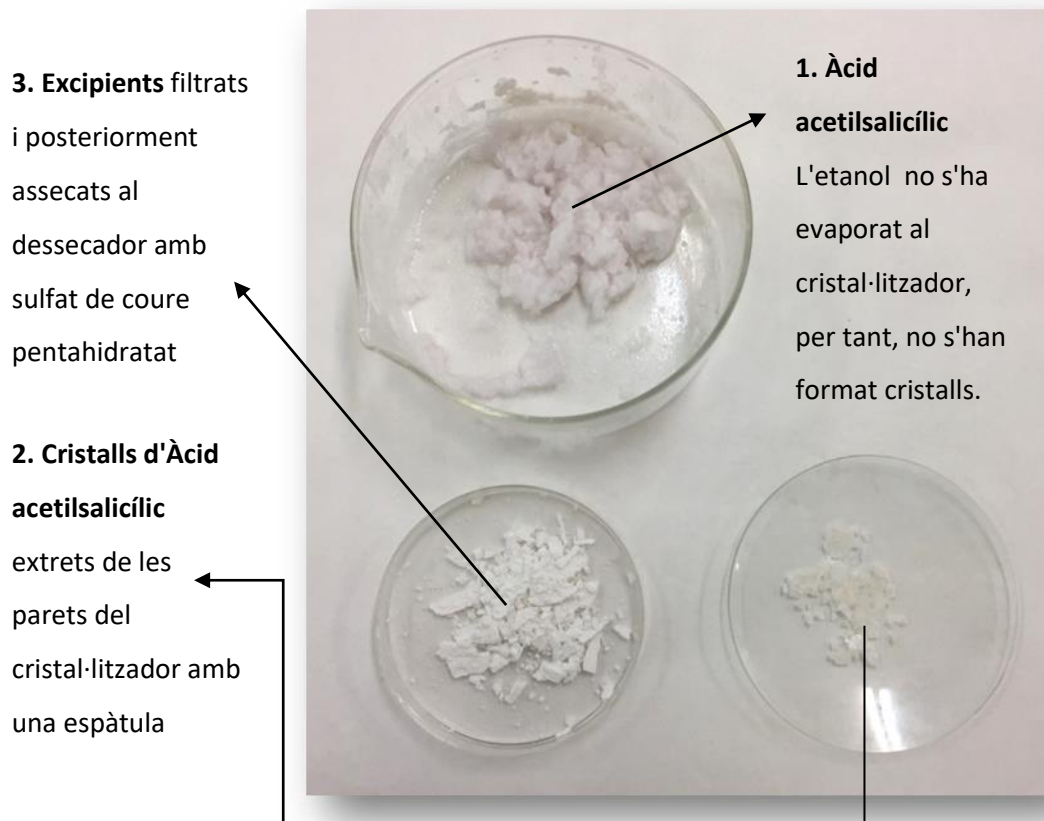


Figura 24

5.2. SEGONA PART (determinació de la puresa de l'AAS)

5.2.1. PART TEÒRICA

Les substàncies químiques que són pures tenen com a característica certes constants físiques: punt de fusió, punt d'ebullició, índex de refracció... Aquestes constants ens permeten avaluar la puresa.

La recristal·lització és un dels millors mètodes físics per purificar compostos sòlids a temperatura ambient. Per a que un dissolvent es consideri adequat per a la recristal·lització, ha de complir els següents requisits: solubilitat a grans temperatures, poc soluble a baixes temperatures; que no reaccioni amb el solut que sigui volàtil per a més fàcil eliminació; que les impureses siguin molt més solubles en fred que en el solut.

5.2.2. OBJECTIU

Determinar la puresa del principi actiu àcid acetilsalicílic prèviament extret del fàrmac genèric AAS, primer de manera teòrica i després de manera pràctica, per comprovar que hem aconseguit aïllar el principi actiu del medicament correctament.

a) Amb càlculs

5.2.3. REACTIUS

- AAS cristal·litzat
- Excipients

5.2.4. MATERIALS

- Balança
- Espàtula
- Vidre de rellotge

5.2.5. PROCEDIMENT

Primer traiem els cristalls d'AAS del cristal·litzador i els posem a un vidre de rellotge. Després traiem també els excipients (midó i altres) del dessecador i pesem la quantitat obtinguda (3,534 g).

Més tard dividim aquesta quantitat entre les 17 unitats que utilitzem per fer la pràctica anterior i obtenim $0,208=0,21$ g d'excipient/pastilla.

A continuació dividim la massa de les pastilles aixafades entre 17 per saber la quantitat de massa per pastilla ($14,371/17=0,845$ g/pastilla). Li restem als 0,845 g/pastilla la quantitat suposada d'AAS (principi actiu) i queden 0,345 g d'excipient/pastilla.

5.2.6. CÀLCULS I RESULTATS

$$\frac{3,534 \text{ g d'excipient}}{17 \text{ unitats}} = \mathbf{0,208 \text{ g d'excipient/pastilla (pràctica)}}$$

$$\frac{14,371 \text{ g pastilles aixafades}}{17 \text{ unitats}} = 0,845 \text{ g/pastilla}$$

$$0,845 \text{ g pastilla} - 0,5 \text{ g d'AAS (principi actiu)} = \mathbf{0,345 \text{ g d'excipient/pastilla (teoria)}}$$

– S'han perdut: $0,345 - 0,208 = 0,137 \text{ g d'excipient/pastilla}$

5.2.7. CONCLUSIONS I OBSERVACIONS

En la pràctica obtenim un resultat de 0,21 g d'excipient/pastilla. Si fem els càlculs tenim que la massa d'excipient per pastilla que hauria d'haver és de 0,345 g. Hem perdut una quantitat de 0,137 g d'excipients/pastilla, per tant, podríem concloure que el principi actiu que ha cristal·litzat és l'AAS pur, ja que la massa aïllada d'excipient no supera la quantitat que, d'acord al prospecte, conté cada pastilla. Per confirmar que la substància separada de l'excipient és l'Àcid Acetilsalicílic mesurarem el seu punt de fusió tal i com s'explica a l'apartat següent.

b) Amb punt de fusió

5.2.8. REACTIUS

- Àcid acetilsalicílic

5.2.9. MATERIALS

- Tub Thiele
- Oli de vaselina
- Termòmetre
- Vidre de rellotge
- Tubs capil·lars
- Suport
- Pinça
- Gomes de pollastre
- Espàtula
- Bec Bunsen



Figura 25

5.2.10. PROCEDIMENT

Per començar fiquem l'AAS a un vidre de rellotge i dipositem una petita quantitat d'aquest a un tub capil·lar. Després lliguem el tub capil·lar, amb l'AAS al seu interior, al termòmetre mitjançant una goma de pollastre.

Al mateix temps fiquem, a un suport, un tub *Thiele* ple d'oli de vaselina i a sota fiquem un bec *Bunsen*. Després d'això fixem

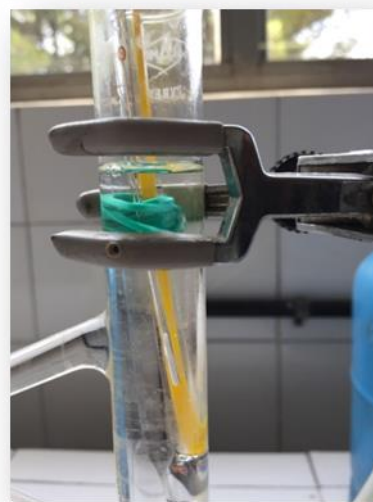


Figura 26



Figura 27

el termòmetre, amb el tub capil·lar lligat per la goma de pollastre, dins del tub *Thiele* amb l'ajuda d'una pinça i encenem el bec. Dintre del tub capil·lar podem observar com es fon l'AAS i a la temperatura que ho fa. Repetim la pràctica 3 cops per assegurar-nos de que els resultats que obtenim són iguals i de que es tracta d'aquest punt de fusió.

Figura 25. Reactius i materials. Font: pròpia

Figura 26. Procés de fusió de l'AAS al tub capil·lar. Font: pròpia

Figura 27. Termòmetre marcant temperatura de 40 °C durant la pràctica. Font: pròpia

5.2.11. CÀLCULS I RESULTATS

- T^a fusió (1)= 132 °C
- T^a fusió (2)= 132 °C
- T^a fusió (3)= 133 °C

5.2.12. CONCLUSIONS I OBSERVACIONS

Com la temperatura que obtenim les tres vegades és gairebé la mateixa, podem concloure que hem aconseguit determinar la temperatura de la substància aïllada i hem comprovat que es correspon amb la de l'AAS (133-135°C). Per tant, tot i que no hem aconseguit la quantitat desitjada, el compost aïllat és l'Àcid Acetilsalicílic.

El fet que la temperatura en el moment de la fusió es mantingui constant ens indica que es tracta d'una substància pura.



Figura 28

6. PRÀCTICA II

Síntesi de l'AAS a partir de l'Ànhidrid
Acètic i de l'Àcid Salicílic



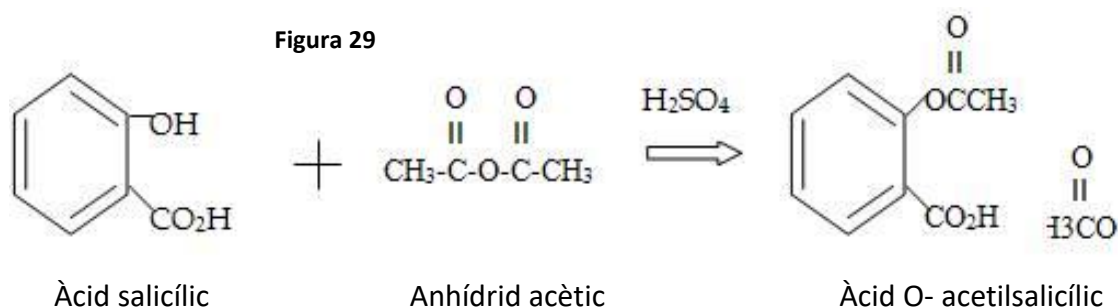
6.1. Recepta I

6.1.1. PART TEÒRICA

L'àcid acetilsalicílic es sintetitza a partir d'àcid salicílic i anhídrid acètic en presència d'àcid, segons la reacció indicada. Un cop sintetitzat és necessari cristal·litzar l'àcid acetilsalicílic per tal d'eliminar les impureses que conté.

L'àcid acetilsalicílic es comercialitza amb el nom d'Aspirina per la firma farmacèutica Bayer i és un dels medicaments més consumits en el món. Va ser sintetitzat a finals del segle XIX pel químic alemany Félix Hoffmann.

Des del punt de vista químic, l'àcid acetilsalicílic és un èster de l'àcid acètic on la part àcida prové d'aquest àcid mentre que la part alcohòlica ho fa de l'àcid salicílic (àcid O-hidroxibenzoic), obtenint-se per reacció de l'anhídrid acètic amb el grup OH de l'àcid salicílic. La reacció que té lloc és:



6.1.2. OBJECTIU

L'objectiu de la pràctica és realitzar un exemple de síntesi orgànica d'interès industrial com n'és l'Aspirina. També ho és comprovar que el producte sintetitzat és la substància pura que preteníem trobar.

6.1.3. REACTIUS

- Àcid salicílic
- Anhídrid acètic
- Àcid sulfúric concentrat
- Aigua (líquida i gel)

6.1.4. MATERIALS

- Matràs de 100 ml
- Vas de precipitats
- Balança
- Provetta de 10 ml
- Vareta
- Placa calefactora magnètica
- Campana extractora
- Embut Büchner
- Trompa de buit
- Pipeta
- Matràs Kitasato
- Paper de filtre

6.1.5. PROCEDIMENT

En un matràs de 100 ml fem, en aquest ordre, 9 mmol d'àcid salicílic, 26,5 mmol d'anhidrid acètic i 2-3 gotes d'àcid sulfúric (degut a la toxicitat i al caràcter corrosiu dels reactius que utilitzem, realitzem tot el procés de síntesi de l'AAS a una campana extractora i amb guants). A continuació agitem la mescla suaument amb una vareta i després amb l'ajuda d'una placa calefactora-agitadora magnètica fins que tots els reactius es dissolen. La reacció exotèrmica que es produeix manté la temperatura del matràs durant uns minuts. Passats 15 minuts, la dissolució s'haurà refredat a temperatura ambient i el contingut del matràs serà una massa sòlida d'àcid acetilsalicílic.

Lavors afegim 20 ml d'aigua freda per hidrolitzar les restes d'anhidrid acètic, agitem bé la suspensió i mantenim el matràs a un bany de gel; el contingut serà una massa sòlida de cristalls d'AAS. Finalment recollim els cristalls per filtració al buit amb un embut *Büchner* i un matràs *Kitasato*.

Figura 30



Figura 30. Reactius a la placa magnètica (dintre de la campana extractora). Font: pròpia

6.1.6. CÀLCULS I RESULTATS

1mmol = 10^{-3} mols

– Àcid salicílic:

P. M = 138,1 g/mol

$$9 \cdot 10^{-3} \text{ mols AS} \cdot \frac{138,1 \text{ g AS}}{1 \text{ mol AS}} = 1,243 \text{ g AS}$$

BALANÇA: **1,245 g AS**

– Anhídrid acètic:

P. M = 102,08 g/mol

d = 1,08 g/ml

$$26,5 \cdot 10^{-3} \text{ mols AA} \cdot \frac{102,08 \text{ g AA}}{1 \text{ mol AA}} \cdot \frac{1 \text{ ml AA}}{1,08 \text{ g AA}} = 2,505 \text{ ml AA}$$

PROVETA 10 ml: **2,6 ml AA**

– Àcid sulfúric:

PIPETA: **2-3 gotes H₂SO₄**

Càlcul del rendiment:

$$1,247 \text{ g AAS} \cdot \frac{1 \text{ mol AAS}}{180,16 \text{ g AAS}} = 6,92 \cdot 10^{-3} \text{ mol AAS}$$

$$\eta = \frac{6,92 \cdot 10^{-3}}{9 \cdot 10^{-3}} \cdot 100 = 77\%$$

6.1.7. CONCLUSIONS I OBSERVACIONS

Després de realitzar l'experiment comprovem que es tracta d'àcid acetilsalicílic mitjançant el punt de fusió. La temperatura de fusió de la substància obtinguda és de 70 °C, per tant no es tracta d'àcid acetilsalicílic (133 - 135 °C). Aquest error

es degut a que vaig ficar més quantitat d'anhídrid acètic del necessari. Tornem a realitzar la pràctica i aquest cop sí que obtenim l'àcid acetilsalicílic. La temperatura de fusió coincideix amb la de l'AAS. Calculem el rendiment de la reacció i ens surt un 77%.

Figura 31



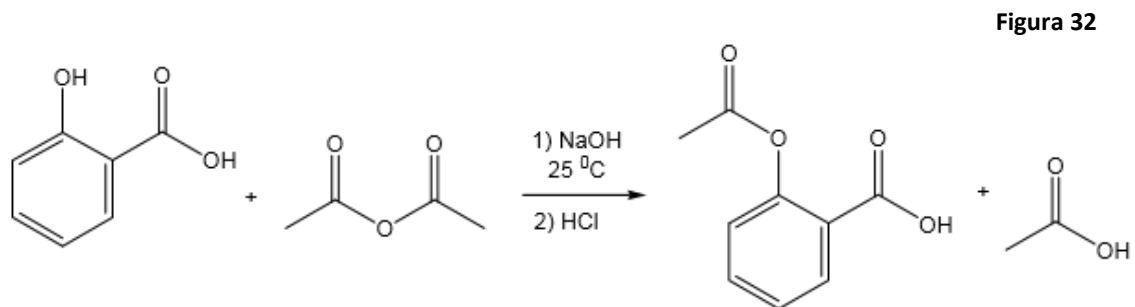
6.2. Recepta II (Química verda)

6.2.1. PART TEÒRICA

L'àcid acetilsalicílic s'utilitza àmpliament com a analgèsic i com antipirètic. També redueix la inflamació i és capaç de prevenir atacs cardíacs. Encara que per a algunes persones presenta efectes col·laterals, se'l considera prou segura per a ser venuda sense prescripció mèdica.

Degut a que és fàcil de preparar, l'aspirina és un dels fàrmacs disponibles menys costosos. És produïda en grans quantitats. De fet la indústria farmacoquímica produeix prop de 200 tones d'aquest fàrmac cada any.

L'objectiu de la química verda és desenvolupar tecnologies químiques benignes al medi ambient, utilitzant de forma eficient les matèries primeres (de preferència renovables), eliminant la generació de deixalles i evitant l'ús de reactius i dissolvents tòxics i/o perillosos en la manufactura i aplicació de productes químics. La reacció que es produeix en aquest tipus de pràctica és la següent:



A diferència de l'altra recepta, apareix l'àcid clorhídric i no el sulfúric, per tal de treballar amb reactius menys agressius.

6.2.2. OBJECTIU

1. Efectuar la síntesi d'un derivat d'un àcid carboxílic com és un èster.
2. Sintetitzar àcid acetilsalicílic per un procés de química verda.

6.2.3. REACTIUS

- Àcid salicílic
- Anhídrid acètic
- Hidròxid de sodi (NaOH)
- Àcid clorhídric 50 %
- Aigua destil·lada

6.2.4. MATERIALS

- Vas de precipitats de 100 ml
- Matràs Kitasato
- Trompa de buit
- Vidre de rellotge
- Espàtula
- Recipient pel bany de gel
- Provena graduada de 25 ml
- Embut Büchner
- Paper de filtre
- Balança
- pH-metre
- Morter de porcellana
- Pipeta 5 ml

6.2.5. PROCEDIMENT

En un vas de precipitats de 100 ml col·loquem 0,56 g d'àcid salicílic i 1,2 ml d'anhídrid acètic. Amb una vareta de vidre mesquem bé els dos reactius. Un cop obtenim una mescla homogènia, adicionem 4 lleties de NaOH prèviament mòltes i agitem de nou la mescla amb la vareta durant 10 minuts.



Figura 33

Figura 34



A continuació fem lentament 6 ml d'aigua destil·lada i posteriorment una dissolució d'àcid clorhídric al 50 % fins que el pH de la dissolució és 3. La mescla es deixa refredar a un bany de gel. El producte cru s'aïlla per mitjà d'una filtració al buit.

Figura 33. Lleties de NaOH moltes al morter de porcellana. Font: pròpia

Figura 34. pH-metre amb el que es mesura el pH de la mescla. Font: <https://goo.gl/UJ4gxq>

6.2.6. CÀLCULS I RESULTATS

– Àcid salicílic:

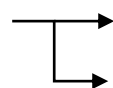
0,56 g; BALANÇA: **0,57 g AS**

– Anhídrid acètic:

1,2 ml; PIPETA: **1,2 ml AA**

– Hidròxid de sodi:

4 lleties; BALANÇA

Pes 4 lleties: **0,717 g NaOH**Pes 4 lleties mòltes: **0,685 g NaOH**

– Àcid clorhídric:

Fins que el pH sigui 3

Càlcul del rendiment:



$$0,56g AS \cdot \frac{1 mol AS}{138,1 g AS} \cdot \frac{1 mol AAS}{1 mol AS} = 4,05 \cdot 10^{-3} mol AAS$$

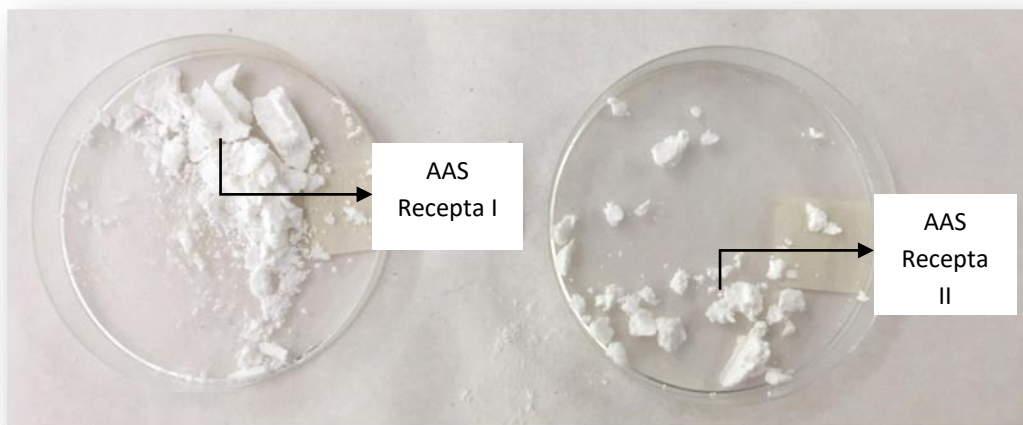
$$0,416 g AAS \cdot \frac{1 mol AAS}{180,16 g AAS} = 2,31 \cdot 10^{-3} mol AAS$$

$$\eta = \frac{2,31 \cdot 10^{-3}}{4,05 \cdot 10^{-3}} \cdot 100 = 57\%$$

6.2.7. CONCLUSIONS I OBSERVACIONS

Durant el desenvolupament de l'experiment vam poder observar la formació d'un líquid viscos després d'agitar durant uns minuts la mescla d'àcid salicílic i anhídrid acètic. A continuació, vam afegir les lleties d'hidròxid de sodi, cosa que va suposar que la massa adquirís una major consistència. Després de realitzar la filtració al buit i obtenir l'àcid acetilsalicílic, hem pogut comparar entre els resultats de la primera recepta i els de la segona. La única diferència és que en la recepta I s'utilitza H_2SO_4 mentre que en la recepta II s'utilitza HCl . Hem obtingut un rendiment del 57%.

Figura 35



7. PRÀCTICA III

Extracció de l'àcid acetilsalicílic de
l'escorça d'un arbre



7.1. Recepta extracció de l'àcid acetilsalicílic a partir del Salze blanc

7.1.1. PART TEÒRICA

El Salze Blanc, de nom científic *Salix alba*, pertany a la família *Salicaceae*. És un arbre molt característic que pot ser distingit a simple vista d'altres, si el coneixem una mica.

La fusta d'aquest arbre és molt flexible i molt lleugera i s'empra per a fabricar llumins, escuradents, etc. Però el que realment és aprofitat d'aquest arbre i va suposar al segle XIX tot un avenç científic, va ser la seva escorça de la qual s'extreu una substància emprada en medicina.



Figura 36

El 1763 un home anomenat Edward Stone va començar a mostrar interès per l'escorça de l'arbre d'una manera científica, però van haver de passar bastants anys fins que les investigacions van trobar el principi actiu d'aquesta planta, que els científics van anomenar salicilina, un derivat de l'àcid salicílic. El principi actiu de l'escorça de salze va ser aïllat el 1828 per un professor de Farmàcia i un any després, al 29, es va improvisar un procés d'extracció que obtenia 30 grams per cada quilo i mig d'escorça. No va ser fins a 1853 quan es va sintetitzar per primera vegada l'àcid acetilsalicílic, gràcies a Frederic Gerhardt. Finalment el 1897, gairebé acabant el segle, Felix Hoffmann de la coneguda casa Bayer (que actualment segueix expenent aquest medicament) ho va sintetitzar amb gran puresa, sent descrites les seves propietats analgèsiques i antiinflamatòries en 1899, permetent-se així la seva comercialització.

7.1.2. OBJECTIU

L'objectiu de la pràctica és extreure el principi actiu, àcid acetilsalicílic, a partir de l'escorça del salze blanc.

7.1.3. REACTIUS

- Escorça de l'AAS
- Etanol
- Àcid clorhídric concentrat
- Carbonat de sodi
- Sorra
- Hidròxid de sodi
- Aigua destil·lada
- Trementina
- Àcid sulfúric

Figura 37



7.1.4. MATERIALS

- Balança
- Espàtula
- Vidre de rellotge
- Morter
- Vas de precipitats
- Proveta
- Matràs 250 ml
- Embut Büchner
- Paper pel pH
- Suport universal de laboratori
- Bec
- Reixeta
- Reflux
- Embut de decantació

7.1.5. PROCEDIMENT

Pesem 20 g d'escorça de Salze blanc a la balança. A continuació els fem a pols al morter i intentem reduir l'escorça a pols amb l'ajuda de sorra. Després posem l'escorça a un matràs de 250 ml i afegim 50 ml d'etanol i 10 ml d'àcid clorhídric concentrat. A més, afegim 60 ml d'aigua destil·lada i ajustem el pH entre 11 i 12



Figura 38

mitjançant d'addició de carbonat de sodi (Na_2CO_3). A continuació posem la mescla a reflux durant 2h 30 min.

Deixem que el matràs es refredi a temperatura ambient i filtrem al buit amb l'embut Büchner. Netegem amb etanol i col·loquem el filtrat en un embut de 250 mL. Afegim 20 ml d'una solució d'hidròxid de sodi per fer la solució bàsica.

A continuació, introduïm 20 ml de trementina per extreure (amb agitació) els altres productes (com la salicina). Repetim l'operació dues vegades més. Ambdues fases es mantenen. La fase aquosa es torna a introduir en el matràs.

Amb agitació lenta, afegim lentament àcid clorhídric per acidificar i precipitar l'àcid salicílic. Filtrem al Büchner i rentem els cristalls amb aigua destil·lada.

Figura 39



Figura 38. Mescla a reflux. / **Figura 39.** Fase orgànica (marró) i trementina (groc).

Figura 40. Mescla abans de cristal·litzar. / **Figura 41.** Mescla cristal·litzada.

Figura 42. Cristalls fase orgànica.

Refredem la solució (color marró fosc) després en un bany de gel i filtrem en un got de precipitats per eliminar el diòxid de manganès format en la reacció. Rentem el sòlid marró amb aigua freda per recuperar tot el salicilat en el filtrat. Després precipitem l'àcid salicílic per addició gota a gota amb agitació d'àcid clorhídric concentrat a la solució (refredem en un bany de gel per reduir la solubilitat de l'àcid salicílic). Recuperem els cristalls blancs per filtració i els deixem al cristal·litzador. A continuació afegim la quantitat adient d'anhídrid acètic i d'àcid sulfúric i repetim el procés de la Recepta I de la pràctica II.

Figura 43



7.1.6. CÀLCULS I RESULTATS

Càlcul de la quantitat d'anhídrid acètic necessari en relació amb l'àcid salicílic obtingut:

- Pes dels cristalls d'àcid salicílic: 0,538 g AS

$$0,538 \text{ g AS} \cdot \frac{1 \text{ mol AS}}{138,21 \text{ g AS}} \cdot \frac{1000 \text{ mmol AS}}{1 \text{ mol AS}} = 3,89 \text{ mmol AS}$$

- Per a 9 mmols d'Àcid Salicílic es necessiten 26,5 mmols d'Anhídrid Acètic. Llavors:

$$3,89 \text{ mmol AS} \cdot \frac{26,5 \text{ mmol AA}}{9 \text{ mmol AS}} = 11,47 \text{ mmol AA}$$

- Tenim una solució d'Anhídrid Acètic de densitat 1,08 g/ml al 99% en massa. Necessitem saber la quantitat d'AA pur a la que equival. Massa molar= 102,08 g/mol.

$$11,47 \text{ mmol AA} \cdot \frac{1 \text{ mol AA}}{1000 \text{ mmol AA}} \cdot \frac{102,08 \text{ g AA}}{1 \text{ mol AA}} \cdot \frac{100 \text{ g dió}}{99 \text{ g AA}} \cdot \frac{1 \text{ ml dió}}{1,08 \text{ g dió}} \\ = 1,1 \text{ ml dió}$$

Per tant necessitem 1,1 ml de la dissolució d'Anhídrid Acètic.

7.1.7. CONCLUSIONS I OBSERVACIONS

La primera vegada que vam haver de fer la pràctica, va passar massa temps entre sessió i sessió. En ser un compost bastant sensible, vam haver de repetir-la. Durant la pràctica hem tingut algunes dificultats: primer de tot el fet que fos un reactiu d'origen vegetal ha complicat bastant les coses. També vam haver de variar la recepta, substituint l'acetat d'etil per oli de trementina. Finalment, amb el producte obtingut hem comprovat el punt de fusió. Aquest està entre els valors de 130-133 °C, per tant, coincideix amb el de l'AAS. Tot i això només hem aconseguit 0,24 g d'AAS.

Ha estat una pràctica bastant diferent a les altres. Com ja he dit, el fet que el reactiu principal (l'escorça) fos vegetal ha augmentat la dificultat de l'experiment. En conclusió, m'ha semblat molt interessant poder sintetitzar l'aspirina amb la recepta original del Salze Blanc.

8. Conclusions generals de les pràctiques

Des de que vaig escollir el tema del meu treball, un dels objectius principals que tenia era fer pràctiques al laboratori.

Les tècniques que he posat en marxa per obtenir l'AAS són molt diferents, la primera, la més senzilla era un purificació, les dos següents han estat síntesis a partir de reactius químics per 2 vies molt semblants i la 3a síntesi a partir del tractament d'un producte natural, totes elles han estat interessants i m'han fet entendre la dificultat d'obtenir substàncies pures, sobretot a la última pràctica on el procediment incloïa moltes operacions.

Amb tots aquests experiments he pogut realitzar tècniques noves per a mi com el filtrat al buit, la destil·lació a reflux, l'extracció o la tècnica del punt de fusió per reconèixer una substància. També he utilitzat molts estris de laboratori com ara el pH-metre, que no havia utilitzat abans.

Al laboratori també he pogut observar la importància de conèixer bé com he de treballar amb reactius químics, saber si són corrosius o tòxics i conèixer algunes de les seves propietats que fan necessari l'ús de mesures de seguretat, com les ulleres, els guants o la campana extractora.

A l'hora de començar a fer les pràctiques, el procediment que hem seguit ha sigut el de preparar tots els reactius i materials necessaris, així com el material de seguretat (ulleres, guants...) i després començar a fer els experiments guiant-nos de les receptes que teníem.

Finalment, hem aconseguit els resultats que buscàvem per a totes les pràctiques, tot i que no sempre en les quantitats més adients. Ena alguna ocasió, hem hagut de repetir la pràctica per culpa d'errors humans.

9. Conclusions generals de l'enquesta

- Actualment les persones prenem analgèsics majoritàriament quan patim algun dolor. Els més utilitzats són els analgèsics antiinflamatoris i els antipirètics. La forma farmacèutica més utilitzada, per damunt de les pomades, els inhaladors o els sobres és la pastilla. Per tant, la via per la qual la gent acostuma a prendre els analgèsics és la oral.
- La majoria d'enquestats s'interessen per saber quin és el principi actiu dels analgèsics que prenen, independentment de l'edat, el sexe o l'ocupació.
- Parlant sobre l'automedicació, hi ha una gran varietat de respostes. Es pot dir que els percentatges més elevats es troben en els joves. Comunament pensem que el fet de prendre analgèsics no pot causar-nos cap dependència psicològica, cosa que podria anar lligada a l'automedicació.
- Els analgèsics que s'utilitzen amb més freqüència solen ser fàrmacs que no tenen efectes adversos massa greus, és per això que la majoria de les persones no els noten. En canvi, el percentatge de gent que per por als seus efectes secundaris prefereix no prendre cap analgèsic no és tan baix. Tot i que majoritàriament les persones prenem els medicaments quan els necessitem.
- Existeixen analgèsics genèrics i analgèsics de marca. La diferència principal són els excipients. Una gran part dels enquestats creu que ambdós tipus són igual d'efectius.

10. Conclusions

En conclusió, amb aquest treball d'investigació he après moltes coses relacionades amb l'àmbit de la química i la farmàcia. He ampliat els meus coneixements en química orgànica, fet que va ser beneficiós a l'hora d'estudiar-la a classe i com he comentat a la conclusions de la part pràctica de laboratori també he après diferents tècniques de laboratori.

Durant la recerca d'informació he après les diferències entre els analgèsics depenent de la seva acció en el cos humà o de la seva composició. També he buscat informació sobre els principis actius, que són la part més important del fàrmac. He distingit dos principis actius i he profunditzat en la seva història, les seves propietats, i en formar el medicament; en la seva posologia, efectes adversos, farmacocinètica, etc.

Mitjançant la realització d'una enquesta he realitzat diversos gràfics amb els resultats, per tant ha sigut molt útil per practicar amb alguns programes d'estadístiques com ara l'Excel. He creat taules, gràfiques i he intentat relacionar les dades i representar-les d'una forma clara i precisa.

Ha sigut un treball que ha portat moltes hores de realitzar. D'una banda perquè les pràctiques han ocupat una gran quantitat de temps, no només al laboratori, sinó també el temps invertit en la redacció dels informes de cadascuna de les pràctiques i d'altra banda perquè la recerca d'informació ha sigut un procés llarg i he tractat d'escollir informació que provingués de fonts fiables com ara articles d'investigació, llibres, etc. No obstant això, aquest treball ha sigut molt enriquidor i estic molt satisfeta amb els resultats.

11. Bibliografia

- ALLINGER, L. Norman/ CAVA, P. Michael/ DE JONGH, C. Don/ JOHNSON, R. Carl/ LEBEL, A. Norman/ STEVENS, L. Calvin. *Química orgánica*. Barcelona. Edicions de Reverté, 1984.
- LE HIR, A. *Farmacia galénica*. Barcelona. Edicions de Masson, 1995.
- PERTIERRA GARRIDO, Amando. *Fundamentos de química biológica*. Madrid. Edicions de McGraw-Hill, 1990.
- SABATA CASAS, José M^a. *Técnicas de laboratorio químico 3*. Barcelona. Edicions d'Edebé, 1977.
- E. BAÑOS Josep. *Dolor y analgesia cien preguntas con respuestas*. Barcelona. Edicions Doyma, 1997.
- ZARAGOZÁ Francisco/ ÁLAMO Cecilio. *Abordaje del Dolor desde la Oficina de Farmacia*. Madrid. *Acción médica*, 2004.
- G. HARDMAN Joel/ E. LIMBIRD Lee/ B. MOLINOFF Perry/ W. RUDDON Raymond/ GOODMAN GILMAN Alfred. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México D.F. Mc Graw Hill Interamericana, 1996.

12. Webgrafia

- ESTEVA, Estilita. "Analgésicos. Clasificación y usos". *Farmacèutica comunitària*, vol. 27, núm. 8 (setembre 2008), p. 68-76 <https://goo.gl/nRWhfi>
- GARROTE, Antonieta i BONET, Ramón. "El papel de los AINE en el tratamiento analgésico". *Offarm*, vol.22, núm. 2 (febrer 2003), p. 56-62. <https://goo.gl/7XG6SU>

- HONEGGER, U i SEIDENBERG, A. "Definición y descripción de algunos opiáceos y opioides". Metadona, Heroína i altres opioides [Granada]. <https://goo.gl/kZuAzm>
- MURIEL, Clemente/ SÁNCHEZ-MONTERO, J. Francisco / SANTOS, Juan. "Tema 7. Farmacología de los analgésicos opiáceos". Máster del dolor, núm. 7, p. 1-34. <https://goo.gl/RPz5Vg>
- PÉREZ-CAJARAVILLE, J/ ABEJÓN, D/ ORTIZ, JR/ PÉREZ JR. "Pain and its treatment over history". Rev. Soc. Esp. del Dolor, vol. 12, núm. 6 (agost - setembre 2005), p. 373-384. <https://goo.gl/TYDt8r>
- SALAIQUES, Mercedes. "Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)". Departament de farmacologia [Madrid], 7 de febrer 2012. <https://goo.gl/MDUfnT>
- "Síntesis de la aspirina". Quiorred, vol. 1.0, p. 1-3. <https://goo.gl/cWA2HY>
- "Analgésicos. Clasificación y uso". Offarm, vol 27, núm. 8 (2008), p. 68-76. <https://goo.gl/FMWK5D>
- "6 combinaciones de medicamentos que pueden ser peligrosas e incluso letales". 2015. <https://goo.gl/uXiDzd>
- PINHEIRO, Pedro. "Paracetamol – dosis, contraindicaciones y efectos secundarios". Fármacos y drogas. (12/05/17) <https://goo.gl/fgfDtU>
- INDACEA. "Medicamentos centenarios: Historia del Paracetamol". Aprendiendo sobre investigación médica. (17/10/16) <https://goo.gl/Db1sWP>
- Paracetamol. Vademecum [Argentina]. (26/10/14) <https://goo.gl/k6xouw>

13. Agraïments

Gràcies a la meva tutora, Ana Lafuente, per guiar-me en la realització del treball i en la seva organització així com la seva ajuda a l'hora de fer les pràctiques al laboratori. També aprofito per agrair a la resta de persones que van participar en l'enquesta que necessitava per tal de completar la meva part pràctica.

M'agradaria donar les gràcies a la meva mare pel suport que m'ha donat al llarg de tot el treball i per preocupar-se pels avenços que feia.

ANNEX 1- ENQUESTA



Inés Ochoa Castro

ANNEX 1 - ENQUESTA

Treball de recerca 2n de BAT

Dirigit per Ana Lafuente

Institut Campclar

Tarragona, 25/01/2018

ANNEX 1- Enquesta

1. Fitxa tècnica	pàg. 01
1.1. Objectiu	pàg. 01
1.2. Taula característiques	pàg. 01
1.3. Percentatges	pàg. 02
1.3.1. Per sexe	pàg. 02
1.3.2. Per edat	pàg. 02
1.3.3. Per ocupació	pàg. 02
1.4. Resultats (gràfics)	pàg. 03
1.4.1. Per sexe i edat	pàg. 03
1.4.2. Per ocupació	pàg. 09
2. Enquesta	pàg. 14

1. Fitxa tècnica: els analgèsics i els seus principis actius

1.1. Objectiu

L'objectiu d'aquesta enquesta és extreure dades i conclusions relacionades amb els analgèsics i el seu consum per part de la població de diferents edats, sexes i ocupacions. També analitzar dades relacionades amb els principis actius d'aquests tipus de fàrmacs.

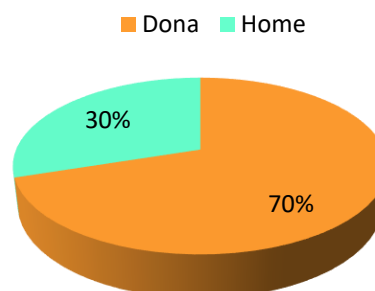
1.2. Taula amb característiques

Tipus d'investigació:	▶ Quantitativa
Tècnica de recollida de dades:	▶ <i>Online</i> amb qüestionari estructurat (Google formularis)
Tipus de mostreig:	▶ Qüestionari aleatori i anònim ▶ Compost per preguntes tancades, és a dir, els enquestats han d'escollir alguna de les possibles opcions.
Grup objectiu:	▶ Població general
Àrea/cobriment:	▶ Mostra investigada a nivell nacional
Mida de la mostra:	▶ 110 entrevistes
Tractament de la mostra obtinguda:	▶ No està sotmesa a correcció. ▶ Els resultats es sotmeten a criteris d'estratificació.
Dates de realització:	▶ Del 14 al 25 de juny de 2017
Preguntes concretes formulades:	▶ Veure qüestionari annex

1.3. Percentatges

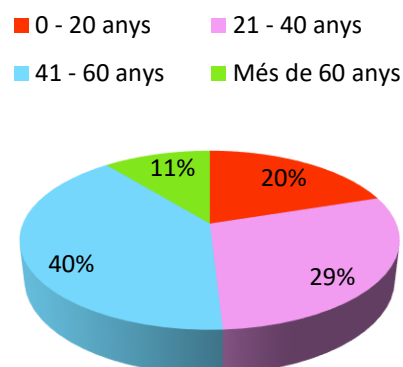
1.3.1 Per sexe

Sexe	Quantitat
Dona	77
Home	33



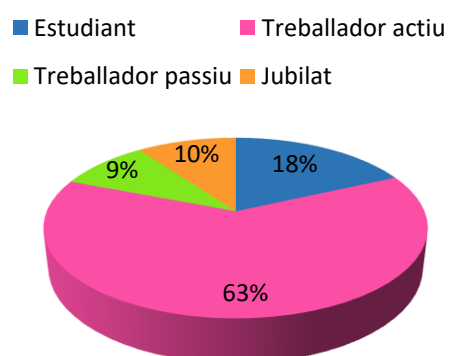
1.3.2 Per edat

Edat	Quantitat
0 - 20 anys	22
21 - 40 anys	32
41 - 60 anys	44
Més de 60 anys	12



1.3.3 Per ocupació

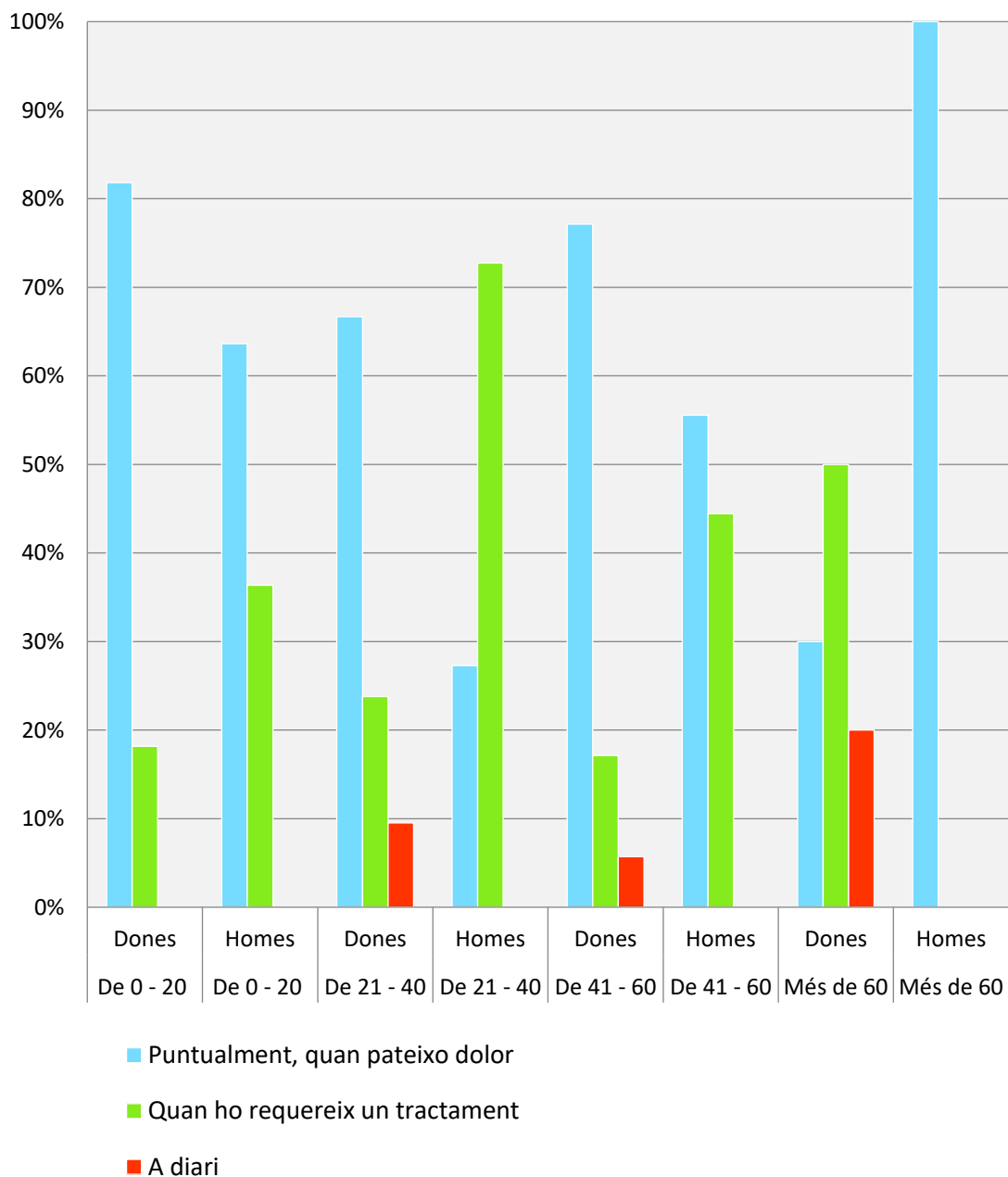
Ocupació	Quantitat
Estudiant	20
Treballador actiu	69
Treballador passiu	10
Jubilat	11



1.4. Resultats (gràfics)

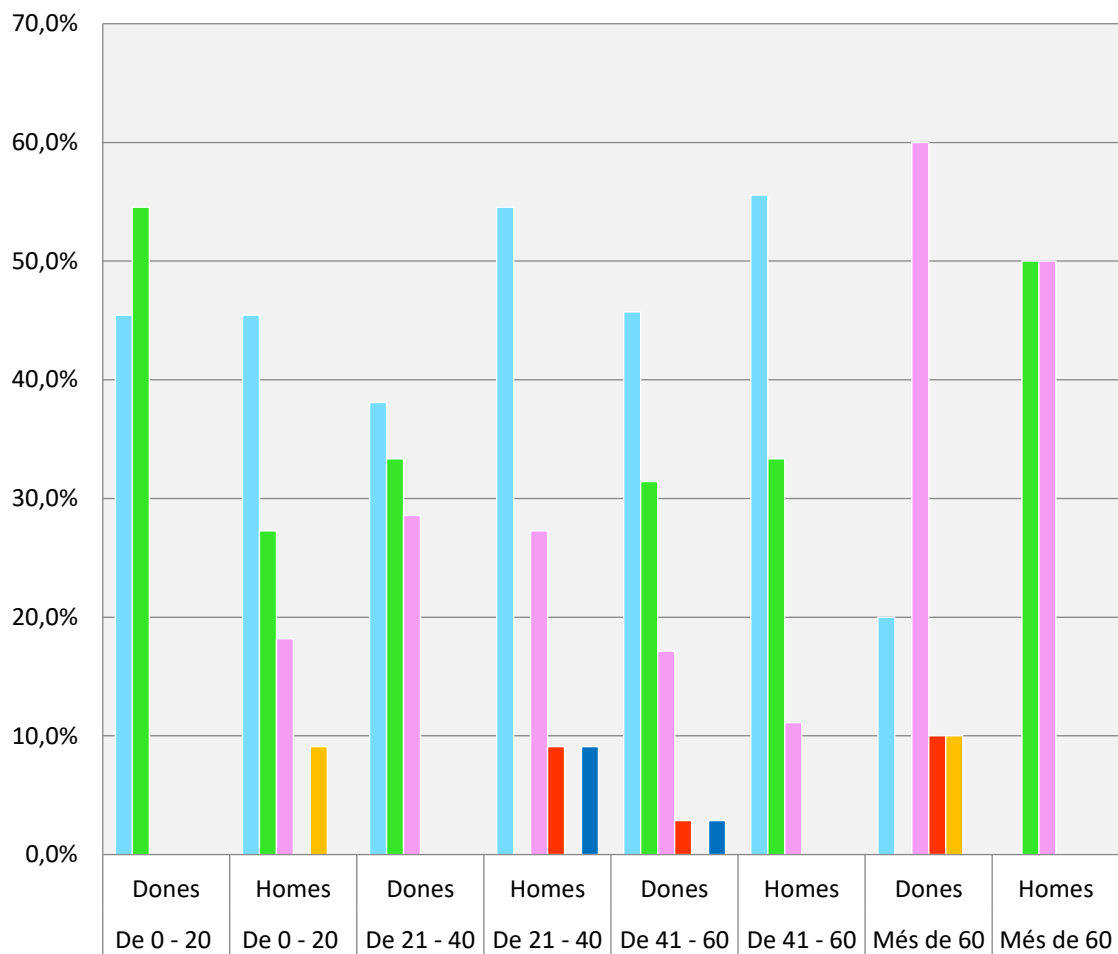
1.4.1 Per sexe i edat

1. Amb quina freqüència prens analgèsics?



Els homes i dones de 0 - 20 anys acostumen a prendre analgèsics puntualment, quan pateixen dolor. Dintre d'aquest rang d'edat, ningú pren a diari. En canvi, a tota la resta d'edats sí. Tot i això la majoria de persones prenen analgèsics puntualment o quan ho requereix un tractament.

2. Quins tipus d'analgèsics prens?



■ Analgèsics antiinflammatoris (àcid acetilsalicílic, ibuprofè)

■ Analgèsics antitèrmics (paracetamol), Analgèsics antiinflammatoris (àcid acetilsalicílic, ibuprofè)

■ Analgèsics antitèrmics (paracetamol)

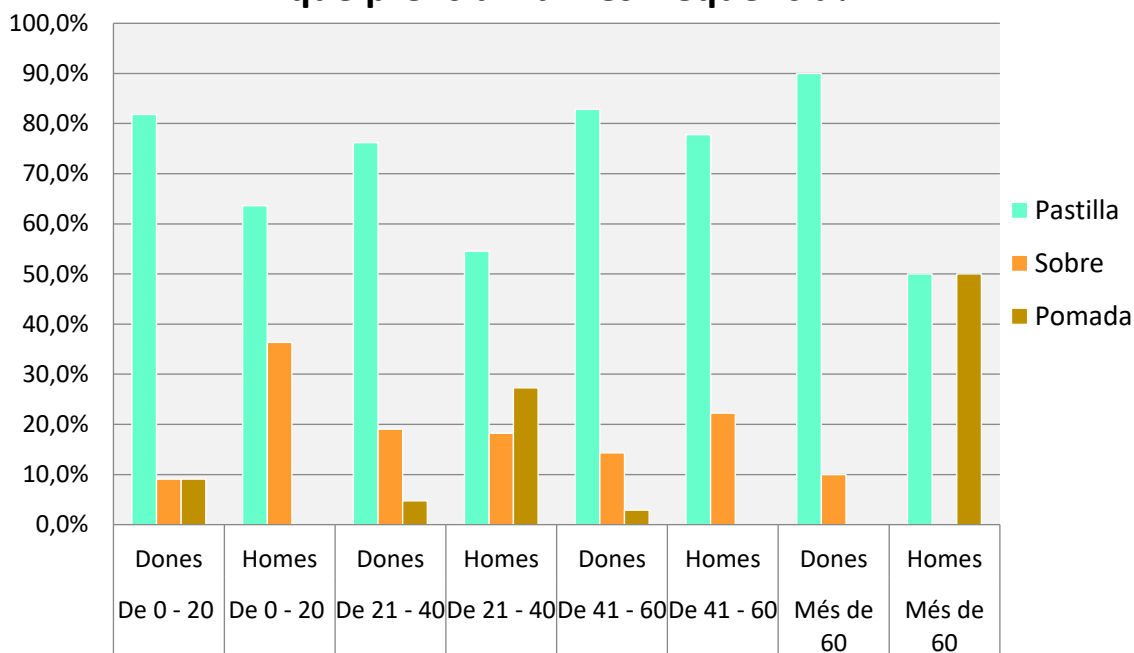
■ Analgèsics antitèrmics (paracetamol), Analgèsics antiinflammatoris (àcid acetilsalicílic, ibuprofè), Analgèsics opioides (morfina, codeína, tramadol)

■ Analgèsics antitèrmics (paracetamol), Analgèsics opioides (morfina, codeína, tramadol)

■ Analgèsics opioides (morfina, codeína, tramadol)

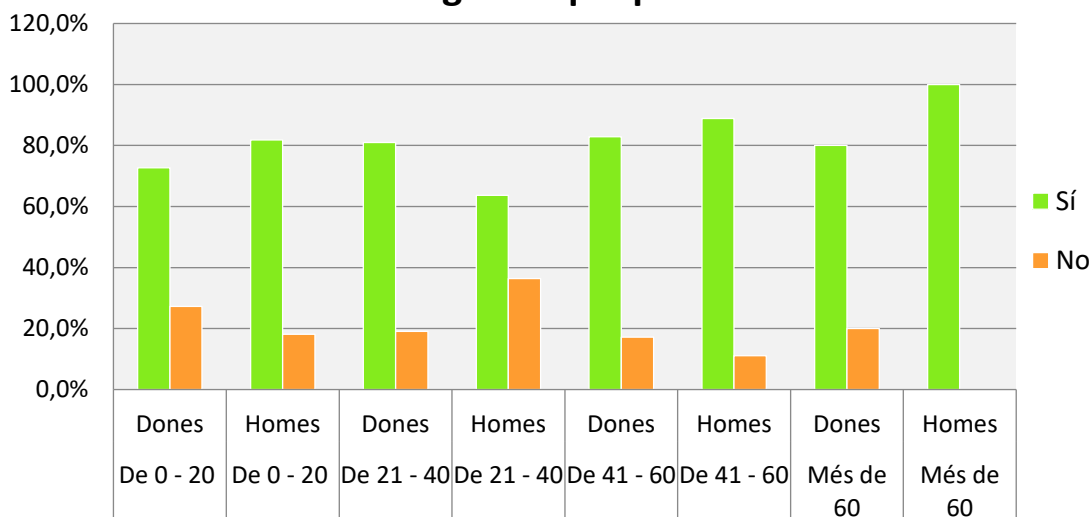
Els analgèsics més utilitzats són els antiinflammatoris. També hi ha persones que prenen analgèsics antiinflammatoris i antitèrmics; i n'hi ha que només prenen analgèsics antitèrmics.

3. Quina és la forma farmacèutica dels analgèsics que prens amb més freqüència?



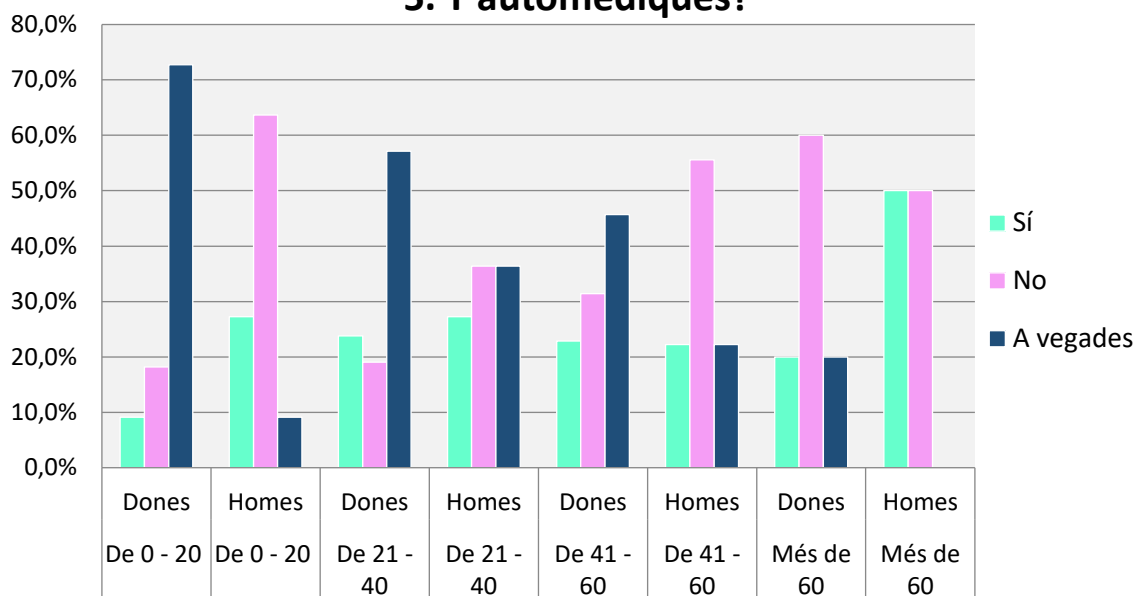
La forma farmacèutica més comuna dels analgèsics que prenen els enquestats és la pastilla. En la majoria de casos s'utilitzen també els sobres, tot i que en menys mesura.

4. T'interessa saber quin és el principi dels analgèsics que prens?



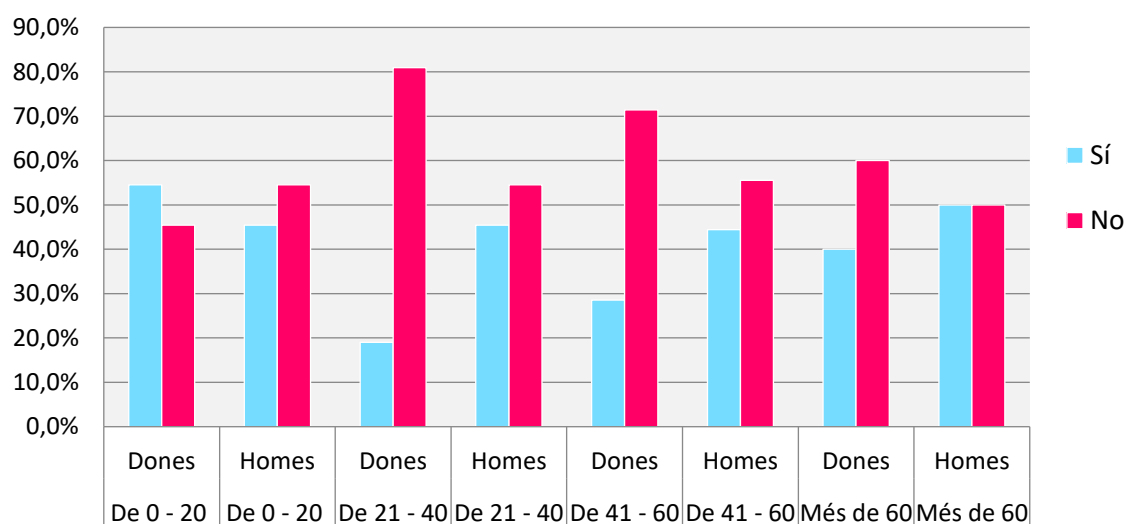
La majoria de persones estan interessades en saber quin és el principi actiu dels analgèsics que prenen. Tot i que aproximadament un 20% dels enquestats no ho està.

5. T'automediques?



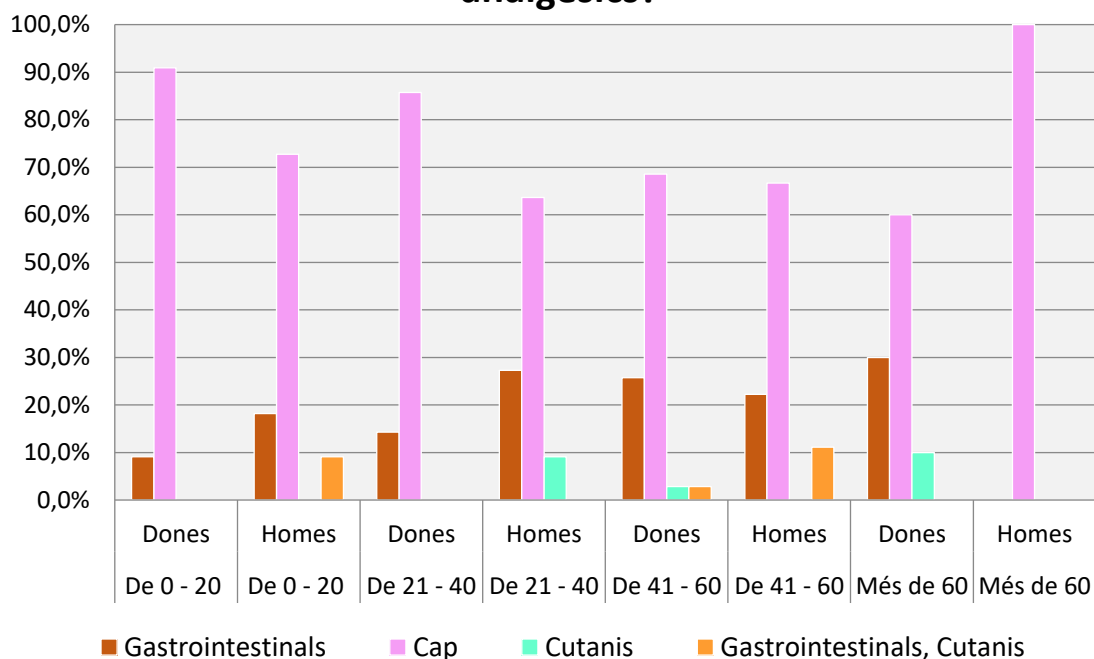
La majoria de persones no s'automediquen, tan sols a vegades. Caldria destacar que la població més gran de 60 anys s'automedica menys que la població més jove. També que la majoria de les dones fins a 20 anys s'automediquen a vegades mentre que un gran nombre d'homes de la mateixa edat no ho fan mai.

6. Consideres que el fet de prendre analgèsics pot causar-te cap dependència psicològica?



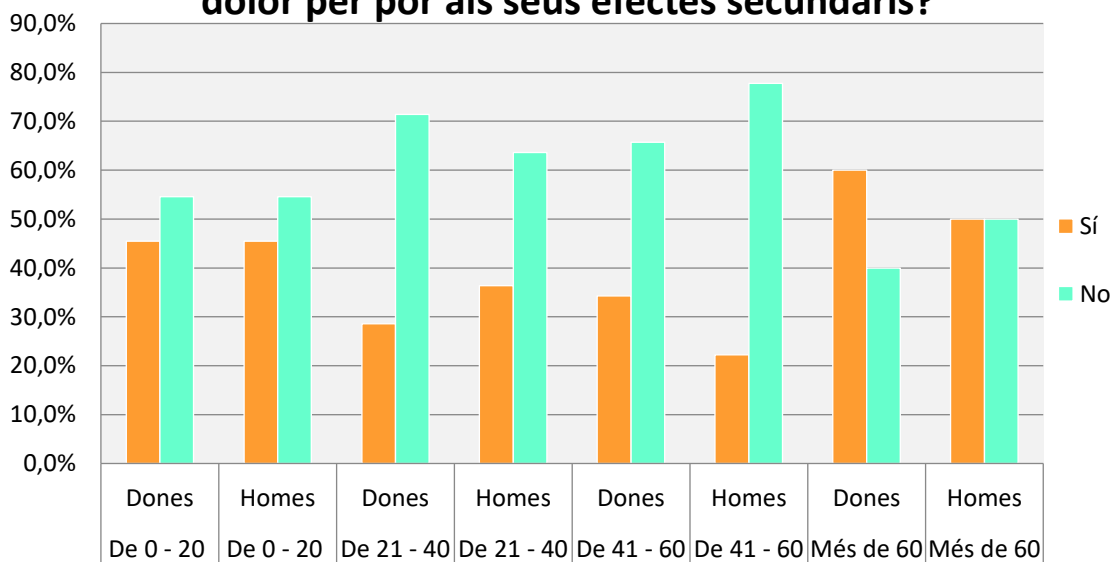
Excepte per les dones entre 21 i 40 anys i de 41 a 60 anys, la resta d'enquestats es troben bastant dividits. No obstant, hi ha més persones que pensen que el fet de prendre analgèsics no causa cap dependència psicològica.

7. Quins efectes secundaris et provoca prendre analgèsics?



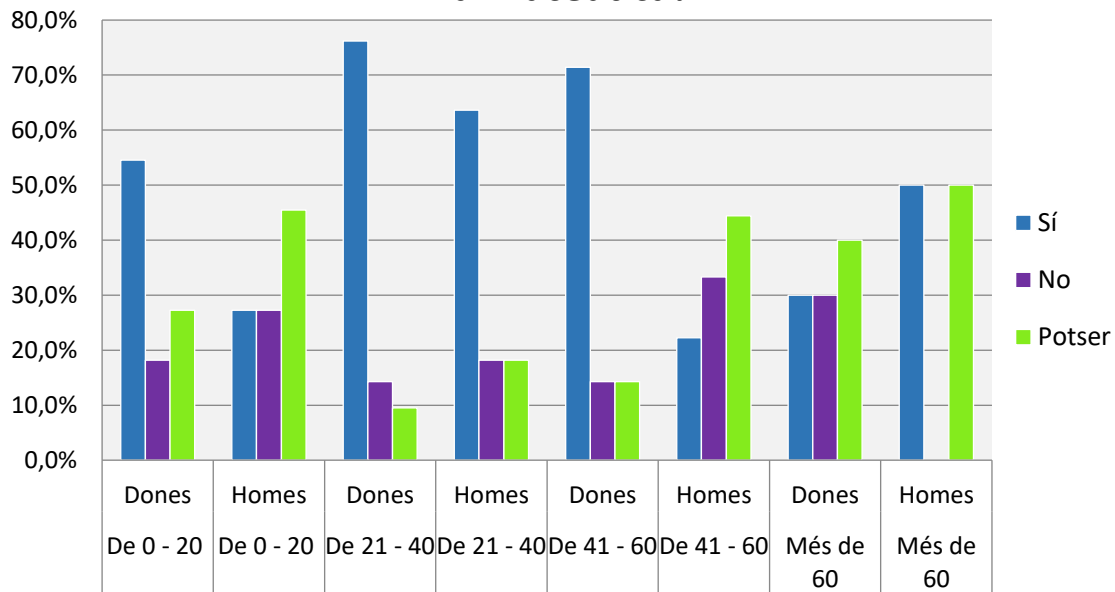
Per a la gran majoria d'enquestats, prendre analgèsics no els provoca cap efecte. Per als que els provoca efectes, són principalment de tipus gastrointestinals.

8. Optes per no prendre analgèsics i suportar el dolor per por als seus efectes secundaris?



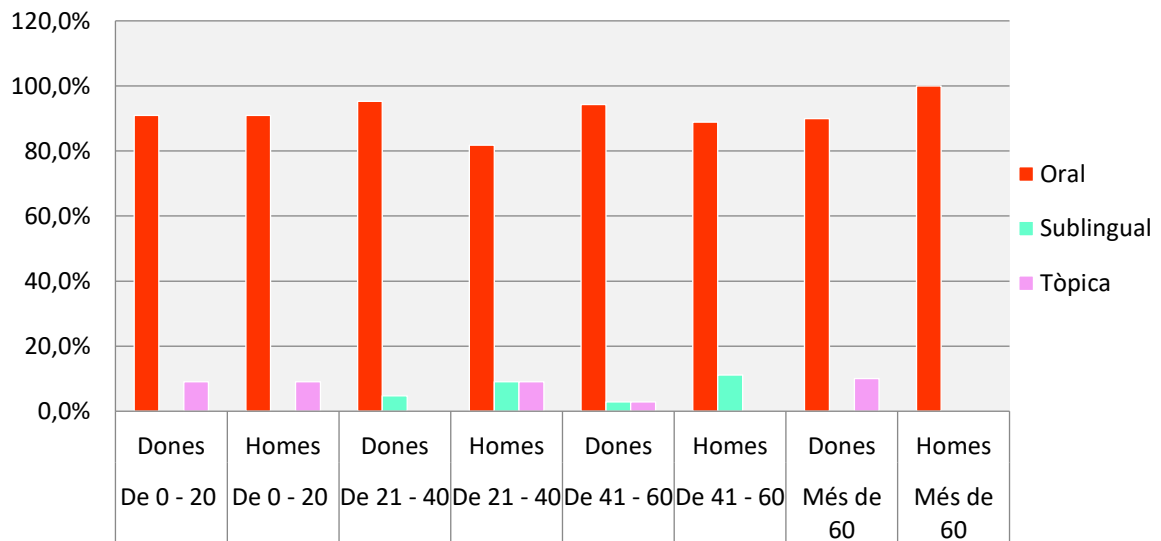
Només en el cas de les dones de més de 60 anys hi ha una majoria que opten per no prendre analgèsics per por als seus efectes secundaris. La majoria de la resta d'enquestats prefereixen prendre'ls.

9. Creus que un analgèsic genèric és igual d'efectiu que qualsevol altre d'una marca farmacèutica?



Per a la majoria dels entrevistats els analgèsics genèrics són igual d'efectius que els d'una marca farmacèutica, tot i que per a altres no és segur. El percentatge de gent que pensa que no és igual d'efectiu és, en general, el més baix.

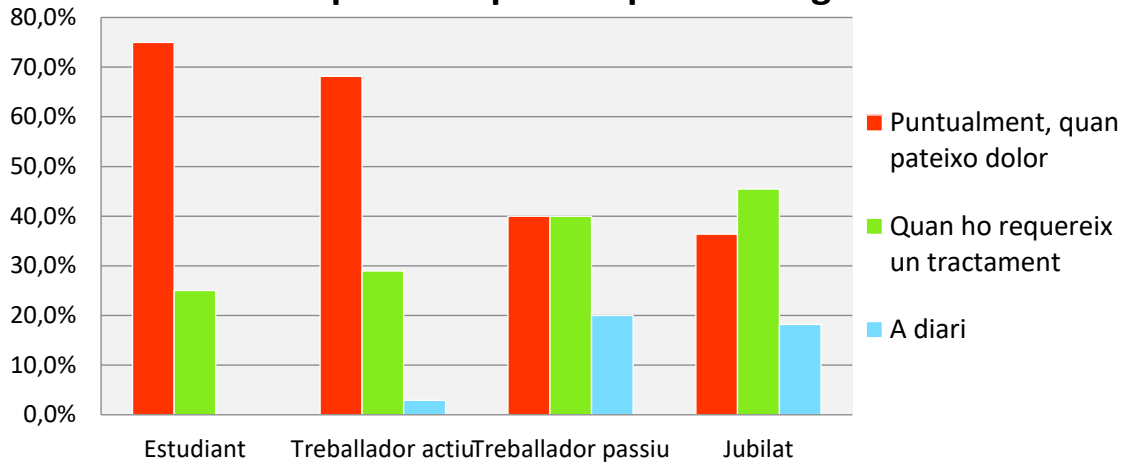
10. Per quina via acostumes a prendre els analgèsics?



El percentatge de gent que acostuma a prendre els analgèsics de forma oral és el més alt.

1.4.2 Per ocupació

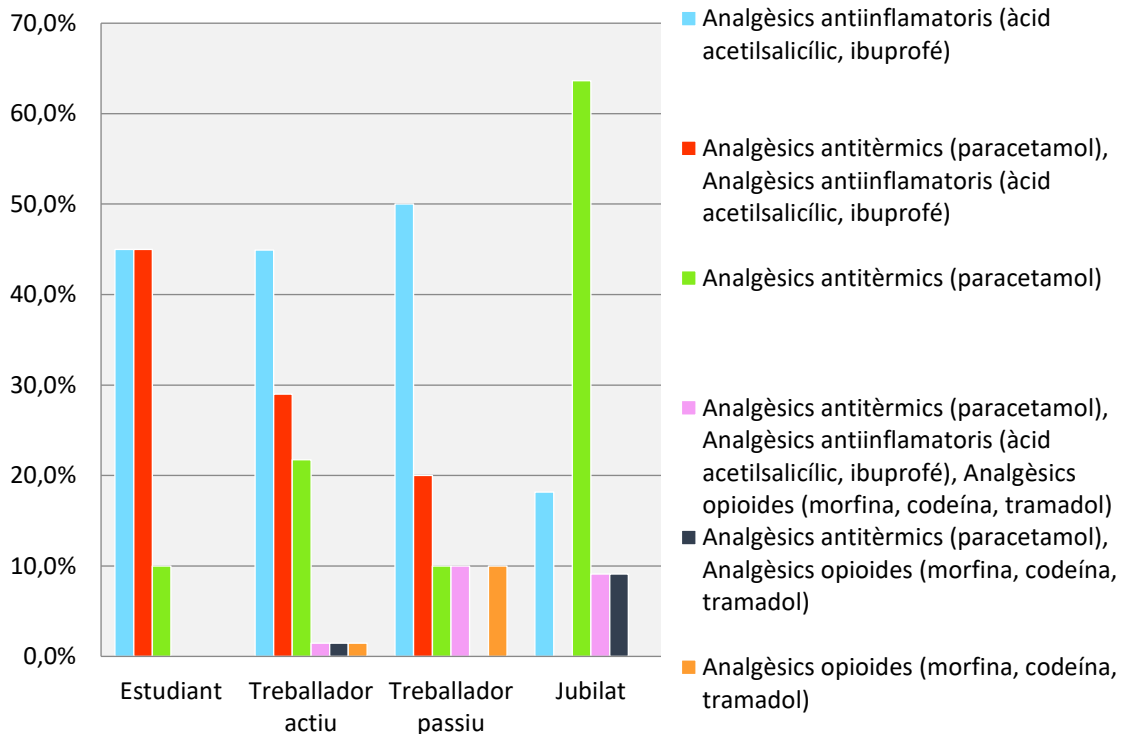
1. Amb quina freqüència prens analgèsics?



Els estudiants i els treballadors actius (majoritàriament) prenen analgèsics de manera puntual.

En els treballadors passius i els jubilats, hi ha un percentatge bastant elevat de persones que els prenen quan ho requereix un tractament. També en aquests dos grups s'incrementa el nombre de persones que prenen analgèsics a diari.

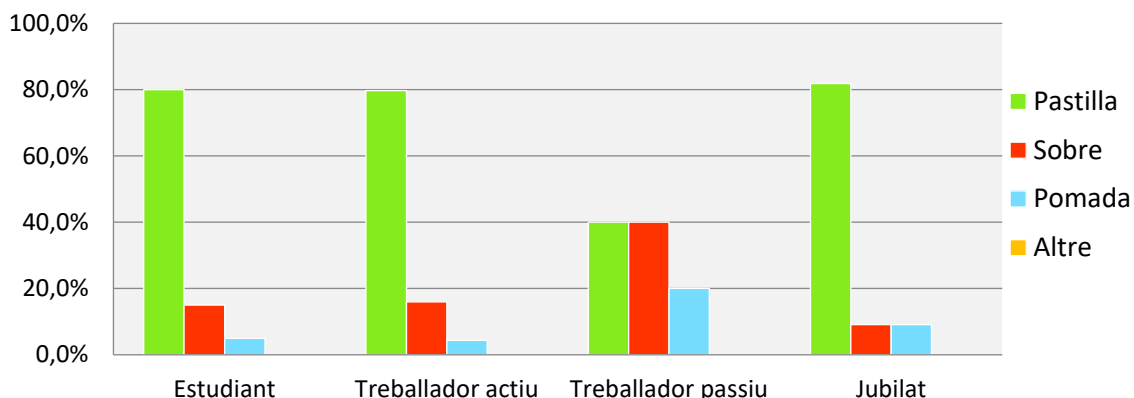
2. Quins tipus d'analgèsics prens?



Els estudiants, els treballadors actius i els treballadors passius consumeixen principalment analgèsics antiinflamatoris tot i que els estudiants també prenen analgèsics antitèrmics junt amb els antiinflamatoris.

Una gran part dels jubilats, en canvi, prenen únicament analgèsics antitèrmics.

3. Quina és la forma farmacèutica dels analgèsics que prens amb més freqüència?

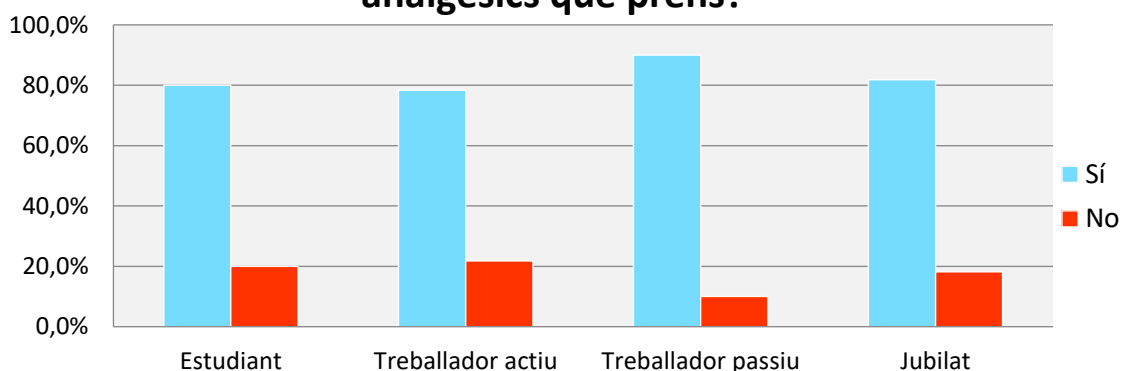


Per a tots els grups la forma més comuna dels analgèsics que prenen és la pastilla. Excepte en els treballadors passius, que també ho és el sobre.

La menys comuna és la pomada.

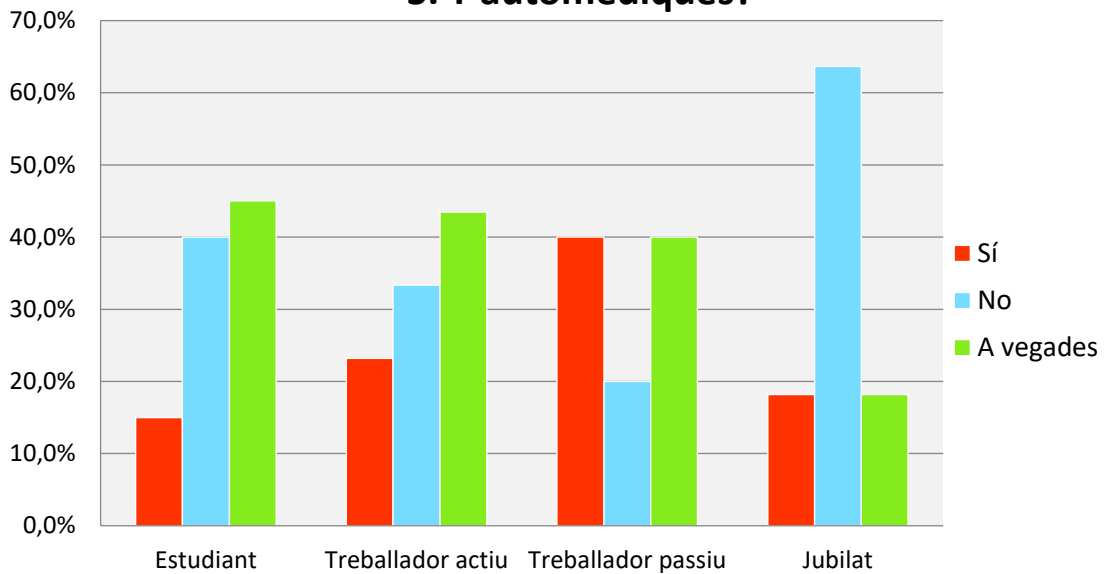
Podríem dir que aquestes tres formes farmacèutiques són les més utilitzades degut al fet de que ningú ha ficat cap altra opció diferent a aquestes.

4. T'interessa saber quin és el principi actiu dels analgèsics que prens?



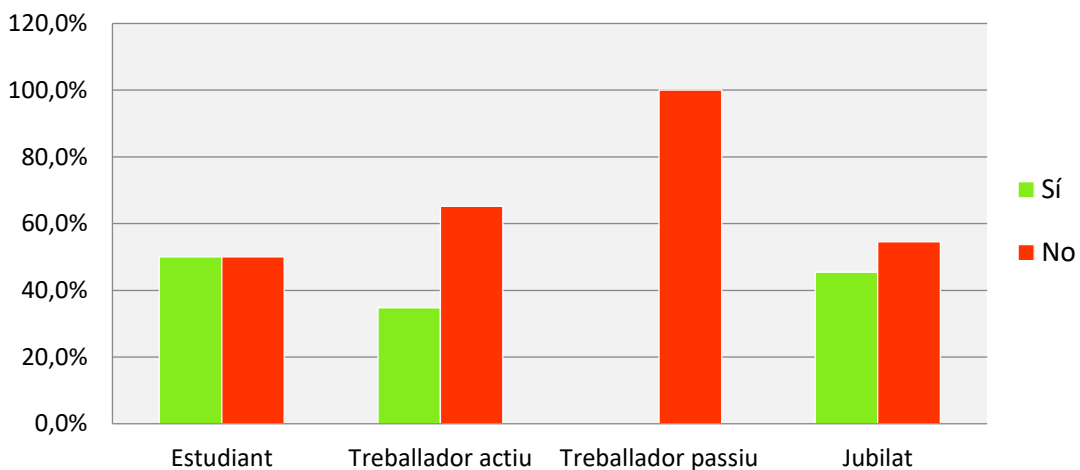
El percentatge de gent a qui li interessa saber quin és el principi actiu dels analgèsics que pren és d'un 80% aproximadament. Els percentatges són bastant iguals per a totes les ocupacions.

5. T'automediques?



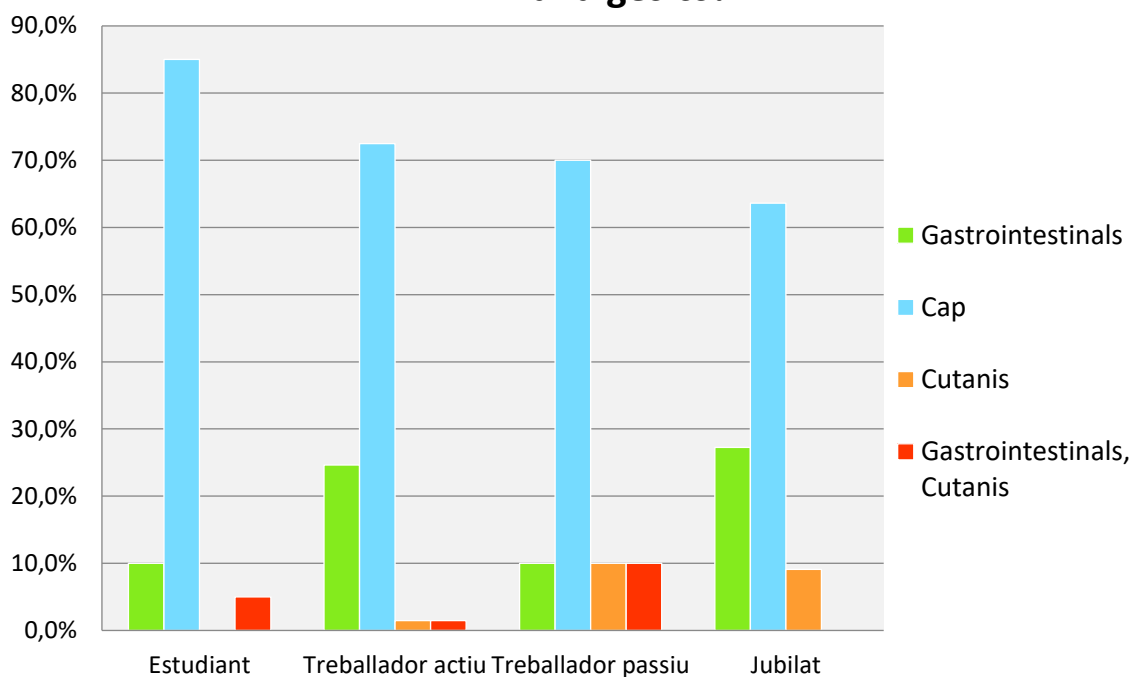
La major part dels estudiants i els treballadors actius s'automediquen a vegades. En canvi, en el cas dels treballadors passius, el percentatge de persones que sí s'automediquen és bastant elevat. Per contra, els jubilats no acostumen a automedicar-se.

6. Consideres que el fet de prendre analgèsics pot causar-te cap dependència psicològica?



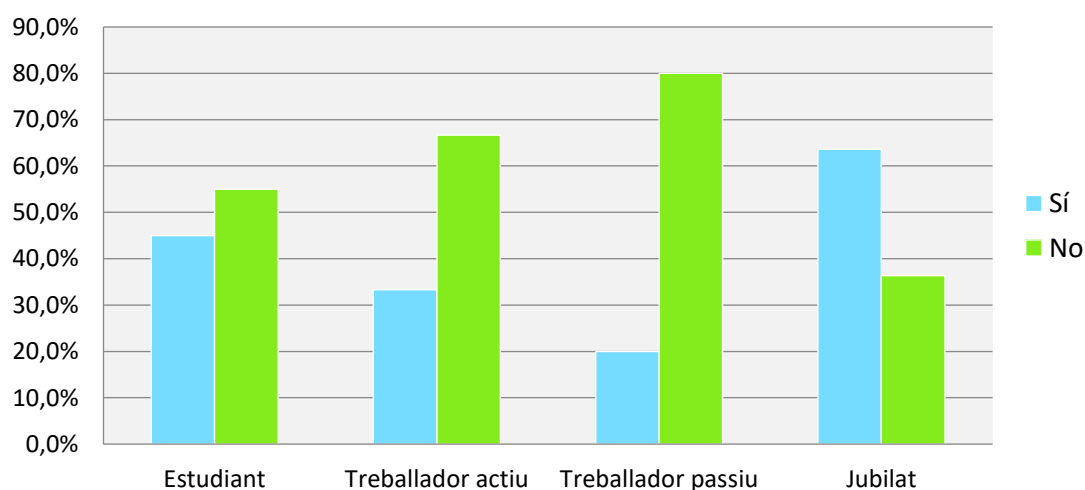
En general, hi ha una majoria que pensa que el fet de prendre analgèsics no causa cap dependència psicològica. En el cas dels estudiants, la meitat pensa que sí l'altra meitat que no. Per al total de treballadors passius, prendre analgèsics no comporta cap dependència psicològica.

7. Quins efectes secundaris et provoca prendre analgèsics?



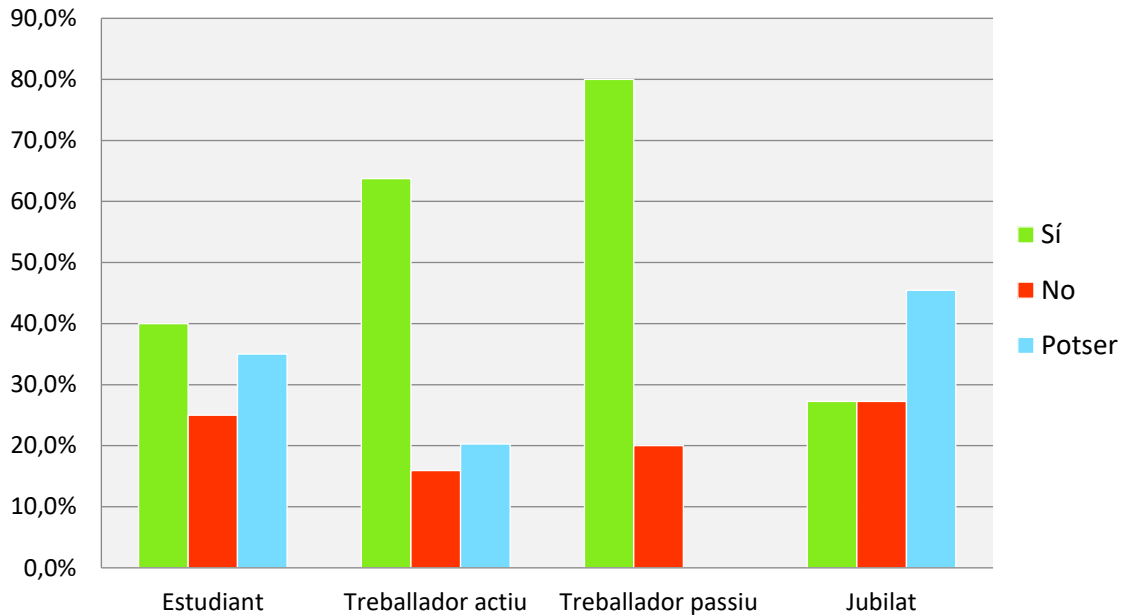
L'efecte més comú per a totes les ocupacions és el gastrointestinal, tot i que majoritàriament els analgèsics no provoquen cap efecte secundari.

8. Optes per no prendre analgèsics i suportar el dolor per por als seus efectes secundaris?



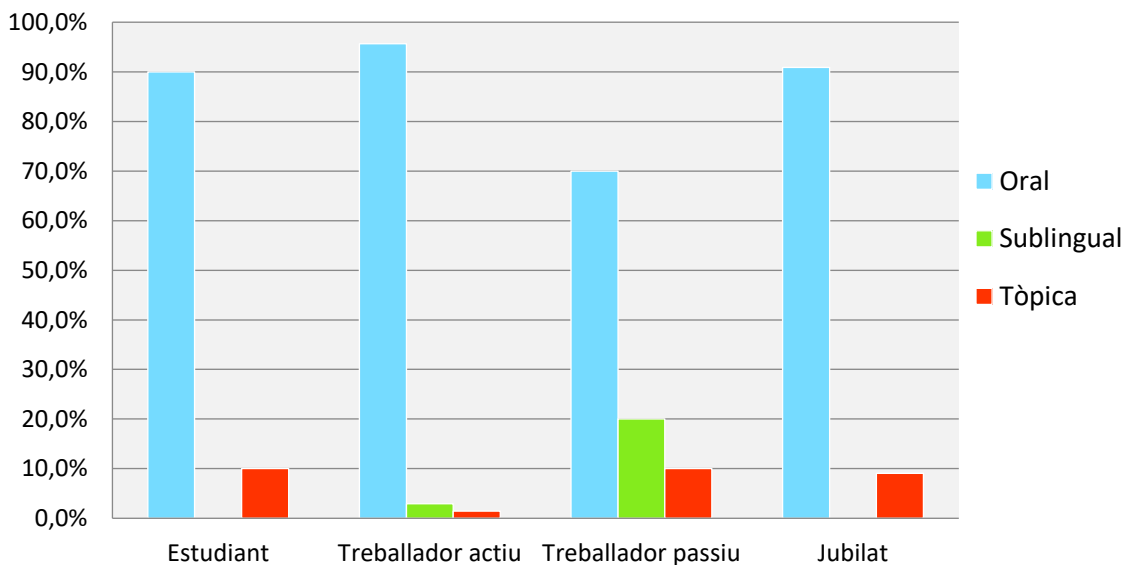
Excepte els jubilats, la resta d'enquestats prendrien els analgèsics. En el cas dels treballadors passius hi ha bastant més gent que prendria els analgèsics que gent que no els prendria.

9. Creus que un analgèsic genèric és igual d'efectiu que qualsevol altre d'una altra marca?



Per a la majoria dels enquestats un analgèsic genèric és igual d'efectiu que qualsevol d'una altra marca. En el grup dels treballadors passius hi ha un percentatge molt alt de persones que pensen que sí són igual d'efectius.

10. Per quina via acostumes a prendre els analgèsics?



Tots els grups acostumen a prendre els analgèsics per via oral.

2. ENQUESTA

Enquesta

Enquesta de 10 preguntes

Els analgèsics i els seus principis actius

* PRINCIPI ACTIU: substància a la qual es deu l'efecte farmacològic d'un medicament.

Sexe:

- Dona
 Home

Edat:

- 0 - 20 anys
 21 - 40 anys
 41 - 60 anys
 Més de 60 anys

Ocupació:

- Estudiant
 Treballador actiu
 Treballador passiu
 Jubilat
 Otro:

Amb quina freqüència prens analgèsics?

- A diari
 Puntualment, quan pateixo dolor
 Quan ho requereix un tractament

Quins tipus d'analgèsics prens?

- Analgèsics antitèrmics (paracetamol)
 Analgèsics antiinflamatoris (àcid acetilsalicílic, ibuprofè)
 Analgèsics opioides (morfina, codeína, tramadol)

Quina és la forma farmacèutica dels analgèsics que prens amb més freqüència?

- Pastilla
 Sobre
 Pomada
 Otro:

T'interessa saber quin és el principi actiu dels analgèsics que prens?

- Sí
 No

T'automediques?

- Sí
 No
 A vegades

Consideres que el fet de prendre analgèsics pot causar-te cap dependència psicològica?

- Sí
 No

Quins efectes secundaris et provoca prendre analgèsics?

- Gastrointestinals
 Cutanis
 Cap
 Otro:

Optes per no prendre analgèsics i suportar el dolor per por als seus efectes secundaris?

- Sí
 No

Creus que un analgèsic genèric és igual d'efectiu que qualsevol altre d'una marca farmacèutica?

- Sí
- No
- Potser

Per quina via acostumes a prendre els analgèsics?

- Oral
- Sublingual
- Tòpica
- Otro:

ENVIAR