

Syntéza aspirinu a jeho účinky na člověka

JMÉNO AUTORA: Jiří Michálek
VEDOUCÍ PRÁCE: Mgr. Ondřej Ševčík

PRAHA 2015

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité prameny a literaturu.

Datum

Podpis autora

Stanovisko vedoucího práce

Souhlasím s předloženou podobou ročníkové práce.

Datum

Podpis vedoucího práce

Poděkování

Tímto bych chtěl poděkovat v první řadě vedoucímu této práce panu Mgr. Ondřeji Ševčíkovi za jeho čas, ochotu a cenné připomínky jak při psaní teoretické části, tak i při provedení praktické části.

Dále bych chtěl poděkovat Mgr. Martinu Jabůrkovi, Ph. D, za umožnění přístupu do databáze a knihovny Akademie věd.

Také bych chtěl poděkovat všem ostatním, kteří mi s mojí prací pomáhali, jak podporou psychickou, tak i praktickou.

Obsah

1 Úvod.....	6
2 Teoretická část.....	7
2.1 Chemické složení aspirinu a látek jemu podobných.....	7
2.1.1 Aspirin.....	7
2.1.2 Salicin.....	8
2.1.3 Kyselina salicylová.....	8
2.2 Výroba aspirinu.....	9
2.3 Historie aspirinu.....	9
2.3.1 Spor o prvenství.....	10
2.3.2 Léky podobné aspirinu.....	11
2.3.3 Spotřeba aspirinu celosvětově.....	11
2.4 Metabolismus aspirinu.....	12
2.5 Účinky aspirinu a jejich mechanismy.....	13
2.5.1 Inhibice COX.....	13
2.5.2 Nejdůležitější látky blokováné aspirinem.....	15
2.5.3 Antiflogistické účinky.....	15
2.5.4 Analgetické účinky.....	15
2.5.5 Utlumení srážlivosti krve.....	16
2.5.6 Antipyretické účinky.....	16
2.5.7 Snížení rizika infarktu a jeho léčba.....	17
2.5.8 Snížení rizika ischemické cévní mozkové příhody.....	17
2.5.9 Snížení rizika onemocnění rakovinou konečníku.....	17
2.5.10 Poškození žaludeční sliznice.....	18
2.5.11 AIA (aspirin-induced asthma).....	18
2.5.12 Nežádoucí účinky.....	19
2.6 Otrava salicyláty.....	19
2.6.1 Fáze otravy.....	19
2.6.2 Příznaky otravy.....	19
2.6.3 Účinky otravy na tělesné funkce.....	20
2.6.4 Počet hospitalizací a úmrtí v důsledku otravy salicyláty.....	20
2.7 Léčiva založená na kyselině acetylsalicylové.....	20
3 Praktická část.....	22
3.1 Syntéza aspirinu laboratorní metodou.....	22
3.1.1 Pomůcky a látky potřebné k syntéze.....	22
3.1.2 Provedení syntézy.....	22
3.1.3 Výpočty a rovnice.....	23
3.1.4 Závěr.....	24
3.2 Extrakce salicinu z vrby.....	24

3.2.1 Pomůcky a látky potřebné k provedení extrakce.....	24
3.2.2 Provedení extrakce.....	25
3.2.3 Závěr.....	26
4 Umělecká část.....	27
4.1 Design obalu léčiva založeného na aspirinu.....	27
4.1.1 Přední strana obalu.....	27
4.1.2 Zadní strana obalu.....	27
4.1.3 Obal Albalix®.....	28
4.1.4 Alternativní obal Albalix® nature.....	29
4.1.5 Závěr.....	30
5 Závěr.....	31
6 Seznam zdrojů ilustrací.....	32
7 Seznam použitých pramenů a literatury.....	33

1 Úvod

Téma aspirin jsem si zvolil z důvodu mého zájmu o biochemii, farmacii a z víry, že mi práce na ročníkové práci dá do života zkušenosti a postřehy, pro které najdu uplatnění v mém budoucím životě.

V této práci prostuduji materiály a studie, které se týkají aspirinu, jeho účinků, a jak se tyto účinky v těle vyvolávají. Tyto poznatky shrnu do několika kapitol, které budou pokrývat celé základní vědění o této látce. Popíšu jak jeho pozitivní, tak i negativní účinky na lidský organismus. Poté se pokusím vyrobit aspirin jak synteticky, tak i izolací z vrby (*Salix alba*). Nakonec navrhnou design obalu nového léčiva založeného na aspirinu.

Touto prací bych chtěl přinést nový náhled na toto léčivo, které se stalo až moc samozřejmou součástí v životě běžného člověka. Společnost přijímá synteticky připravené léky jako nutnou součást svého života, protože pomáhají proti každodenním nepříjemnostem ve všedním životě a neuvědomuje si, jaké všechny biochemické procesy v těle aspirin mění a blokuje a jaké důsledky může jeho stálé nevědomé používání mít.

Práce je rozdělena na 3 hlavní části:

1. Teoretická část

- v této části se zabývám složením aspirinu, jeho historií a jeho účinky na lidech

2. Praktická část

- zde dokumentuji a popisuji vlastní výrobu aspirinu

3. Umělecká část

- v této části navrhuji design obalu léku založeném na léčivé látce aspirinu

2 Teoretická část

Aspirin patří mezi léky nazývané NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, tedy nesteroidní antiflogistika), které se vyznačují analgetickými (zmírňují/potlačují bolest), antiflogistickými (zmírňují zánět) a antipyretickými (působí proti horečce) účinky. Tyto léky jsou v dnešní době velmi často užívané a snadno dostupné.

Salicin, látka podobná aspirinu, je znám už od antického Řecka a provází lidstvo velmi dlouho. Jeho laboratorní vylepšení vyústilo v objev kyseliny acetylsalicylové, tedy aspirinu.

I když je aspirin pravděpodobně nejstudovanějším léčivem, stále nám však nejsou známy všechny mechanismy jeho účinků. Mnoha svých léčivých, ale i vedlejších účinků, dosahuje znemožněním funkce jistého enzymu zvaného cyklooxygenáza, který řídí mnoho důležitých biochemických procesů v těle.

2.1 Chemické složení aspirinu a látek jemu podobných

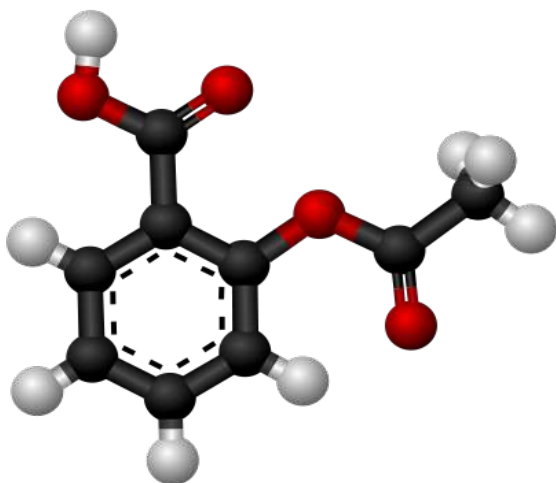
2.1.1 Aspirin

Triviálním názvem kyselina acetylsalicylová, je to aromatická karboxylová kyselina.

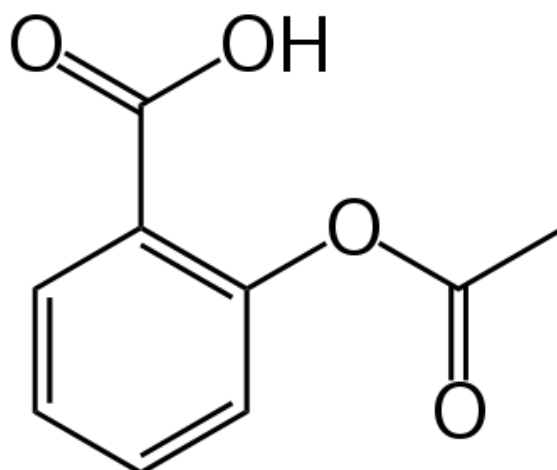
Je mírně rozpustná ve vodě (4,6 g/litr při 25 °C) a běžně se vykytuje jako bílý krystalický prášek.

Působením vzdušné vlhkosti se rozkládá na kyselinu salicylovou a kyselinu octovou.

Její sumární vzorec je $C_9H_8O_4$ a její systematický název kyselina 2-acetyloxybenzoová.



Ilustrace 1: Model molekuly kyseliny acetylsalicylové



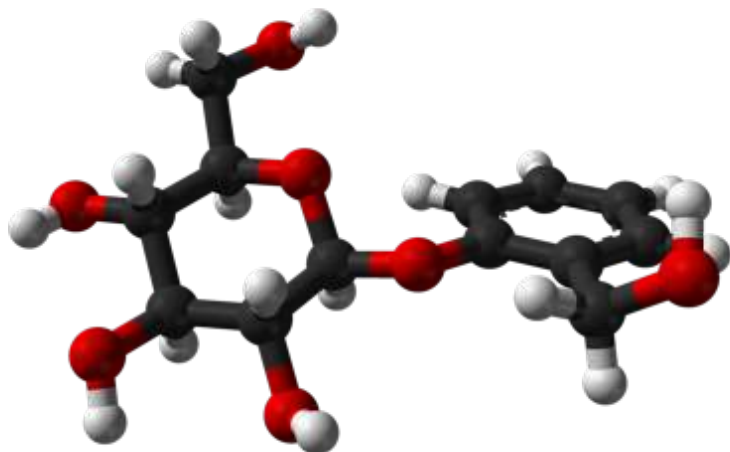
Ilustrace 2: Strukturní vzorec kyseliny acetylsalicylové

2.1.2 Salicin

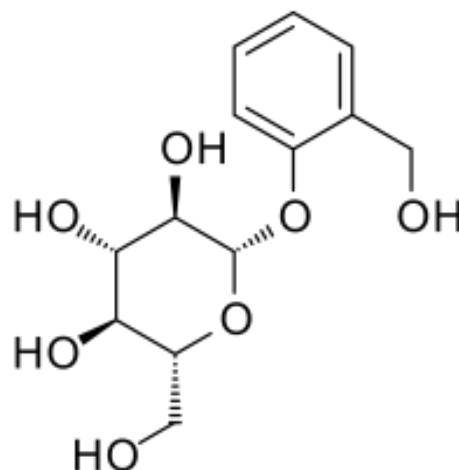
Salicin je alkoholický β -glukosid, který se dá získat z několika druhů vrby a topolů.

Je rozpustný ve vodě a v ethanolu. Vyskytuje se v podobě bílého krystalového prášku. Jeho sumární vzorec je $C_{13}H_{18}O_3$ a jeho systematický název fenyl glukopyranosid.

V těle se rozkládá na kyselinu salicylovou, čímž má podobné účinky jako aspirin.



Ilustrace 3: 3-D model molekuly salicinu



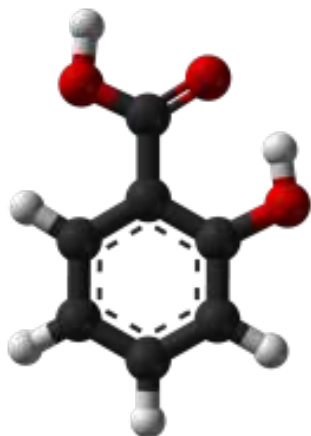
Ilustrace 4: Strukturální vzorec salicinu

2.1.3 Kyselina salicylová

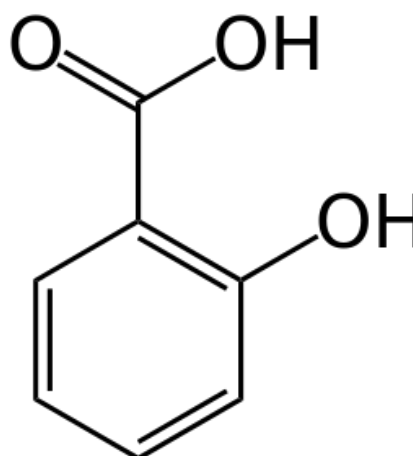
Kyselina salicylová je beta hydroxykyselina, která se vykytuje v několika rostlinách.

Ve vodě je rozpustná vcelku špatně (0,2 g/100 g vody při 20 °C). Běžně se vykytuje jako bezbarvý krystalický prášek.

Její sumární vzorec je $HC_7H_6O_3$ a její systematický název je kyselina 2-hydroxybenzoová.



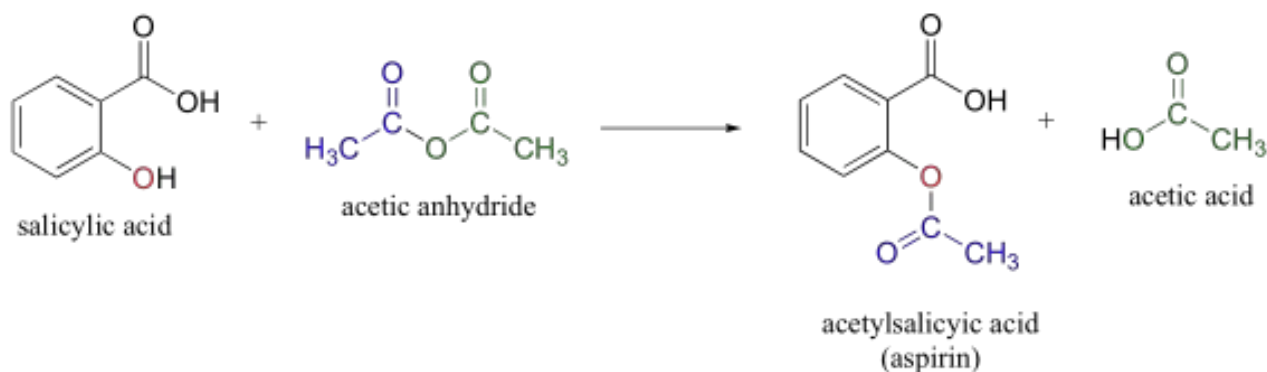
Ilustrace 5: 3-D model molekuly kyseliny salicylové



Ilustrace 6: Strukturální vzorec kyseliny salicylové

2.2 Výroba aspirinu

Nejsnáze se kyselina acetylsalicylová vyrábí synteticky esterifikací fenolického hydroxyly za přítomnosti katalyzátoru, např. kyseliny fosforečné, za vzniku kyseliny acetylsalicylové a kyseliny octové:



Ilustrace 7: Syntéza aspirinu

2.3 Historie aspirinu

Již ve starém Egyptě bylo zdokumentováno použití salicylátů v podobě výtažků z vrby či rostlin na ně bohatých. V antickém Řecku je doporučoval používat lékař Hippokrates na zmírnění bolestí a horečky. Výtažky z vrby se hojně používaly i ve středověku.

Historie aspirinu se však začíná psát až v době založení továrny Friedrich Bayer & Co., která byla zaměřená na barvení textilu. Jako vedlejší produkt při barvení textilu vznikala také látka fenacetin, kterou firma začala prodávat jako lék na léčení horečky. Vedení poznalo, že výroba léků v sobě má více potenciálu než barvení textilu a začalo továrnu přestavovat pro účel výroby léčiv.

Společnost se přeorientovala na výrobu farmak velmi rychle a v průběhu 90. let 19. století začala navazovat kontakty s ostatními farmaceutickými společnostmi a, co je hlavní, upevňovat své postavení na trhu s léky. Právě v tomto období rozkvétal obchod s léčivou, neboť nově vznikající farmaceutické společnosti si uvědomily možný zisk z prodeje léků a snažily se vyhovět poptávce na trhu léků. Společnost Bayer tak přišla na trh s mnoha léky, které byly povětšinou založené na salicinu, který byl už ve starověku získáván z vrby *Salix alba* a který měl antipyretické a do jisté míry i analgetické schopnosti. Salicin se však těžko snášel, vyznačoval se totiž nepříjemnými vlastnostmi jako je poškození žaludeční sliznice, odporná chuť a způsoboval také zvracení.

V této době začal velký rozkvět farmaceutických firem a s tím začal i nový trend, ve kterém převažoval pohled na horečku jako na projev nemoci, který byl považován za škodlivý a který by se měl léčit nezávisle na ní. Lékaři tedy hojně předepisovali antipyretika a tento trend

se samozřejmě velmi vyplatil farmaceutickým firmám, které okamžitě zareagovaly na poptávku trhu a začaly vyvíjet nová léčiva. Nové léky, kterých bylo na trh uváděno obrovské množství za směšně krátkou dobu, za kterou nemohly být ani řádně otestovány, měly často pochybné účinky a dle situace byly využívány jako antipyretika nebo jako analgetika, či pro jejich jiné údajné účinky. Důsledkem bylo mnoho otrav či poškození pacientů v důsledku nevyhovujícího léčiva či pro chybné předepsání léku. Tato nová léčiva byla povětšinou založena na účincích kyseliny salicylové či salicinu.

Revoluci přinesla společnost Bayer, když si roku 1899 patentovala lék pod obchodním názvem Aspirin[®], který objevil pravděpodobně její pracovník Felix Hoffmann pod vedením Heinricha Dresera. Trend léčit horečku jako nemoc se však postupně zeslaboval, důvodem byl nový pohled na horečku, který připouštěl, že samotná horečka není člověku nebezpečná, jak se doposud soudilo, a začal pracovat více se samotnou nemocí. Skutečná hodnota aspirinu tkvěla v té době však v jeho analgetických vlastnostech a jakožto poměrně univerzální, snadno dostupné léčivo se rozšířil po celém světě a společnost Bayer se rázem stala důležitým hráčem ve světě farmacie.

2.3.1 Spor o prvenství

Dodnes se neví, kdo přesně aspirin pro firmu Bayer objevil. Kyselina acetylsalicylová byla pravděpodobně připravena již roku 1853 chemikem Charlesem Frédéricem Gerhardtem, který ji však nazval „wasserfreie Salicylsäure-Essigsäure“ (Gerhardt C, 1853), což však nemusí označovat přesně kyselinu acetylsalicylovou. Johann Kraut a další chemici roku 1869 zopakovali Gerhardtův postup a získali kyselinu acetylsalicylovou. Je proto pravděpodobné, že kyselina acetylsalicylová byla objevena a získána dlouho před tím, než ji firma Bayer začala prodávat pod názvem Aspirin[®].

Rozšířený názor na to, že to byl právě Felix Hofmann, kdo objevil kyselinu acetylsalicylovou, když se snažil namíchat lék pro svého otce, se zdá býti narušen výpovědí jeho kolegy Arthura Eichengrüna, který ve své práci *Pharmazie (1949)* píše, že to díky němu firma uvedla svůj nový lék na trh, když se pod jeho vedením aspirin poprvé syntetizoval. Pět let poté napsal v koncentračním táboře dopis obsahující podobné svědectví.

Hoffmann, který si mezi lety 1897-1899 nezapísal žádné poznámky, si přesto zapsal záznam získaný z archivu firmy Bayer AG v Leverkusen, jehož součástí byla i tato věta:

„Durch ihre physikalischen Eigenschaften wie eine sauren Geschmack ohne jede Ätzwirkung unterschied sich die Acetylsalicylsäure vorteilhaft von der Salicylsäure und wird dieselbe in diesem Sinne auf ihre Verwendbarkeit geprüft.“ (Sneader W, 2000)

Tato věta se dá vykládat buď tak, že kyselina acetylsalicylová bude díky svým slibným účinkům teprve testována, nebo že díky těmto účinkům již testována je. Eichengrün tvrdil, že látka byla vedoucím výzkumu Heinrichem Dreserem odmítnuta, protože věřil, že poškozuje

srdce. Eichengrün ji tedy testoval na sobě a žádné vedlejší účinky nepocítil. Dal ji tedy svému kolegovi Hoffmannovi na prozkoumání, ten ji dal několika lékařům a zubařům, kteří potvrdili její, na tehdejší čas, nevídané analgetické účinky. Poté, co ji vyzkoušel Kurt Witthauer z nemocnice Deacones Hospital v Halle, přesvědčil firmu k jejímu uvedení na trh. Podle Eichengrüna měl Dreser poté v roce 1898 účinnost léku potvrdit, což by vysvětlovalo, proč ji nechal v témže roce testovat.

Proč se však Eichengrün přiznal ke svému objevu tak pozdě? Zváží-li se jeho situace jakožto žida v době před a v průběhu 2. světové války, kdy musel prodat svoji úspěšnou společnost a byl nucen odejít do koncentračního tábora, je tato prodleva pochopitelná.

2.3.2 Léky podobné aspirinu

Po uvedení aspirinu na trh se vědci snažili vyvinout nové léky, které by měly stejné nebo dokonce silnější účinky jako aspirin, ale nedisponovaly by takovým množstvím vedlejších účinků. Mezi nejznámější, podobně fungující (NSAIDs) a v současnosti velmi používané léky, se řadí ibuprofen a naproxen.

Ibuprofen byl mezi lety 1950-1960 vyvíjen velkou řadou lidí, vedoucím vývoje byl Dr. Steven Adams a jeho kolegové John Nicholson a Collin Burrows. Byl vyvíjen pro léčbu zánětů v kloubech. Účinky má podobné, avšak ne stejné jako aspirin. Nejlépe se hodí pro potlačení menstruačních bolestí, bolestí zubů a migrény. Používá se hlavně jako analgetikum a jeho nevýhoda tkví hlavně v poměrně krátkém působení v těle, které je zapříčiněné jeho poměrně krátkým poločasem rozpadu. Jeho mechanismus účinků je znemožnění vytváření enzymu cyklooxygenázy, avšak soudí se, že má ještě jiné účinky, jako je např. blokace volných radikálů v těle. Ve většině světa je na prodej bez předpisu. (Discovery, mechanisms of action and safety of ibuprofen., 2003)

Naproxen byl uveden na trh roku 1976. Nejvíce se používá jako protizánětlivé léčivo, neboť dobře tlumí zánět spojený s onemocnění kloubů, avšak hodí se i jako antipyretikum. Podává se také ve formě sodné soli, protože v této formě má rychlejší nástup účinků. Působí velmi rychle a poměrně dlouho, neboť se nemetabolizuje tak rychle jako ostatní NSAIDs. Působí ale až při poměrně vysokých dávkách (200 mg). Ve většině zemí světa je na předpis.

2.3.3 Spotřeba aspirinu celosvětově

Odhaduje se, že každý rok lidstvo spotřebuje přibližně 40 000 tun aspirinu, což, převedeno na počet tablet, činí asi 120 000 000 000 tablet¹ ročně (Warner, 2002). Jen v USA se ročně zkonsumuje na 16 000 tun aspirinu a utratí asi 2 miliardy dolarů za aspirin nebo za jiné látky bez nutnosti lékařského předpisu, které jsou aspirinu podobné. (Ling, 2014)

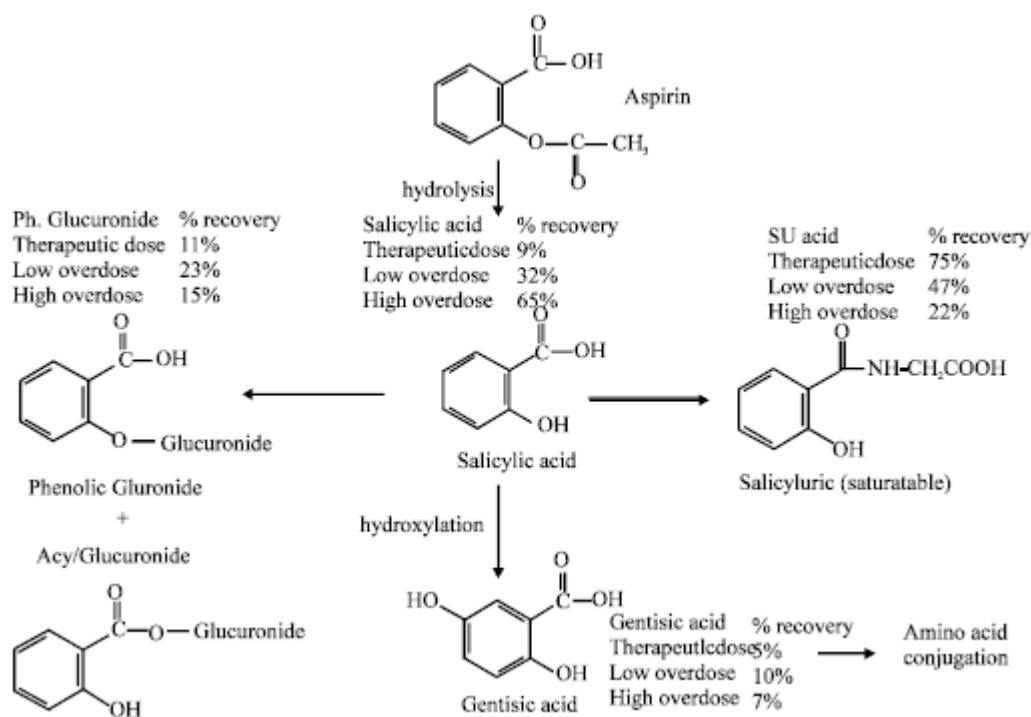
1 Za předpokladu, že standardní dávka aspirinu činí 300 mg.

2.4 Metabolismus aspirinu

Metabolismu aspirinu je relativně rychlý, z těla se vylučuje již po 48 hodinách ledvinami. Jeho účinky může zeslabit např. vysoký cholesterol a nejlepších výsledků dosahuje při kyselosti žaludku 2,5-4,5 pH. Jakmile se dostane do těla, začíná se rozpouštět v žaludečních šťávách, kde se přemění na kyselinu salicylovou. Až 90 % (záleží na dávce) jeho metabolismu se poté odehrává v játrech. 10 % se poté dostává z těla pryč močí.

V žaludku dochází k přeměně kyseliny acetylsalicylové zejména na kyselinu salicylovou odtržením acetylové skupiny. Poločas kyseliny acetylsalicylové je 15 minut. Konjugací² s kyselinou glukuronovou se přemění na glukuronidy (asi z 20 %). Hydroxylací se přemění na kyselinu gentisovou (asi jen z 5 %). Konjugací s glycinem se přemění na kyselinu salicylurovou (až ze 75 %).

Výsledné procentuální množství přeměněných látek závisí hlavně na dávce, kterou pacient dostane.



Ilustrace 8: Metabolismus aspirinu

2 Konjugace je proces který v těle probíhá obvykle v játrech, spojují se při něm dvě chemické látky za účelem snadnějšího vyloučení látky z těla.

2.5 Účinky aspirinu a jejich mechanismy

Aspirin je velmi všestranným lékem, má účinky jak antipyretické, tak i analgetické a antiflogistické. Tlumí také srážlivost krve a pomáhá předcházet infarktu.

V roce 1982 získal sir John Vane Nobelovu cenu za objevení mechanismu účinků aspirinu, objevil totiž, že aspirin chemicky mění část molekuly enzymu zvaného cyklooxygenáza a tím ho inhibuje³.

Existuje několik mechanismů účinků aspirinu, které jsou všechny založené právě na faktu, že aspirin inhibuje syntézu enzymu cyklooxygenázy (dále jen COX), který odpovídá za tvorbu několika klíčových látek.

2.5.1 Inhibice COX

COX se v těle tvoří z kyseliny arachnidové. Umožňuje vznik tzv. cyklických endoperoxidů mezi něž patří prostanoidy jako prostaglandiny, prostacykliny a tromboxany.

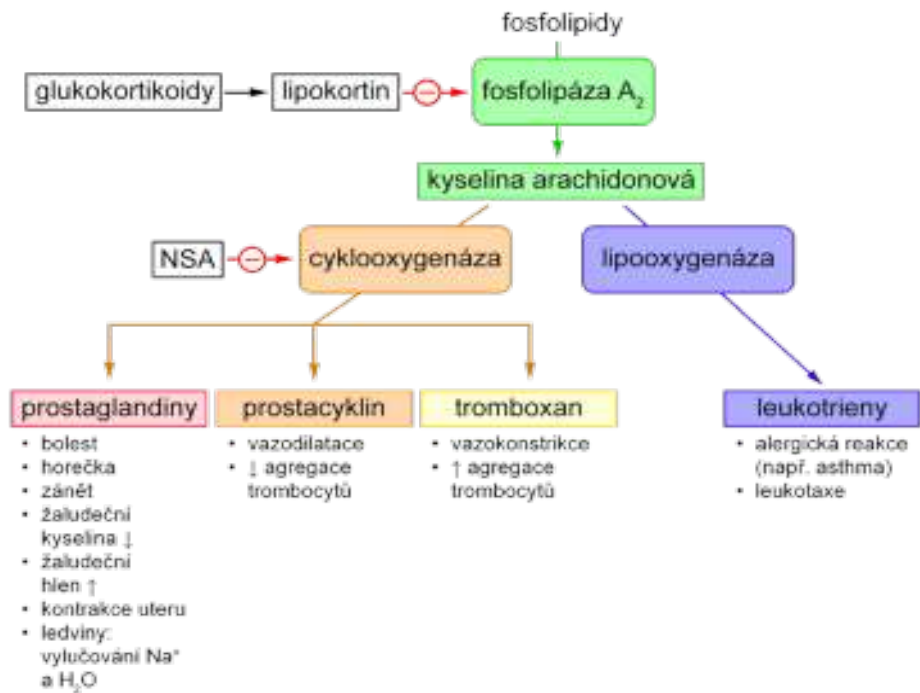
Zatím jsou popsány 3 formy tohoto enzymu: COX-1, COX-2 a COX-3. COX-3 zde popsána nebude, protože není pro tuto práci natolik důležitá.

COX-1 je pro zdravou normální funkci těla potřebná, udržuje totiž optimální kyselost žaludku, chrání žaludeční sliznici a zajišťuje správnou funkci ledvin. Je konstitutivní, tvoří se totiž v těle nepřetržitě neohledně na stav organismu.

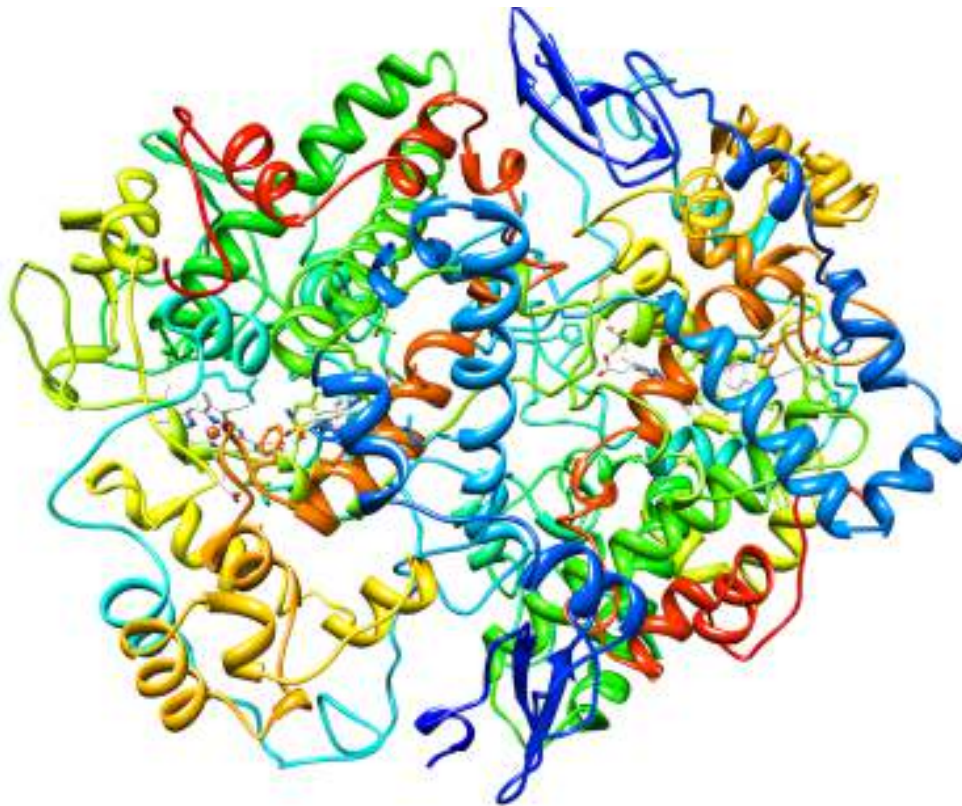
COX-2 se syntetizuje při zánětlivých procesech v těle a způsobuje zánět a bolest. Proto je žádoucí její inhibice, zato není žádoucí inhibice COX-1.

Obě tyto látky nezpůsobují výše uvedené účinky samy o sobě, ale dávají vzniknout látkám, které tyto efekty způsobují.

3 To znamená, že aspirin znemožní enzymu fungovat.



Ilustrace 9: Funkce COX v organismu



Ilustrace 10: Krystalová struktura COX-2 s inhibitorem

2.5.2 Nejdůležitější látky blokované aspirinem

Prostaglandiny

- **PGE₂**
 - Účinky při COX-2: při rozpadu bakteriálních těl se uvolňují pyrogeny, které vyvolávají jeho syntézu a tím i zvýšení teploty v těle. Zvyšuje senzibilitu receptorů bolesti.
 - Účinky při COX-1: PGE₂ syntetizován lokálně ovlivňuje renální cévy a prokrvuje ledviny.
- **PGF₂α**
 - Účinky při COX-2: způsobuje EIB (exercise-induced bronchoconstriction → stav podobný astmatickému záchvatu, může vyvolat astma).
 - Účinky při COX-1: rozšiřuje cévy, stimuluje svalovinu dělohy při porodu.
- **PGD**
 - Způsobuje alergické nemoci, astma a inhibuje růst vlasů. Nachází se hlavně v mozkových buňkách.

Prostacykliny

- **PGI₂**
 - Je tvořen v cévním endotelu, poločas rozpadu má 5 min. Inhibuje srážení trombocytů (krevních destiček).

Tromboxany

- **A₂**
 - Vzniká v trombocytech, poločas rozpadu má 30 sekund. Podporuje agregaci trombocytů.

2.5.3 Antiflogistické účinky

Inhibice COX, hlavně tedy COX-2, způsobuje blokaci vytváření pro-zánětlivých prostaglandinů jako jsou PGF₂α a PGD, a proto působí protizánětlivě. Protože aspirin ale inhibuje jen COX, díky LOX⁴ se v těle mohou pořád tvořit zánětlivé leukotrieny.

2.5.4 Analgetické účinky

Analgetické účinky jsou aspirinu přisuzovány hlavně z důvodu inhibice tvorby prostaglandinů.

4 Lipooxygenáza (enzym).

Když v těle dojde k poškození buňky, vypustí se z ní intracelulární⁵ tekutiny, mezi nimi i kyselina arachnidová, která započne syntézu lipooxygenázy a cyklooxygenázy. Z LOX vznikají leukotrieny, které dráždí receptory bolesti a z COX vznikají prostaglandiny, které též zvyšují senzibilitu receptorů bolesti. Prostaglandiny a leukotrieny tedy, ještě spolu s dalšími látkami, vyvolávají bolest, a protože aspirin dokáže inhibovat COX, tak sníží tvorbu prostaglandinů, pročež dokáže bolest utlumit, ale ne úplně odstranit.

2.5.5 Utlumení srážlivosti krve

Aspirin dokáže tlumit srážení krve již při malých dávkách a jeho účinky jsou znát i po několika dnech (až 10 dnů po požití vyšší dávky aspirinu). Útlum srážení krve je docílen díky inhibici COX.

V těle se o srážlivost krve starají hlavně 2 skupiny látek: tromboxany a prostacykliny, které fungují proti sobě, protože zatímco tromboxany agregují (podporují) srážení krve, prostacykliny srážlivost krve inhibují (tlumí). V těle se tyto látky udržují v rovnováze k optimální kontrole srážení krve, avšak při použití aspirinu dochází k možné nerovnováze, neboť i když aspirin blokuje obě látky, prostacykliny se na rozdíl od tromboxanů tvoří přímo v cévách, takže na ně útlum v důsledku podání aspirinu nemusí mít takový účinek, jako na útlum produkce tromboxanů, které jádro postrádající krevní destičky tvořit nemohou.

Přesné účinky aspirinu při útlumu srážení krve se z tohoto důvodu nemohou předpovědět, proto by měl pacient při použití aspirinu dávat pozor na poranění, neboť je pravděpodobná vysoce zvýšená krvácivost, která může při vážném poranění vyústit až v smrt.

2.5.6 Antipyretické účinky

Aspirin má dobře popsané antipyretické účinky, které souvisejí nejpravděpodobněji s inhibicí COX-2.

Při infekci se z těl bakterií začnou vypouštět látky zvané pyrogeny, které zvyšují produkci prostaglandinů v těle. To zapříčiňuje hromadění prostaglandinů v části mozku zvané hypothalamus⁶. Jakmile hypothalamus zaznamená zvýšenou koncentraci prostaglandinů, zvedne nastavenou teplotu v těle, čímž může zapříčinit vznik horečky. Aspirin inhibuje tvorbu COX a tím také tvorbu prostaglandinů, čímž koncentrace prostaglandinů v hypothalamu klesne a teplota se vrátí zpátky do normálu.

Když infekce postupuje rychle, hypothalamus zvedne teplotu těla velmi prudce a to zapříčiní vyšší spotřebu kyslíku v buňkách. Tělo není schopné zásobit buňky kyslíkem a ty začínají odumírat. Tím buňky vypouštějí prostaglandiny, které zvyšují teplotu nastavenou hypothalamem a tím vznikne situace, kdy bude hypothalamus pořád nastavovat vyšší a vyšší teplotu. To také mohou zapříčiňovat bakterie, které vypouštějí prostaglandiny a jim podobné látky. Tyto

5 Tekutiny uvnitř buněk.

6 Hypothalamus má kromě jiných funkcí také funkci termoregulační, tedy reguluje teplotu v těle.

látky mají na teplotu těla stejný účinek. V tom případě je taková horečka tělu nebezpečná, nastává hlavně v případě chronické infekce, při níž jsou pravděpodobná poranění kůže v důsledku poškození buněk. Chronická infekce se dá léčit, či alespoň zmírnit terapií aspirinem podávaném v malých dávkách po delší dobu.

2.5.7 Snížení rizika infarktu a jeho léčba

Zdá se, že aspirin podávaný pravidelně v malých dávkách dokáže snížit riziko prvního infarktu. Aspirin totiž inhibicí COX tlumí agregaci trombocytů a tak předchází vytvoření větších krevních sraženin, které by mohly mít za následek infarkt. Tím, že ireverzibilně (nezvratně) inhibuje COX, se rychleji začnou vytvářet prostacykliny, které jsou tvořeny v cévách, takže i malé dávky mají větší vliv na snížení produkce tromboxanů, než na snížení produkce prostacyklinů.

Aspirin má značný vliv na snížení rizika infarktu a na snížení mortality při jeho průběhu. Při prvních příznacích infarktu se má podávat 325 mg aspirinu, jelikož do několika minut inhibuje tromboxan A₂, který může zapříčinit vytvoření krevních sraženin. Jeho efektivita se ukázala být dostačující již při malých dávkách 75 mg/den. (Bolooki, 2014)

Ještě účinnější se zdá být s kombinací s lékem Clopidogrelem, což je lék specializovaný na inhibici krevních sraženin při nemoci cév. (Bolooki, 2014)

2.5.8 Snížení rizika ischemické cévní mozkové příhody

Aspirin je také lékem, který se používá na prevenci a akutní léčbu ischemické cévní mozkové příhody (ICPM).

Existují dva typy mozkových příhod. ICPM nastává v případě ucpání cévy v mozku např. krevní sraženinou a projevuje se postižením různých částí těla. Druhý typ je hemoragická cévní mozková příhoda (HCPM), která je vyvolána rupturou⁷ cévy a rozlitím krve do mozku. Tento typ je závažnější a hůře se léčí.

Aspirin, spolu ještě s antikoagulanty⁸ jako je warfarin a dalšími podobnými léčivy, se používá při akutní léčbě ICPM, protože napomáhá obnově krevního toku a brání tvorbě sraženin. K prevenci jsou opět postačující malé dávky od 50 mg/den až k 325 mg/den.

Aspirin se však nepoužívá k léčbě HCPM a je riziko, že např. při léčbě ICPM, může HCPM dokonce vyvolat, protože podporuje výtok krve do mozku zvýšením zvýšené krvácivosti.

2.5.9 Snížení rizika onemocnění rakovinou konečníku

Aspirin má, zdá se, chemopreventivní účinky co se týče rakoviny konečníku, která je 3. nejčastější rakovinou na světě.

⁷ Ruptura cévy nastává v okamžiku, kdy se céva poruší či praskne.

⁸ Antikoagulanty jsou léčiva, které mají za úkol zlikvidovat už existující krevní sraženiny či alespoň zastavit jejich růst. Aspirin na rozdíl od toho je tzv. antiagregans a spíše tvorbu krevních sraženin zabraňuje.

Při denních malých dávkách může totiž nejenom předcházet prvnímu infarktu, ale i rakovině konečníku, jak ukázala studie na 662 424 lidech, která prokázala, že při období 5 let se při denních dávkách aspirinu snížilo riziko rakoviny konečníku o 32 %. Další studie ukazují že při podání aspirinu dvakrát týdně, riziko kleslo o 21 %. Klinické studie poté ukazují až 40%-ní pokles úmrtnosti při rakovině konečníku. Studie také zjistily, že aspirin snižuje i riziko navrácení rakoviny.(Sostres, 2014)

Soudí se, že pro prevenci rakoviny je vhodnější terapie nízkými dávkami⁹ než vysokými, neboť oba způsoby dávkování mají srovnatelné účinky a při vyšším dávkování je větší nebezpečí vedlejších účinků.

Vysvětlení těchto účinků není úplně jisté, avšak je podpořeno výsledky různých studií, které se většinou shodují. Soudí se, že velkou roli zde hraje COX-2, kteréžto inhibice je nejspíše účinnou chemoprevencí rakoviny konečníku, a která se vyskytuje v tkáni nádoru ve zvýšené koncentraci. Dále se také zdá, že tromboxan A2 zvyšuje šanci na vznik nádoru, jelikož podporuje rakovinou tvorné buňky. Dále se zdá, že aspirin působí proti vzniku rakoviny také způsobem, který nemá nic společného s inhibicí COX-2, avšak tento mechanismus je zatím neobjasněn.(Sostres, 2014)

2.5.10 Poškození žaludeční sliznice

Díky své kyselé podstatě se aspirin snadno rozpouští v žaludečních šťávách a hromadí se v buňkách žaludeční sliznice. Snižuje množství HCl¹⁰ a tlumí produkci prostagladinů, které zajišťují tvorbu hlenů v žaludku, které se vypouští do žaludku a mají za úkol chránit žaludeční stěnu. Důsledkem je poté poškození žaludeční sliznice ostatními kyselými složkami obsahu žaludku.

2.5.11 AIA (aspirin-induced asthma)

Aspirin způsobuje potíže až u 20 % astmatiků a 5-6 % lidí je vůči němu netolerantní. (Babu,2000)

AIA je astmatický záchvat vyvolaný negativní reakcí na příjem aspirinu. Podobný stav může být u některých astmatiků vyvolán např. zvýšeným pohybem či alergickou reakcí. Má však málo společného s chronickým astmatem.

Zdá se, že mechanismus jeho vyvolání souvisí s inhibicí COX, tedy přesněji spíše COX-1, a současně také neovlivněním syntézy LOX. LOX je enzym, který vzniká z kyseliny arachnidové stejně tak jako COX. Dává vzniknout látkám zvaným leukotrieny, které způsobují převážně astma a alergické reakce. Podporují také transport leukocytů (bíléch krvinek) do tkáně, ve které probíhá zánětlivý proces. Právě leukotrieny hrají pravděpodobně velkou roli při AIA. Inhibicí COX-1 se blokují prostaglandiny, které hrají roli protizánětlivých látek a vyvažují poměr

9 75-325 mg aspirinu denně.

10 Kyselina chlorovodíková, je přítomná v žaludku a napomáhá s trávením potravy.

pro-zánětlivých a proti-zánětlivých látek v těle. Znemožněním COX reagovat s kyselinou arachnidovou se přestane kyselina arachnidová přeměňovat na produkty COX, ale bude se přeměňovat jen na produkty LOX, tedy leukotrieny, které poté mohou způsobit AIA.

2.5.12 Nežádoucí účinky

Většinou jsou nežádoucí účinky aspirinu mírné a krátkodobé, mezi nejtypičtější patří poškození žaludeční sliznice a AIA, tedy astma vyvolané aspirinem.

Aspirin by se neměl podávat dětem mladším 12 let, neboť se zdá, že existuje souvislost mezi užíváním aspirinu a Reyovým syndromem¹¹. Podávat by se neměl ani těhotným ženám, jelikož hrozí nebezpečí potratu se zvýšenou krvácivostí jak při případném potratu, tak i při porodu.

Při dlouhodobé terapii se mohou vyskytnout nežádoucí účinky jako je závrať, malátnost, hučení v uších nebo i vnitřní krvácení do břišní dutiny. Při vysokých dávkách hrozí tzv. "otrava salicyláty".

2.6 Otrava salicyláty

Otrava aspirinem je díky velkému množství světově konzumovaného aspirinu poměrně běžná otrava. Samotná otrava nastává při dávce nad 150 mg/kg a rozděluje se na 3 fáze.

2.6.1 Fáze otravy

Fáze 1: Nastává prohloubené či zrychlené dýchání z důvodu přímé stimulace respiračního centra. To vede k respirační alkalóze¹². Tato fáze trvá až 12 hodin.

Fáze 2: Při pokračující respirační alkalóze nastává tzv. paradoxní acidurie¹³, kdy ledviny nahrazují kationty K⁺ kationty H⁺.

Fáze 3: Nastává dehydratace, hypokalémie¹⁴ a acidóza metabolismu.

2.6.2 Příznaky otravy

V rané fázi otravy můžeme pozorovat následující příznaky: nevolnost, zvracení a tinnitus¹⁵. S postupující otravou může nastat delirium (blouznění), halucinace a stavy ospalosti. Častým příznakem, hlavně u dětí, je hypertermie.¹⁶

11 Extrémně vzácná nemoc postihující orgány a způsobující hypoglykemii, která může vyústit až v smrt. Nemoc nastává ve většině případů u dětí.

12 Alkalóza nastává skrze zvýšené vylučování oxidu uhličitého plicemi.

13 Acidace moči, paradoxní proto, že při alkalóze se očekává moč alkalická, ne acidifikovaná.

14 Snížená hladina draslíku v krvi.

15 Zvonění či šelest v uších.

16 Zvýšená teplota způsobená např. poruchami termoregulace.

2.6.3 Účinky otravy na tělesné funkce

Otrava salicyláty ovlivňuje mnoho tělesných funkcí. Toxické účinky zahrnují např. respirační alkalózu, inhibici citrátového cyklu¹⁷ a kumulaci kyselin fosforu a síry v těle. Nejvíce charakteristické pro otravu salicyláty je právě respirační alkalóza a metabolická acidace.

- Respirační systém
 - Salicyláty způsobují přímou i nepřímou stimulaci dýchání. Způsobují hyperventilaci a zhoršují hydrataci a optimální rozložení hydrogenuhličitanu sodného.
- CNS (centrální nervový systém)
 - Neurotoxické účinky salicylátů se projevují nástupem tinnitu. Při koncentraci 2,5mmol/L může nastat ztráta sluchu. Při vyšších dávkách se může projevit desorientace, záchvaty, kóma a eventuálně může otrava vyústit ve smrt.
- Metabolismus glukózy
 - V důsledku rozpojení oxidační fosforylace¹⁸ dochází ke zvýšenému metabolismu glukózy, což má za následek hypoglykemii v důsledku vyčerpání intracelulární glukózy (glukóza, co je uvnitř buňky).
- Hydratační a elektrolytický systém
 - V důsledku častého zvracení u otrávených jedinců se projevuje dehydratace. U pacientů s vysokým stupněm otrávení nastává více než 5-10%-ní dehydratace.(Waseem, 2014)

2.6.4 Počet hospitalizací a úmrtí v důsledku otravy salicyláty

Až 1 % úmrtí a až 16 % hospitalizací je spojeno s otravou salicyláty a 24 % úmrtí zaviněním předávkováním se analgetiky, je způsobeno aspirinem nebo aspirinem v kombinaci s jinými léčivými.(Waseem, 2014)

2.7 Léčiva založená na kyselině acetylsalicylové

Dnes je k dostání několik léčiv, která jsou založená čistě na účinku kyseliny acetylsalicylové. V České Republice jsou nejznámější Acylpirin, Aspirin a Anopyrin.

Pod obchodním názvem Acylpirin® se skrývá lék, založený jen na kyselině acetylsalicylové a distribuovaný českou firmou HERBACOS s.r.o. Firma vznikla roku 1991 a první produkt prodala roku 1997.

Lék Aspirin® vlastní společnost Bayer, je založen na samotném účinku kyseliny acetylsalicylové.

17 Metabolismus kyseliny citronové.

18 Inhibice tvorby ATP (adenosintrifosfát). ATP je nukleotid, který přeměnou na adenosindifosfát (ADP) uvolňuje energii, kterou využívají buňky v těle.

Anopyrin[®] je lék společnosti Zentiva, který kromě kyseliny acetylsalicylové obsahuje ještě pufrující látky, které upravují kyselost žaludku.

Všechny výše jmenované léky mají mnoho modifikací, např. Aspirin C, což je kyselina acetylsalicylová společně s kyselinou askorbovou (vitaminem C).

3 Praktická část

3.1 Syntéza aspirinu laboratorní metodou¹⁹

3.1.1 Pomůcky a látky potřebné k syntéze

K syntéze byly použity tyto látky:

- 3 g kyseliny salicylové, p. a. od firmy Penta
- 6 ml acetanhydridu, p. a. od firmy Penta
- 7 kapek kyseliny fosforečné, 85%, p. a. od firmy Penta
- voda
- 10 ml technického lihu, od firmy Severochema Liberec

Dále jsou potřeba tyto pomůcky:

- Erlenmayerova baňka (125 ml)
- 2 kádinky (400 ml)
- váha
- ohřívač
- pipeta
- led
- filtrační zařízení

3.1.2 Provedení syntézy

1. Odměřil jsem 3,008 g kyseliny salicylové a nasypal ji do Erlenmayerovy baňky. Dále jsem do baňky přidal 6 ml acetanhydridu a 7 kapek kyseliny fosforečné.
2. Směs jsem míchal krouživými pohyby baňkou a poté jsem ji nechal ohřívat 15 minut na cca. 70 °C.

¹⁹ Postup byl převzat ze stránek chemistry.about.com

- Do směsi jsem přidal 20 kapek ledové vody aby zanikl zbývající acetanhydrid. Poté jsem přidal dalších 20 ml vody a směs položil do ledové lázně, kde jsem ji nechal do té doby, než vykristalizovala.

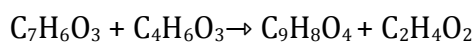


- Krystaly jsem zbavil vody vakuovým filtračním zařízením a propláchl několika kapkami ledové vody.
- Krystaly jsem umístil do kádinky, přidal jsem 10 ml lihu, zamíchal a zahřál směs aby se krystaly rozpustily.
- Do rozpuštěné směsi jsem přidal 20 ml horké vody. Poté jsem vložil kádinku do ledové lázně a počkal jsem, až produkt vykristalizuje.
- Na konec jsem odsál zbývající vodu, vypláchl při tom krystaly ledovou vodou a zbylý produkt jsem umístil na hodinové sklíčko, kde jsem ho nechal vysušit.



3.1.3 Výpočty a rovnice

Aspirin jsem syntetizoval reakcí acetanhydridu (6 ml) s kyselinou salicylovou (3,008 g), za přítomnosti kyseliny trihydrogenfosforečné jako katalyzátoru. Reakce probíhá dle následující zjednodušené rovnice:



Teoretický výtěžek by měl být 3,9234 g kyseliny acetylsalicylové, jak se dá zjistit pomocí následujícího výpočtu:

$$M(\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3) = 138,122 \text{ gram.mol}^{-1}$$

$$M(\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4) = 180,159 \text{ gram.mol}^{-1}$$

$$3,008 \text{ g} / 138,122 \text{ gram.mol}^{-1} = 0,0217778 \text{ mol C}_7\text{H}_6\text{O}_3$$

$$0,0217778 * 180,159 = 3,9234 \text{ g C}_9\text{H}_8\text{O}_4$$

3.1.4 Závěr

Výsledný produkt vážil 2,225 g, což činí 56,7 %-ní výtěžek.

3.2 Extrakce salicinu z vrby²⁰

3.2.1 Pomůcky a látky potřebné k provedení extrakce

K extrakci byly použity tyto látky:

- voda (cca. 4000 ml)
- kůra nebo větvičky vrby (500 g), nejlépe vrby bílé (*Salix alba*)

Dále jsou potřeba tyto pomůcky:

- 2 hrnce či velkoobjemové kádinky (min. 5000 ml)
- váha (s přesností 1/100 gramu)
- vaříč
- magnetické míchadlo
- kádinka (1000 ml)
- varná baňka (min. 1000 ml)
- porcelánová miska
- špachtle
- filtrační papír
- nálevka

²⁰ Jako inspirace mi posloužil patent EP 1 901 698 B1: „PROCESS FOR EXTRACTING SALICIN DERIVATIVES FROM SALIX“

3.2.2 Provedení extrakce

1. Odvážil jsem 500 g větvíček vrby a vložil je do hrnce.
2. Do hrnce jsem přidal 1250 ml vody a nechal jsem ji po dobu 4 hodin v hrnci při teplotě 20 °C. Po 4 hodinách jsem vodu přelil do druhého hrnce. Poté jsem postup opakoval s 500 ml vody. Nakonec jsem do hrnce přidal 2250 ml vody a nechal ji v hrnci po dobu 12 hodin, poté jsem ji přidal do hrnce s extraktem.



3. Asi 4000 ml extraktu jsem varem za stálého míchání zredukoval na přibližně 800 ml.



4. Poté jsem extrakt přelil do kádinky a začal ho vařit při stálém míchání, dokud se extrakt nezredukoval na přibližně 400 ml.
5. Extrakt jsem 16 hodin chladil na teplotu 4 °C.
6. Poté jsem extrakt přefiltroval přes filtrační papírek a znovu zredukoval na přibližně 50 ml.



7. 50 ml extraktu jsem vysušil na vodní lázni a seškrábal vzniklou usazeninu na hodinové sklíčko.



3.2.3 Závěr

Produkt vážil 0,62 g. Jelikož produkt vznikl z 500 g vrby, je výtěžek 0,12 %, protože:

$$0,62/500=0,00124$$

Vzniklý produkt by měl být hrubý salicin (s tanninem). Dále, avšak již ne v rámci ročníkové práce, mám za cíl produkt vyčistit na samotný salicin a rekrystalizovat ho.

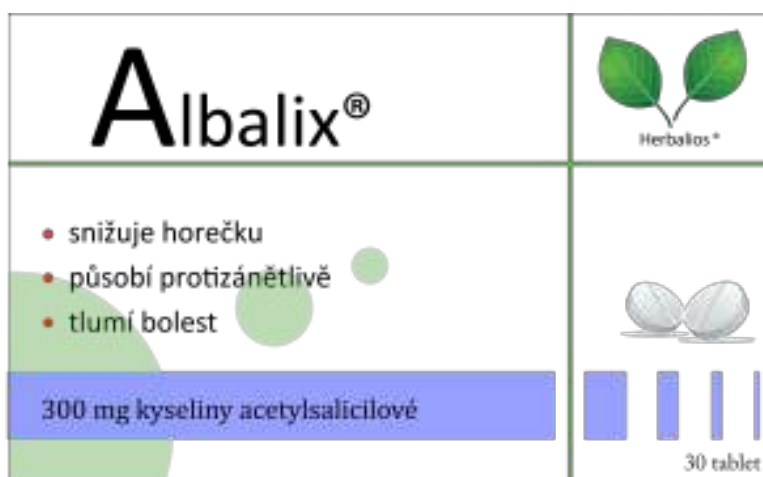
4 Umělecká část

4.1 Design obalu léčiva založeného na aspirinu

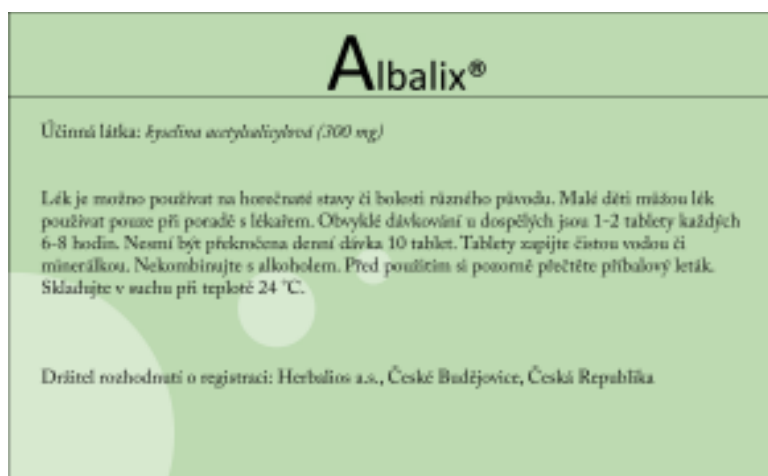
V této části jsem se rozhodl navrhnout obal smyšleného léčiva, které by bylo založené na kyselině acetylsalicylové. Pro tento účel jsem si vymyslel i fiktivní společnost, která by tento lék vydávala.

Lék jsem nazval Albalix, podle vrby *Salix alba*, ze které se dá aspirin získat. Fiktivní firma se jmenuje Herbalios a.s., která by měla sídlit v Českých Budějovicích, zde jsem se nechal inspirovat českou firmou Herbacos, která vlastní produkt Acylpyrin.

4.1.1 Přední strana obalu

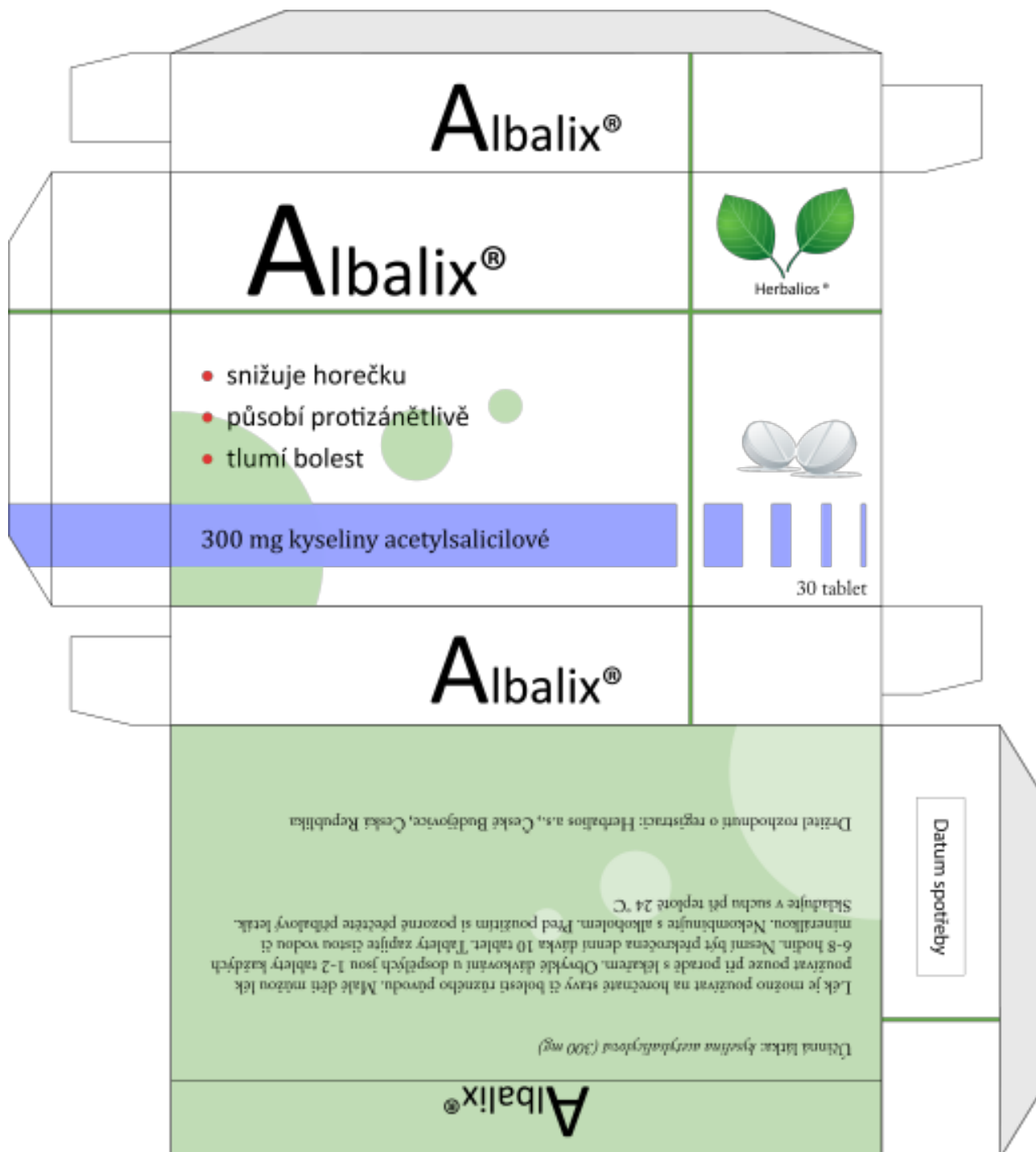


4.1.2 Zadní strana obalu



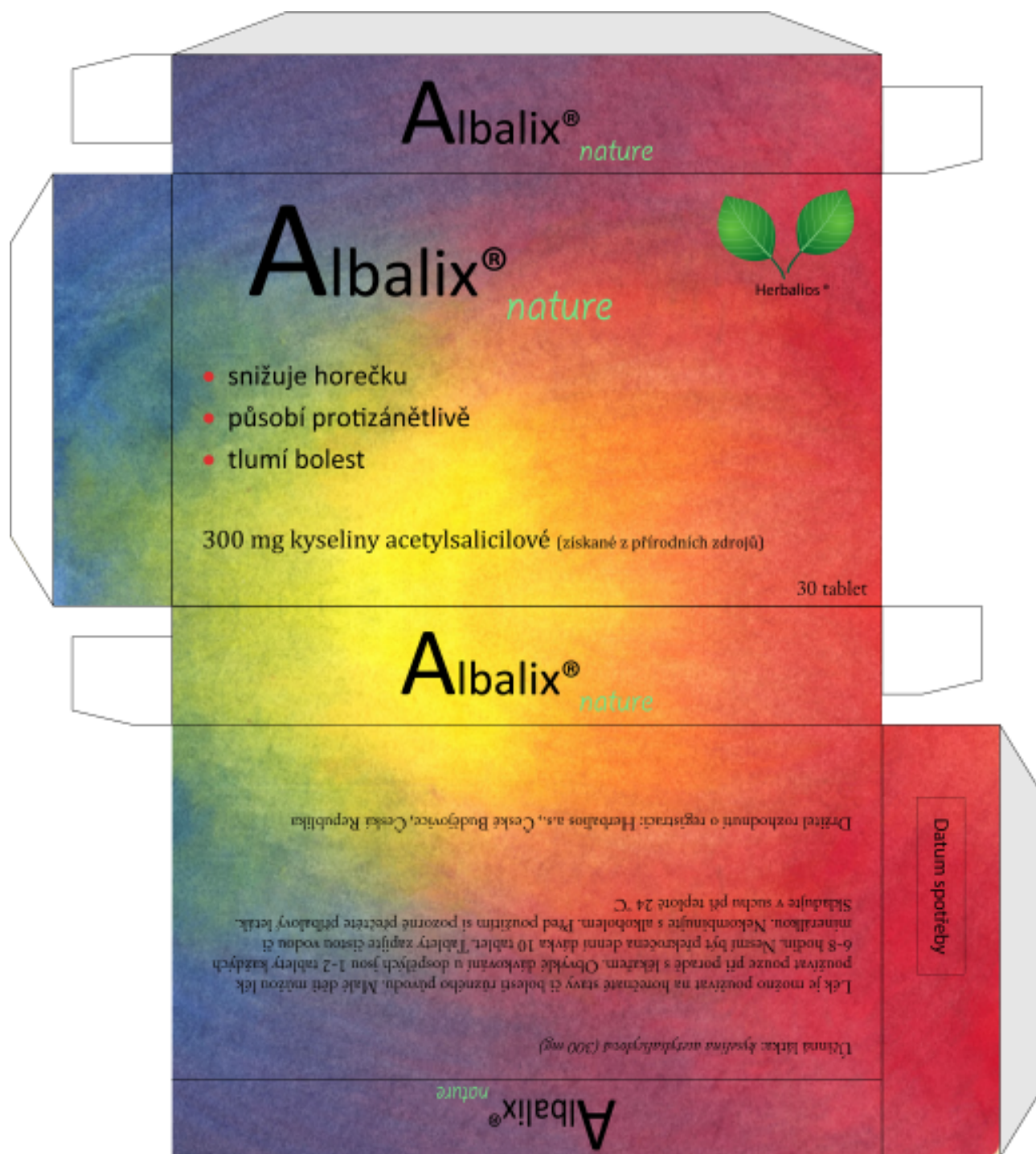
4.1.3 Obal Albalix®

Obal je navržen tak, aby se mohl vytisknout a ihned slepit:



4.1.4 Alternativní obal Albalix® nature²¹

Pro trh s alternativními léčivými jsem vytvořil obal, který jistě osloví svou originalitou. Aspirin obsažený v tomto léčivu by byl získáván výhradně z přírodních zdrojů.



21 Podklad pro grafiku byl získán ze stránek <http://clws.org/about-us/mission/>

4.1.5 Závěr

Všechny údaje o firmě a o léku jsou smyšlené a neměly by být brány jako návod k používání aspirinu či léku který ho obsahuje. Samozřejmě zde jsem se snažil být co nejreálnější, takže informace, které jsou na obalu, by měly být pravdivé a užívání léku by takto mělo fungovat, avšak nejsem doktor či farmaceut, abych toto mohl vydávat za pravdu.

Design nealternativního obalu jsem vytvářel tak, aby byl střízlivý, avšak přece zajímavější, než většina obalů léčiv, které jsou mnohdy bez špetky fantazie. Měl by jasně říkat, jak léčivo působí a jak je silné, včetně toho kolik balení obsahuje tablet. Dále by měl být popsán obvyklý způsob užívání a podmínky skladování.

Design alternativního léčiva jsem vytvářel jako experiment, který sází hlavně na vzhled a barevné zpracování a má být pouhým doplňkem k nealternativnímu obalu.

5 Závěr

Hlavním cílem teoretické části této práce bylo shrnutí většiny známých účinků aspirinu na člověka a vysvětlení jejich podstaty. Prostudoval jsem mnoho článků a zdrojů, v drtivé většině v anglickém jazyce, a vědění z nich získané jsem se pokusil přenést na papír nejlépe, jak jsem mohl. Věřím, že se mi můj cíl povedl splnit, a že jsem toto téma dostatečně obsáhl.

Praktická část pro mě byla poučná hlavně z hlediska chemické zručnosti a tato část mě také bavila nejvíce. Syntetické získání aspirinu se povedlo zhruba podle očekávání, extrakce se povedla nad moje očekávání. I když jsem si v úvodu této práce představoval, že dosáhnu aspirinu extrakcí z vrby, poznal jsem, že samotná zdařilá extrakce hrubého salicinu je něco, nad čím je třeba se zaradovat, už jen kvůli její časové náročnosti.

Umělecká část této práce otestovala moje schopnosti ve vektorové grafice. Myslím, že jsem dokázal vytvořit reálný design obalu léčiva, který by mohl s úspěchem (možná po drobnějších změnách zkušenějšího grafika) působit na trhu.

Práci jsem chtěl také upozornit na dnešní, možná až přílišné využívání aspirinu napříč světem a jeho využívání k léčení neduhů, pro které se dlouhodobá léčba aspirinem nehodí. Brát aspirin denně na chronickou bolest hlavy není dlouhodobé a pro tělo výhodné řešení, a přesto je tak často aspirin zneužíván. Jeho nadužívání je alarmující například v USA, kde spotřeba aspirinu tvoří přibližně polovinu jeho celosvětové konzumace.

Aspirin je látka, která, jestliže se bude využívat správně a cíleně, má velký potenciál jakožto levné a snadno dostupné léčivo. Jeho relativně malé vedlejší účinky mohou být výhodné při různých dlouhodobých terapiích a jeho další krátkodobé účinky mohou být užitečné například pro zjednodušení průběhu infarktu. Vykazuje také schopnost snížit riziko rakoviny, což je v této době, myslím, velice vítané a aktuální.

Doufám, že jsem ročníkovou práci dokázal kvalitně zpracovat a věřím, že samotný proces vytváření této práce mi dá spoustu zkušeností do mého budoucího života.

6 Seznam zdrojů ilustrací

1. Ilustrace: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File: Aspirin-B-3D-balls.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aspirin-B-3D-balls.png)
2. Ilustrace: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File: Aspirin-skeletal.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aspirin-skeletal.svg)
3. Ilustrace: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File: Salicin2DCSDS.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Salicin2DCSDS.svg)
4. Ilustrace: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File: Salicin-from-xtal-1984-3D-balls.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Salicin-from-xtal-1984-3D-balls.png)
5. Ilustrace: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File: Salicylic-acid-from-xtal-2006-3D-balls.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Salicylic-acid-from-xtal-2006-3D-balls.png)
6. Ilustrace: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File: Salicylic-acid-skeletal.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Salicylic-acid-skeletal.svg)
7. Ilustrace: <http://chemwiki.ucdavis.edu/@api/deki/files/2782/image063.png? revision=1>
8. Ilustrace: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e6/Cyclooxygenase-2.png>,
9. Ilustrace: [http://www.wikiskripta.eu/index.php/Soubor: Metabolismus_a_účinky_eikosanoidů.png](http://www.wikiskripta.eu/index.php/Soubor:Metabolismus_a_účinky_eikosanoidů.png)
10. Ilustrace: <http://docsdrive.com/images/pharmacologia/2012/fig4-2k12-61-74.gif>

7 Seznam použitých pramenů a literatury

1. All About Aleve (Naproxen). HLTH 106 [online]. [cit. 2014-11-26]. Dostupné z: <https://sites.google.com/site/hlth106/rx-list-a-to-z/Aleve>
2. ANOPYRIN 100 MG. Zentiva [online]. [cit. 2014-11-27]. Dostupné z: <http://www.zentiva.cz/our-products/pages/html-leaflet.aspx?ItemId=1891>
3. ASPIRIN PHARMACOKINETICS. PHARMACOKINETICS [online]. [cit. 2014-11-26]. Dostupné z: <http://sepia.unil.ch/pharmacology/index.php?id=83>
4. BABU, K. Suresh. Aspirin and Asthma*. CHEST Journal [online]. 2000-11-01, vol. 118, issue 5, s. 1470- [cit. 2014-10-14]. DOI: 10.1378/chest.118.5.1470
5. BOLOOKI, H. Michael a Arman ASKARI. Acute Myocardial Infarction. ASKARI, Arman. Cleveland Clinic: Center for Continuing Education [online]. [cit. 2014-11-26]. Dostupné z: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/cardiology/acute-myocardial-infarction/#bib5>
6. Discovery. mechanisms of action and safety of ibuprofen. International journal of clinical practice [online]. 2003 [cit. 2014-11-26]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12723739>
7. FERREIRA, S. H. BR J CLIN PHARMACOL. Peripheral analgesia: Mechanism of the analgesic action of aspirin-like drugs and opiate antagonists. [online]. [cit. 2014-11-13]. PMC1430169. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1430169/>
8. Gerhardt C (1853). „Untersuchungen über die wasserfreien organischen Säuren“. Annalen der Chemie und Pharmacie 87: 149–179.
9. Historie společnosti. Herbacos Recordati [online]. [cit. 2014-11-27]. Dostupné z: http://www.recordati.cz/historie_spolecnosti/
10. <http://lekarske.slovniky.cz>
11. <http://www.wikiskripta.eu>
12. CHARLOT, M., E. L. GROVE, P. R. HANSEN, J. B. OLESEN, O. AHLEHOFF, C. SELMER, J. LINDHARDSEN, J. K. MADSEN, L. KOBER, C. TORP-PEDERSEN a G. H. GISLASON. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. BMJ [online]. 2011-05-11, vol. 342, may11 1, d2690-d2690 [cit. 2014-11-02]. DOI: 10.1136/bmj.d2690. Dostupné z: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d2690>
13. CHYKA, Peter A., Andrew R. ERDMAN, Gwenn CHRISTIANSON, Paul M. WAX, Lisa L. BOOZE, Anthony S. MANOQUERRA, E. MARTIN CARAVATI, Lewis S. NELSON, Kent R. OLSON, Daniel J. COBAUGH, Elizabeth J. SCHARMAN, Alan D. WOOLF a William G. TROUTMAN. Salicylate poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management*. Clinical Toxicology [online]. 2007, vol. 45, issue 2, s. 95-131 [cit. 2014-11-02]. DOI: 10.1080/15563650600907140. Dostupné z: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/15563650600907140>
14. IBALGIN 600. Zentiva [online]. [cit. 2014-11-26]. Dostupné z: <http://www.zentiva.cz/our-products/pages/html-leaflet.aspx?ItemId=1532>
15. LING, Greg. "Aspirin." How Products Are Made. 1994. Encyclopedia.com. (November 13, 2014). <http://www.encyclopedia.com/doc/1G2-2896500014.html>
16. LÜLLMANN, Heinz, Klaus MOHR a Martin WEHLING. Farmakologie a toxikologie: překlad 15., zcela přepracovaného vydání. Vyd. 2. české. Praha: Grada, 2004, 725 s. ISBN 80-247-0836-1.
17. Salicin (CHEBI: 17814). [online]. [cit. 2014-11-20]. Dostupné z: <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:17814>
18. Salicin and Salicylic Acid. Henriette's Herbal Homepage [online]. [cit. 2014-11-20]. Dostupné z: <http://www.henriettes-herb.com/eclectic/potter-comp/salicin.html>
19. Salicylate Toxicity. WASEEM, Muhammad. [online]. [cit. 2014-11-10]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/1009987-overview>

20. SALICYLIC ACID. International Chemical Safety Cards [online]. [cit. 2014-11-21]. Dostupné z: <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng0563.html>
21. SNEADER, W. (200, December 23). The discovery of aspirin: A reappraisal. Retrieved September 27, 2014.
22. SOMASUNDARAM, SIGTHORSSON, SIMPSON, WATTS, JACOB, TAVARES, RAFI, ROSETH, FOSTER, PRICE, WRIGGLESWORTH a BJARNASON. Uncoupling of intestinal mitochondrial oxidative phosphorylation and inhibition of cyclooxygenase are required for the development of NSAID-enteropathy in the rat. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* [online]. 2000, vol. 14, issue 5, s. 639-650 [cit. 2014-11-02]. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00723.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2036.2000.00723.x>
23. SOSTRES, Carlos. Aspirin, cyclooxygenase inhibition and colorectal cancer. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics* [online]. 2014, vol. 5, issue 1, s. 40- [cit. 2014-11-02]. DOI: 10.4292/wjgpt.v5.i1.40. Dostupné z: <http://www.wjgnet.com/2150-5349/full/v5/i1/40.htm>
24. Step One: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). Cancer Pain and Symptom Management Nursing Research Group [online]. [cit. 2014-11-26]. Dostupné z: <http://www.tneel.uic.edu/tneel-ss/demo/comfort/frame3.asp>
25. STONE, Trevor a Gail DARLINGTONOVÁ. *Léky, drogy, jedy*. Vyd. 1. Překlad Vratislav Schreiber. Praha: Academia, 2003, 440 s. ISBN 80-200-1065-3.
26. The discovery of ibuprofen. Chemistry in your cupboard [online]. [cit. 2014-11-26]. Dostupné z: <http://www.rsc.org/learn-chemistry/resources/chemistry-in-your-cupboard/nurofen/7>
27. VANE, J. R a R. M BOTTING. The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis Research* [online]. 2003, vol. 110, 5-6, s. 255-258 [cit. 2014-11-02]. DOI: 10.1016/S0049-3848(03)00379-7. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384803003797>
28. WARNER, T. D. a J. A. MITCHELL. Cyclooxygenase-3 (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum?. Proceedings of the National Academy of Sciences [online]. 2002-10-15, vol. 99, issue 21, s. 13371-13373 [cit. 2014-11-13]. DOI: 10.1073/pnas.222543099. Dostupné z: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.222543099>