Lesbrief

Proefstuderen Farmaceutische Wetenschappen

30-11-2026

Proefstuderen als vervanging voor Studiekeuzecheck (SKC)

Als je dit jaar eindexamen doet kun je het Proefstuderen gebruiken als vervanging voor de VU studiekeuzecheck activiteit in mei. Als je het Proefstuderen wilt gebruiken als vervangende studiekeuzecheck activiteit, dan dien je de antwoorden van opdracht 1 en 2 uit de lesbrief in te leveren per e-mail bij dr. Oscar van Linden (o.van.linden@vu.nl) uiterlijk op zondag 29 november. Na afloop van het Proefstuderen krijg je daarnaast nog een reflectieopdracht toegestuurd. Samen gelden deze als vervangende studiekeuzecheck. Als je besluit te kiezen voor de opleiding Farmaceutische wetenschappen, krijg je t.z.t. alleen nog een algemene VU-vragenlijst toegestuurd om de studiekeuzecheck definitief af te ronden.

Introductie

Dit is de lesbrief voor het praktisch deel van de studiekeuzecheck activiteit voor de opleiding Farmaceutische Wetenschappen aan de Vrije Universiteit Amsterdam. Deze activiteit duurt één hele dag en omvat diverse aspecten van de opleiding, zoals een hoorcollege, een werkcollege en een practicum. Een rekenmachine is nodig, dus vergeet deze niet.

De studiekeuzecheck activiteit heeft als doel een reëel beeld te geven van de opleiding Farmaceutische Wetenschappen. Deze brede opleiding omvat verschillende aspecten, waaronder een sterke moleculaire/chemische component. Tijdens de opleiding zal je diverse (lab)practica doorlopen. De praktische en algemeen academische vaardigheden die je hierbij opdoet zijn van groot belang voor een toekomstige baan in het geneesmiddelenonderzoek. Tijdens de studiekeuzecheck activiteit doen we een kort, chemisch georiënteerd practicum: de synthese van een eenvoudig geneesmiddel. We richten ons daarbij op één specifieke en veelgebruikte soort geneesmiddelen: pijnstillers.

Pijnstillers en pijnreceptoren

Een pijnstiller neemt niet de oorzaak van de pijn weg, maar verstoort het pijnsignaal. Dat gaat als volgt in zijn werk. Als er in je lichaam weefselbeschadiging, ontsteking of overbelasting optreedt, signaleren nociceptoren (pijnreceptoren) op de zenuwuiteinden dit. De nociceptoren waarschuwen het centrale zenuwstelsel, dat de signalen vertaalt naar pijn.

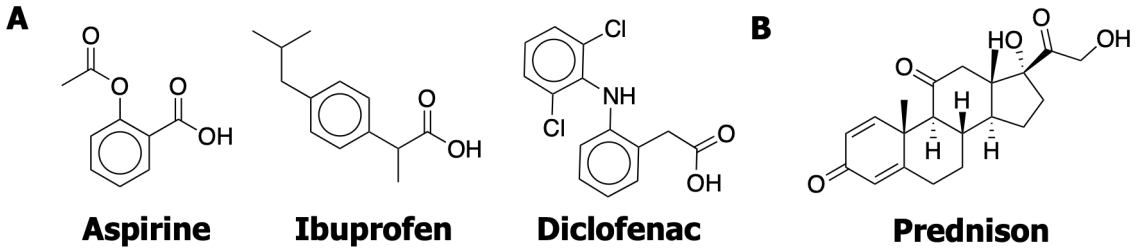
Er bestaan verschillende soorten nociceptoren. Sommigen zijn gespecialiseerd in waarneming van mechanische invloeden (zoals druk of scherpe voorwerpen), anderen in het waarnemen van lage of hoge temperatuur (koud: < 5°C of warm: > 45°C) en chemische stoffen (zoals Spaanse peper).

Er zijn verschillende soorten pijnstillers, zoals paracetamol, aspirine, ibuprofen en diclofenac. In het synthesepracticum ga je zelf paracetamol maken, waarvan de voorbereiding beschreven staat in het tweede deel van deze lesbrief. Hieronder staat een stuk achtergrond over veelgebruikte pijnstillers en de ontwikkeling van nieuwe-generatie pijnstillers.

Ontstekingsremmende pijnstillers

Er zijn veel geneesmiddelen op de markt die een pijnstillende werking hebben. Denk maar eens aan aspirine, ibuprofen en diclofenac (zie Figuur 1A). Deze pijnstillers behoren tot een speciale soort klasse van pijnstillers: de *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs). Deze pijnstillers werken ontstekingsremmend, maar het zijn geen steroïden (een andere groep geneesmiddelen die ook een ontstekingsremmende functie hebben).

Het verschil tussen de steroïde en non-steroïde ontstekingsremmers kun je goed zien wanneer je de moleculaire structuren van de NSAID pijnstillers in Figuur 1A en die van de steroïde prednison in Figuur 1B met elkaar vergelijkt. Tijdens het ontwerppracticum gaan we ons focussen op de NSAID pijnstillers.



Figuur 1: Enkele voorbeelden van moleculaire structuren van ontstekingsremmers: NSAID pijnstillers (A) en het steroïde prednison (B).

Werking van NSAIDs

Deze NSAIDs werken ontstekingsremmend en pijnstillend, doordat ze de activiteit van bepaalde enzymen tegengaan. Om precies te zijn gaan ze de activiteit van cyclo-oxygenase enzymen (afgekort COX) tegen. Op het moment dat er een ontsteking plaatsvindt in het lichaam, worden deze COX enzymen actief op de plek van de ontsteking. De COX enzymen zetten bepaalde hormonen om van de ene vorm in de andere vorm, namelijk arachidonzuur in prostaglandinen. Juist deze prostaglandinen veroorzaken koorts en pijn.

Dus wanneer je een NSAID pijnstiller neemt, dan remmen deze pijnstillers de COX enzymen, waardoor er minder prostaglandinen worden aangemaakt. Na een tijd verlaag je hierdoor de koorts en heb je minder pijn.

Bijwerkingen

Helaas hebben de NSAID pijnstillers net als andere geneesmiddelen hun bijwerkingen. De meeste mensen weten gelukkig dat ze niet te lang ibuprofen mogen slikken, omdat ze hierdoor last kunnen krijgen van maagbloedingen of maagzweren. (Deze bijwerking geldt overigens voor bijna alle NSAIDs). Daarom krijgen mensen die langdurig NSAIDs moeten slikken, deze medicijnen vaak in combinatie met een maagbeschermer zoals Pantozol of Losec voorgeschreven.

Nieuwe ontstekingsremmende pijnstillers

Om maagbloedingen en maagzweren zoveel mogelijk te voorkomen, proberen wetenschappers en farmaceutische bedrijven tegenwoordig NSAID pijnstillers te ontwikkelen die selectief zijn voor één vorm van COX: het COX2 enzym. In tegenstelling tot COX1 is COX2 niet overal in het lichaam aanwezig, maar is alleen in de buurt van de ontsteking. Door geneesmiddelen te ontwikkelen die alleen COX2 remmen, kan de ontsteking geblokkeerd worden zonder maagproblemen te veroorzaken.

Het is echter niet eenvoudig om een pijnstiller te ontwikkelen die alleen COX2 remt en niet COX1. In Figuur 2 zijn de structuren van beide enzymen over elkaar heen gelegd. Door de grote overlap is het lastig om een pijnstiller te maken die specifiek is voor COX2.



Figuur 2: Overlappende structuren van het COX1 (rood) en het COX2 (groen) enzym.

Toch zijn er een aantal pijnstillers op de markt gekomen die specifiek COX2 remmen, waaronder celecoxib, valdecoxib en rofecoxib. Dit laatste geneesmiddel is beter bekend als Vioxx.

Onverwachte problemen

Enkele jaren nadat Vioxx (Figuur 3) en valdecoxib ontwikkeld waren en voorgeschreven werden aan patiënten met langdurige ontstekingen, ontdekte men dat deze COX2-remmers een andere bijwerking hadden: ze verhogen de kans op hartproblemen.



Figuur 3: verpakking van Vioxx tabletten.

Alle specifieke COX2-remmers lijken de kans op hartproblemen te verhogen. Toch zijn er nog steeds enkele COX2-remmers op de markt.

Kijk voor een samenvatting over aspirine, ibuprofen en COX-enzymen het filmpje ‘How do pain relievers work?’: http://www.youtube.com/watch?v=9mculc5O-DE

Voorbereiding voor synthesepracticum

Paracetamol

Paracetamol is het wereldwijd meest gebruikte pijnstillende en koortsverlagende middel. De naam paracetamol is afgeleid van de chemische naam *para*-acetamidofenol. Het werkingsmechanisme van paracetamol is nog steeds onduidelijk. Er zijn verschillende hypotheses:

- Paracetamol remt net als NSAID pijnstillers de COX enzymen.
- Paracetamol beïnvloedt het serotonerge systeem. Dit zijn zenuwbanen die onder andere een rol spelen bij de gewaarwording van pijn.
- Paracetamol heeft een effect op TPRA1: een eiwit dat zich op het oppervlak van zenuwcellen bevindt.

Doel van het synthesepracticum

Dat paracetamol een pijnstillende en koortsverlagende werking heeft, is in ieder geval bewezen. In het synthesepracticum ga je zelf paracetamol synthetiseren. Daarna ga je het reactieproduct analyseren en zuiveren.

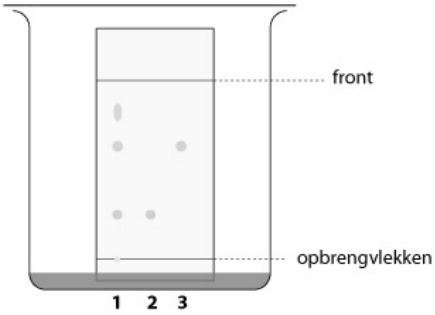
Opdracht 1:
Welke twee stoffen heb je nodig om paracetamol te kunnen maken?

……

……

Dunnelaagchromatografie
Na de synthese ga je met behulp van de techniek dunnelaagchromatografie controleren of het juiste product is gevormd. Dat ga je doen door het reactiemengsel uit de kolf te vergelijken met een paracetamoltablet van de drogist en met de uitgangsstof.

Dunnelaagchromatografie (DLC of TLC, van het Engelse *thin layer chromatography*) is een chromatografische methode waarbij een druppel van een te scheiden mengsel op een plaatje wordt gebracht. Op dit plaatje zit een dunne laag van een bepaald absorberend materiaal, zoals silicagel of cellulose.



Figuur 4: *schematische weergave van dunnelaagchromatografie.*

Het plaatje zet je vervolgens in een laagje vloeistof gezet (zie Figuur 4). De vaste stof op het plaatje zuigt door capillaire werking de vloeistof vervolgens omhoog. Met de vloeistof wordt ook de opgebrachte vlek meegenomen. Omdat niet alle bestanddelen van het mengsel even snel met de vloeistof meelopen, vindt er een scheiding plaats. De scheiding bij dunnelaagchromatografie berust dus op een verschil in absorptie. Omdat deze absorptie ingeval van silica sterk afhankelijk is van polariteit, is de scheidingsmethode die we hier gebruiken in grote lijnen een scheiding op basis van polariteit.

Opdracht 2:
Met welke andere chromatografietechniek kun je dunnelaagchromatografie vergelijken?

……

……