

dansk kemi

Nummer 11 - November 2013 / 94. årgang

Fremtidens
EU-patent

Biokatalysatorens
vej til industrien

Naturstoffer og diabetes

SEND LÆGEHJÆLP NU – STØT MED 150 KR.

Ring nu på 90 540 840

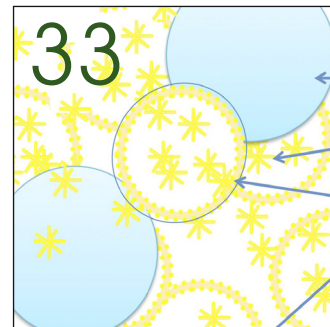
SMS "MEDICIN" til 1414

Støt online på msf.dk

Ved at støtte via sms eller telefon accepterer du, at Læger uden Grænser kontakter dig igen. Det koster 150 kr.
+ almindelig sms-takst. Udbydes af Læger uden Grænser, Dronningensgade 68, 3. 1420 København K, tlf. 39775600.



INDHOLD



1 Forside: Frugten fra balsampæren har været brugt i fødevarer og som plantemedicin i 600 år. Læs mere i artiklen side 28.

8 Brunalger er enestående
Phlorotanniner fra brunalger anvendes i stigende grad industrielt, men har også interesse som modelstoffer for medicin.

10 Hvad der var brandvarmt indenfor analytisk kemi denne sommer
Rejsebeskrivelser fra fire internationale analytisk kemi-konferencer.

14 Europæisk enhedspatent
Udstedelse og opretholdelse af patenter i Europa er dyrt for indehaveren og juridisk uforudsigelig, idet de nationale domstoles afgørelser i krænkelssager ofte er i modstrid med hinanden.

16 Fremtidens EU-patentsystem
Lovgrundlaget for EU-patentet er nu på plads, og registrering af det første EU-patent afventer landenes tilslutning til aftalen.

18 Biokatalysators vej til industrien
Miniature-enhedsoperationer giver nye

muligheder, som potentielt kan accelerere udviklingen af nye processer, såsom processer baseret på biokatalyse.

24 Konventionel og traditionel medicin mod diabetes
Antallet af type 2 diabetikere er i voldsom vækst, men behandlingsmulighederne er begrænsede og ikke altid lige succesfulde. Skal vi lede efter løsninger blandt traditionel plantebaseret medicin?

28 Diabetes og naturstoffer
Traditionel plantebaseret medicin viser en række lovende aktiviteter, der umiddelbart har interesse i kampen mod type 2 diabetes epidemien, men der mangler statistisk validerede kliniske undersøgelser.

33 Metodeudvikling
Reologi til bestemmelse af fedtbaserede produkters materialeegenskaber.

35 Produktnyt

39 Læs mere om de nyeste arrangementer fra Kemiingeniørgruppen i IDA

TechMedia

Naverland 35
2600 Glostrup
Telefon 43 24 26 28
Fax 43 24 26 26

Ledelse:

Adm. dir. Peter Christensen
Direktør Rikke Marott Schelde
Direktør Susanne Eine

Redaktion:

Katrine Meyn (ansvarshavende)
km@techmedia.dk
Professor Carsten Christophersen (redaktør)
carsten@techmedia.dk
Lektor Søren Kiil
sk@kt.dtu.dk
Ph.d. Kristian B. Krogh
kbk@novozymes.com
Professor, seniorforsker Henrik Skov
hsk@dmu.dk

Redaktionskomité:

Professor Anne S. Meyer (formand)
Johanne Jensen
(Formand, Kemilærerforeningen)
Civ.ing. Hanne Bach
Professor, dr. scient. Mikael Bols
Professor Morten J. Bjerrum
(Kemisk Forening)
Professor Elo Harald Hansen
Cand.scient.
Allan Astrup Jensen
Lektor Palle Waage Jensen
Fagkonsulent i kemi Keld Nielsen
Lektor, dr. phil. Carl Th. Pedersen
Professor Kjeld Schaumburg
Underdirektør
Lars-Erik Kruse Pedersen
Lektor, ph.d. Peter Szabo
(Kemiingeniørgruppen)
Professor, forskningschef Lars Wiebe

Redaktionssekretær:

Else Frederiksen
else.f@techmedia.dk

Annoncer:

Annie Overgaard, Tlf. 43 24 26 93
ao@techmedia.dk

Annonceproduktion:

Anni Jensen, Tlf. 43 24 26 96
aj@techmedia.dk

Hjemmeside:

www.dansk kemi.dk

Abonnement:

Kasper Mundt-Nielsen, Tlf. 43 24 26 91
e-mail: kn@techmedia.dk
Ring vedr. abonnement eller bestil direkte på shop.techmedia.dk under Fagblade

Layout:

Morten Malmgren

Tryk:

KLS Grafisk Hus A/S

Trykt på miljøvenligt papir med vegetabiliske miljøfarver.

Oplag: 5.245
Ekspl. heraf 4.803
i betalt abonnement.
Online Læsere: 2.447

Citater fra artikler i Dansk Kemi skal ske med tydelig kildeangivelse. Enhver form for gengivelse af artikler, herunder illustrationer, forudsætter udgiverens skriftlige tilladelse. Redaktionen kan ikke påtage sig ansvaret for materiale, der indsendes uopfordret.

ISSN 0011-6335

UK: Huson European Media -
Tel.: (+44) 1932-564999
USA, New York: Huson International Media
Tel.: +1 212 268 3344
USA, California: Huson International Media
Tel.: +1 408 879 6666
Germany: Huson International Media
Tel.: (+49) 89-9500-2778



Scan og hent Dansk Kemi's medieinformation 2013 hér!

Brug for scanner? Send en sms til 1220 med ordet "scan" og få scanlife som app.

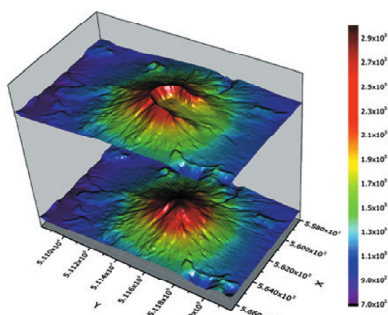
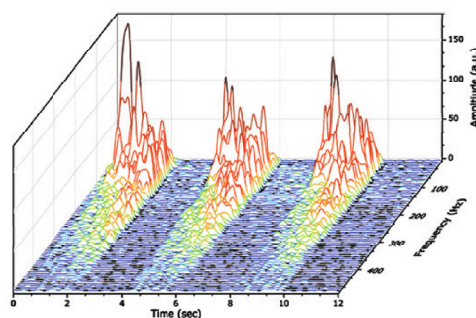
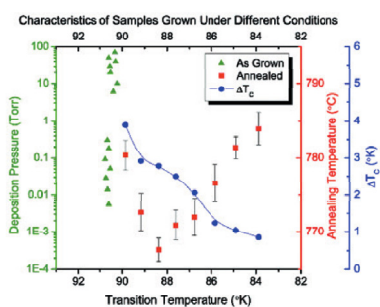
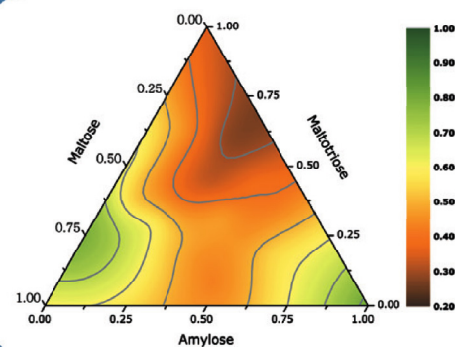
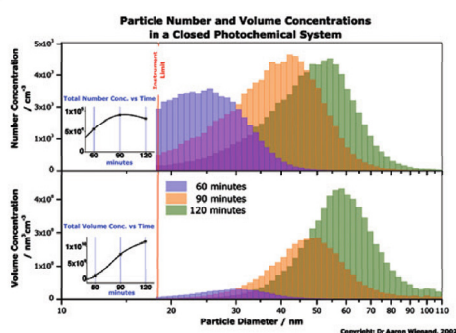
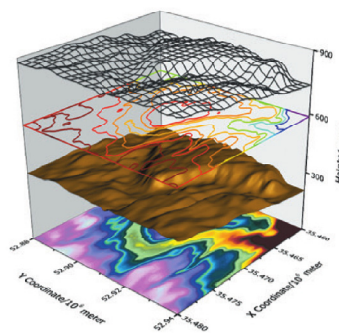
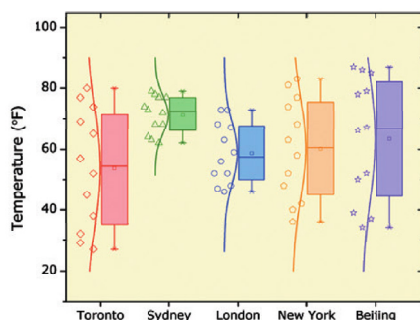




NEW VERSION

ORIGIN[®] 9

Data Analysis and Graphing Software.
Powerful. Flexible. Easy to Use.



Inno-Max

Tlf: 9696 1111

<http://innomax.dk>



Rekordoptag af kemistuderende

”Statistisk set er arbejdsløsheden ikke-eksisterende, og de studerende får job med det samme i en bred vifte af områder

2013 blev året hvor kemistudiet på KU satte en overraskende og ikke helt forudset rekord: Kemi var det studie på det natur- og biovidenskabelige fakultet med den højeste procentvise fremgang i antal ansøgere: 60% - antallet af optagne på bachelorstudiet gik frem fra ca. 50 til 82. Angiveligt (iflg kollegaer på instituttet) skulle det være det højeste antal i ”mands minde.”

Nu kan 50 og 82 lyde som ret små tal, når man sammenligner med, at ca. 150-250 nye studerende hvert år optages på studier som fysik, biologi og farmaci, og vel og mærke oftest efter at nogen er blevet sorteret fra. Og man kan også indvende, at næsten alle studier har haft fremgang, idet 2013 var et rekordår for optag på de højere læreanstalter. Men set over en årrække er kemi gået markant mere frem end mange andre studier, eftersom det lå stabilt på et optag på ca. 30 for 6-7 år siden. En anden meget glædelig nyhed er, at fremgangen ser ud til at være national – optaget på kemi er også gået meget frem på Aarhus Universitet og DTU. Der er altså ikke tale om, at vi bare flytter de samme studerende frem og tilbage mellem kemiuddannelser på konkurrerende universiteter.

Hvad er årsagen til den store fremgang? Lokalt på KU har vi gjort en hel del for at skabe et mere attraktivt studie gennem renovering af undervisningslokaler, nye studietiltag og specialiseringer samt markedsføring af studiets anvendelighed og kemikeres jobmuligheder. Også på de andre universiteter gør man meget. Men jeg tror ikke, det er hele forklaringen. En medvirkende forklaring kan være, at de nye generationer ikke er vokset op med den kemifobi og forskrækkelse som i så høj grad plagede os tidligere. Det er derfor ikke længere en naturlov at kemi, til trods for at det er et af de mest anvendelige fag og har glimrende jobmuligheder, ligger med et optag, der er meget lavere end stort set alle andre naturvidenskabelige uddannelser.

En anden forklaring ligger måske i gymnasiet. Der har været snakket meget om at ”hård” naturvidenskab blev mere trængt i gymnasiet efter reformen. Men noget tyder på at gymnasielærerne tværtimod har vendt udviklingen. Rent faktisk er der mange studerende, der i det nuværende gymnasie har kemi på højt niveau – iflg. fagkonsulenten i kemi, Keld Nielsen, går ca. 2000 gymnasieelever hvert år til eksamen i kemi på A-niveau. Til sammenligning bliver der, selv efter rekordoptaget i år, kun optaget ca. 200 på kemistudierne på KU, AU og DTU – altså kun en relativt lille del. Det ser altså ud til, at der er masser af basis for optaget og sågar potentiale for yderligere vækst.

Og er der så brug for alle disse studerende? Ja! Statistisk set er arbejdsløsheden ikke-eksisterende, og de studerende får job med det samme i en bred vifte af områder. Manglen på danske kandidater til ph.d.-studiet er udpræget, og der er også brug for gymnasielærere.

Mikael Bols, bols@chem.ku.dk



1 Med QuickSafe samler du de førstehjælpsprodukter, du har brug for på ét sted

2 Det transparente låg giver dig overblik og gør vejen til førstehjælp hurtig og let

3 QuickSafe skaber tryghed og sikkerhed i din virksomhed

FØRSTEHJÆLP SAMLET PÅ ÉT STED

QuickSafe sætter førstehjælp i system

Nu er det slut med at lede efter øjenskyll, plaster, forbindelse og andre vigtige førstehjælpsprodukter. Du samler det hele i en moderne QuickSafe førstehjælpsstation og får en fleksibel løsning, hvor du selv kan sammensætte indholdet. Ved uheld med syrer og baser kan du skylle begge øjne på én gang med pH Neutral Duo. Vælg QuickSafe og gør vejen til førstehjælp hurtig, let og sikker.



QuickGuide

SCAN KODEN ELLER GÅ IND PÅ
WWW.PLUM-QUICKSAFE.DK OG SE, HVOR LET
DU FÅR EN FLEKSIBEL FØRSTEHJÆLPSLØSNING

MEDICA World Forum
for Medicine
20-23 Nov 2013
Düsseldorf - Germany

Hal 6 Stand B54

Hal 6 Stand C34 5.- 8. November 2013
Düsseldorf, Germany



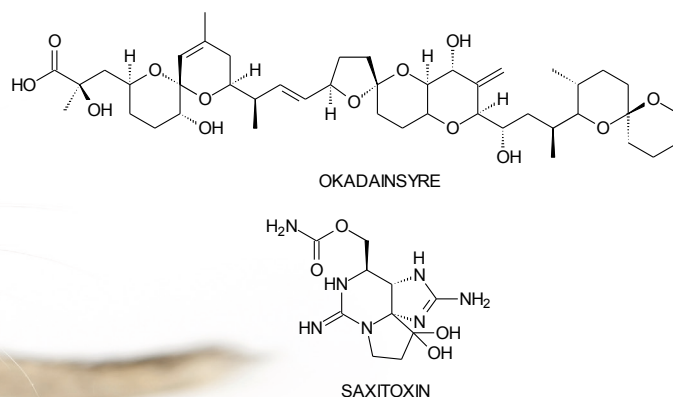
Persönlicher Schutz, betriebliche Sicherheit
und Gesundheit bei der Arbeit
Internationale Fachmesse mit Kongress
www.AplusA.de

Kontakt os på tel. 6471 2112
info@plum.dk • www.plum.dk

plum

Nyt om ...

... Mus slipper for skaldyrsforgiftning



Skaldyr har en kedelig vane med at ophobe giftige alger, som de sier fra vandet. Hvis man spiser sådanne skaldyr, f.eks. muslinger eller østers, kan man få en alvorlig forgiftning, der i værste fald kan være dødelig. Man har hidtil benyttet mus til at teste indholdet af algetoksiner som de to viste i skaldyr. Der er imidlertid nu udviklet en analytisk metode, LC-FLD, hvor man med en fluorescens-detektor kan lave en fuld kvantitativ

bestemmelse af toksinerne. Man har efter indførelsen af denne metode sparet 14.000 mus alene i England. Hvis metoden blev indført på verdensplan, regner man med at kunne spare 1 mio. mus.

Carl Th.

Shellfish toxin assay cuts mice tests, *Chemistry World* December 2012, side 11.

Metabolomics – nye muligheder for dybdegående analyse af lipider og metabolitter

I takt med at der stilles større og større krav til kontrol af bioteknologiske og biomedicinske produkter, er der øget behov for meget grundige effektanalyser af f.eks. nye medikamenter, functional foods eller tilsætningsstoffer.

Analyse af den molekulære sammensætning af forskellige lipidtyper i vævsprøver og blodplasma har et betydeligt potentiale som en standardanalyse, der rutinemæssigt kan anvendes i forbindelse med udvikling af nye medikamenter. En detaljeret viden om ændringer i plasmalipider kan derfor f.eks. medvirke til at afdække risikoen for eventuelle bivirkninger.

På Institut for systembiologi på DTU har man i samarbejde med IPU udviklet metoder til lipidanalyser med meget høj molekylær selektivitet (lipidomics). Vha. UHPLC kombineret med "Time-of-flight" massespektrometri er det nu muligt at identificere og profilere lipider i celtekulturer, plasma og vævsprøver. Man har særligt fokus på signallipider, som er involveret i stofskifteregulering (herunder insulinfølsomhed), cancercelle-

udvikling etc. (ceramider, diacylglycerol, fedtsyrer m.fl.).

Derudover har man gode erfaringer med kvantificering af ca. 80 intracellulære metabolitter og signal nucleotider (med fokus på phosphatholdige stoffer) i både gær, filamentøse svampe, og mammale celler. Kvantificering af f.eks. ATP/ADP/AMP-ratio samt NAD^+/NADH er interessant ift. at måle cellens energistatus, samt om produktionscellerne er pressede eller stressede.

Teknologierne der anvendes er: UHPLC-qTOF MS samt ion-pair UHPLC-MS/MS. Der kan både screenes for ukendte stoffer samt specifikt måle kendte molekyler. Teknologierne tilbydes nu kommercielt via IPU.

For yderligere information kontakt Lars I Hellgren: LIH@bio.dtu.dk eller Kristian Fog Nielsen: KFN@bio.dtu.dk eller meld dig til et gratis metabolomics-arrangement på <http://www.ipu.dk/update>.

New Release Chromeleon 7.2 Goes MS

Thermo Scientific™ Dionex™ Chromeleon™ 7.2 Chromatography Data System (CDS) software is the first CDS that combines separation (GC/IC/LC) and Mass Spectrometry (MS) in an enterprise environment. **Chromeleon 7.2 CDS offers you:** One software platform that enables streamlining of chromatography and MS quantitation workflows, reducing your analytical errors and training efforts • Productivity tools for instant data processing, accurate peak detection, and flexible spreadsheet-based reporting • Future-proofed, scalable and flexible architecture—lets you use your MS like any other routine detector.

Simply Intelligent

• To request a Chromeleon 7.2 CDS Demonstration CD, visit thermoscientific.com/chromeleon

• For more information: +45 70 23 62 60, analyze.dk@thermo.com



Brunalger er enestående

Phlorotanniner fra brunalger anvendes i stigende grad industrielt, men har også interesse som modelstoffer for medicin.



Brunalgerne må overleve under barske betingelser. Her udsættes de for udfordringer mht. udtørring, salt-, temperatur- og lysstress ved ebbe ud for Roscoff i Frankrig. Foto: Marianne Pereira.

Af Carsten Christophersen, carsten@techmedia.dk

I modsætning til alle andre levende organismer indeholder brunalger phlorotanniner. De er strukturanaloge til planternes tanniner, men er baseret på phloroglucinol (1,3,5-trihydroxybenzen). De nærmere omstændigheder ved syntesen af phloroglucinol i brunalger har hidtil været ukendt, men ny forskning har nu afsløret hovedpunkterne i mekanismen. Da phlorotanninerne har vigtige anvendelser, er der stor interesse for en industriel produktion til at erstatte ekstraktion fra tang. Deres biologiske aktiviteter har tillige ernæringsmæssig interesse pga. de store mængder brunalger, der spises.

Phlorotanniner

Der kendes mere end 150 forskellige phlorotanniner med molekylvægte fra phloroglucinols eller 126 Da til 650 kDa. De har

■ Almindelig vatalge – *Ectocarpus siliculosus*

Den almindelige vatalge – *E. siliculosus* er en model indenfor brunalgerne. Hele genomet er kendt. Det indeholder gener for tre PKS III. Den ene, der er navngivet Esi-PKS1, producerer phloroglucinol. Type III PKS'er er en blandt flere klasser af PKS'er.

flere funktioner i algen. De styrker cellevægen ved krydsbindinger. Men nogle lagres opløst i physoder, der er små blærer inde i cellerne. Phlorotanniner udskilles til omgivelserne.

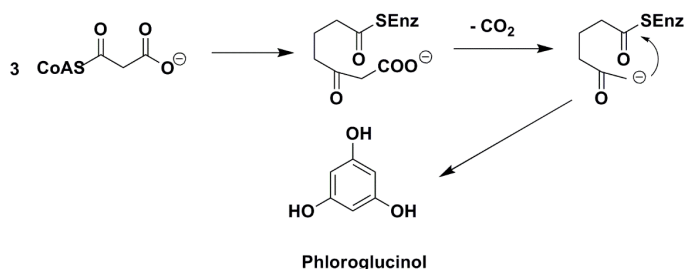
Brunalger lever under meget stressende betingelser. De, der lever i tidevandszonen, bliver regelmæssigt tørlagt, de eftersøges af sultne planteædere, begros af andre organismer, udsættes for skiftende temperatur, ekstrem salinitet og skoldende skarpt sollys. Alle disse farer holdes delvist i skak af phlorotanninerne.

■ Brunalger

Brunalger er ikke nært beslægtede med grønalger og rødalger. De er heller ikke nært beslægtede med grønne planter. De udviklede sig ret sent for 150-200 mio. år siden. Encellede brunalger kendes ikke, men den oprindelige stamform var sikkert encellet. Den udviklingslinje (Stramenopilerne), som brunalgerne hører til, har udviklet sig uafhængigt i over en mia. år. De grønne planter inkorporerede grønkorn, chloroplaste, fra cyanobakterier. Men brunalgerne annekterede en ukendt eukaryot. Chloroplasterne i brunalger har derfor en dobbeltmembran i modsætning til andres ene membran, der stammer fra prokaryoten.

Phloroglucinol er byggestenen

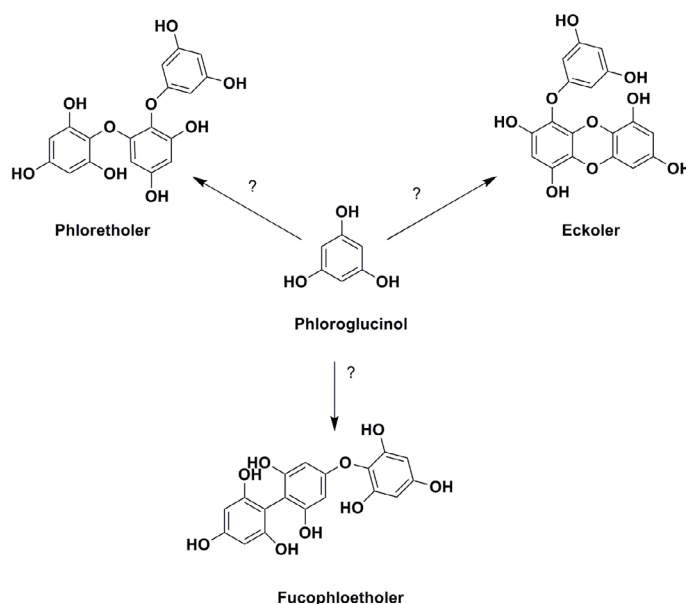
Phloroglucinol dannes af polyketid syntaseenzymer – PKS'er. En type III PKS - Esi-PKS1 fra *E. siliculosus* blev krystalliseret, og strukturen blev bestemt vha. røntgenanalyse. Det viser sig, at strukturen minder stærkt om tilsvarende PKS'er fra bakterier. Det formodes derfor, at genet er blevet horisontalt overført fra en actinobakterie til brunalgen. I bakterien *Pseudomonas fluorescens* kendes en phloroglucinol syntase, der katalyserer syntesen af phloroglucinol ud fra malonyl-coenzym A. Ved oxidative processer, der ikke er detaljeret kortlagt, opbygger algen en lang række phenoliske polymerer – phlorotanninerne. Ved at gensplejse Esi-PKS1-genet i en bakterie er det lykket at få adgang til mængder af de enzymer, der indgår i phlorotanninsyntesen.



Et type III polyketidsyntase enzym – phloroglucinol syntase D fra *Pseudomonas fluorescens* katalyserer omdannelsen af tre molekyler malonyl-coenzym A til phloroglucinol.

Phlorotanniner har mange aktiviteter

Der er rapporteret en mængde biologiske virkninger af forskellige phlorotanniner og blandinger af dem. De er anti-inflammatoriske, antimikrobielle, antiallergiske og stærke antioxidant. Desuden neutraliserer de de frie radikaler, har antitumor og angiogenese effekt, hæmmer tyrosinase enzymet og inhiberer både α -amylase og α -glucosidase enzymerne. Endvidere har de en positiv effekt *in vivo* på oral glucosetolerancetest i diabetiske mus. De fleste forsøg er udført *in vitro*, og der er



Reaktionsvejen fra phloroglucinol til de forskellige klasser phlorotanniner er endnu ukendte.

derfor ingen garanti for at effekterne også vil vise sig i levende organismer. Phloroglucinol selv anvendes i medicinalindustrien og forhandles som antispasmodisk medicin i mange lande. Det er også en vigtig forbindelse i kosmetik og i produktionen af sprængstoffer.

Kilde

Structure/Function Analysis of a Type III Polyketide Synthase in the Brown Alga *Ectocarpus siliculosus* Reveals a Biochemical Pathway in Phlorotannin Monomer Biosynthesis. L. Meslet-Cladière *et al.* *The Plant Cell* 2013 doi:10.1105/tpc.113.111336

Pipettecenteret

Kalibrering og service af alle fabrikater pipetter.

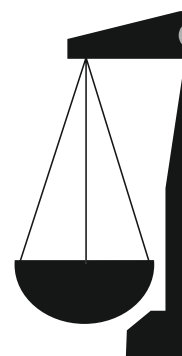
Vi kalibrerer både ved indsendelse eller på kundens adresse.

Salg af pipetter og laboratorie varer.



Pipettecenteret

Skovkanten 41 · 4700 Næstved
Tlf. 55 73 62 05 · Mobil 30 33 32 49
Email. nielslindgaard@stofanet.dk
www.pipettecenteret.dk



Hvad der var brandvarmt indenfor analytisk kemi denne sommer

- Rejsebeskrivelser fra fire internationale analytisk kemi-konferencer.



Figur 1. Analytisk Kemi Gruppen på det Naturvidenskabelige Fakultet ved Københavns Universitet. Billedet er fra foråret 2013. Gruppen hører til på Institut for Plante- og Miljøvidenskab i Sektion for Miljøkemi og Fysik.

Af Nikoline J. Nielsen¹*, Kristina B. Jäpelt¹, Søren F. Skov¹, Xenia Trier², Rune Græsbøll¹, Mie Berg Kristiansen¹ og Jan H. Christensen¹

¹Analytisk Kemi Gruppen, Sektion for Miljøkemi og Fysik, Institut for Plante- og Miljøvidenskab, Det Naturvidenskabelige Fakultet, KU. ²Fødevareinstituttet, DTU

Denne sommer bød på flere uimodståelige europæiske analytisk kemi-konferencer. Vi har været så heldige at kunne deltage med en række dygtige studerende.

Som begrænsning må vi nok fremhæve, at vores samlede præferencer dækker væske- og gaskromatografi herunder også multi-dimensional separation, massespektrometri, kemisk fingerprinting anvendt til oliekarakterisering og metabolit-

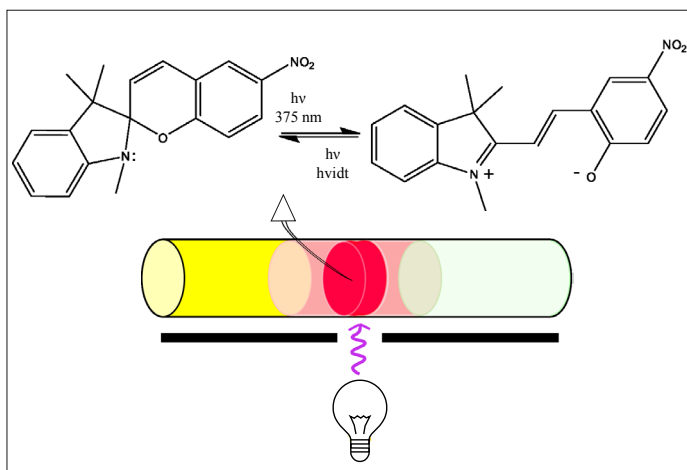
analyse, processering af analytisk kemiske data eller anvendt kemometri samt analyse af miljø- og fødevarekontaminanter.

Denne artikel bringer højdepunkter og mere generelle indtryk fra fire konferencer: 39th International Symposium on High-Performance-Liquid-Phase-Separations and Related Techniques (forkortet HPLC 2013) i Amsterdam, juni; 9th Annual Conference of the Metabolomics Society (forkortet Metabolomics 2013) i Glasgow, juli; 17th European Conference on Analytical Chemistry (forkortet Euroanalysis 2013) i Warszawa, august og 3rd European GCxGC symposium (forkortet GCxGC 2013) i Nice, september. Alle konferencer var rejsen værd, men vores varmeste anbefalinger går til HPLC- og Metabolomics-konferencerne.

HPLC 2013 i Amsterdam ved Xenia, Rune, Mie, Jan og Nikoline

Dette var sommerens (faglige) højdepunkt! Vi kickstartede konferencen med Dwight Stolls minikursus i LCxLC, hvor vi fik leveret et solidt og veldisponeret overblik fra en fabelagtig underviser. Konferencen er enorm med 1400 deltagere og mere end 1000 videnskabelige plakater. Den kører over fire dage med fire parallelle sessioner hvoraf det ene spor udelukkende kører "tutorials" – dvs. forelæsninger indenfor specifikke emner, f.eks. todimensional væskrokromatografi eller enantiomerisk separation. Altså et fantastisk sted at tage selv relativt unge studerende med til. Konferencen er godt besøgt af de største kanoner indenfor separationsvidenskab og relaterede felter, f.eks. massespektrometri. Stemningen er favnende, og der er meget at lære.

Overordnet hæfter vi os ved, at todimensional væskrokromatografi er eksploderet som felt siden HPLC 2011 i Budapest. Værd at bemærke er også renæssancen af superkritisk væskrokromatografi (SFC), hovedsageligt igangsat af nyt kommercielt udbudt instrumentel. Mange af de problemer, der har stempet teknikken som lidt reproducerbar, er i hvert fald delvist løst. F.eks. kan tryk og flow kontrolleres bedre, ligesom den organiske modifier kan tilsættes mere præcist. På trods af at SFC-analyser oftest køres uden at nå op i det superkritiske område, er der mange som øjner nye applikationsmuligheder.



Figur 2. En del af den monolitiske kolonne indeholder en molekylær omskifter ("switch", i rød). Omskifteren veksler fra sin neutrale til sin zwitter-ioniske form, når den belyses med 375 nm UV-lys, og bliver således retentiv i en ion-bytnings kontekst (i lys rød). Når omskifteren belyses med hvidt lys vender den tilbage til sin neutrale form, og bliver non-retentiv i en ion-bytnings kontekst. Kapaciteten af den molekylære ombytter undersøges for på sigt at kunne opnå tænd/sluk foto-induceret retention. Figuren har vi fået fra Henrik Corneliussen van der Ven.

Af enkeltstående præsentationer skal nævnes: Ulrich Tallarek, som dokumenterer, at vandlaget umiddelbart op til en silica stationær fase er "ice-like", dvs. stort set ikke mobilt [1]; Ron Peters der gav et virkeligt godt overblik over, hvilke reelle "peak-kapaciteter" vi kan opnå med koblede LC-MS-systemer, når både bidrag fra LC- og MS-systemer tages i betragtning (ikke publiceret); Sebastian Eeltink med sit bidrag til udviklingen af tredimensionel spatiel separation; den todimensionelle separation er implementeret på en chip og opnås ved at kombinere en lillebitte monolith med isoelektrisk fokusering (ikke publiceret); unge Henrik Corneliussen van der Ven fra Peter Schoenmakers gruppe der kan styre en spiro/spirane stationær faser selektivitet (her polaritet) ved brug af lys/mørke, på sigt måske med anvendelse indenfor refokusering i LCxLC (ikke publiceret, men Henrik har lavet figur 2); og sidst Jelle de Vos, Gert Desmet og igen Sebastiaan Eeltink der eksemplificerer, hvordan vi kan minimere top-bredder ved kun at detektere i kolonne-centrum, hvor flowprofilen er mere homogen (ikke publiceret). Vi kunne blive ved....

Konferencen afholdes lige år i Nordamerika og ulige år i Europa. I krogene lyder det, at den europæiske conference ligger i top; næste gang skal vi til HPLC 2015 i Geneve, Schweiz.

Metabolomics 2013 i Glasgow ved Kristina

På trods af at HPLC 2013 lige er blevet udnævnt til sommerens højdepunkt, så mener jeg dog, at Metabolomics 2013 er en hård konkurrent. Konferencens fokus var langt mere på applikation end grundforskning, hvilket på ingen måde gjorde den mindre spændende. Det analytiske niveau var højt og interessante

problematikker blev diskuteret af foredragsholderne med god deltagelse fra publikum.

Allerede den første dag af konferencen var det tydeligt, at de høje forventninger til de næste fire dage ville blive indfriet. Dagen bød på en række spændende workshops. Specielt workshopen *The Role & Development of Separation Techniques in Metabolomics* med foredrag af Dave Watson, Oliver Fiehn og Tomoyoshi Soga fik fat i publikums opmærksomhed. De efterfølgende dage forløb med parallelle sessioner omhandlende temaer helt fra modelorganismer og kræftforskning til miljøundersøgelse og plantefysiologi – alle foredrag med metabolomics som omdrejningspunkt. Der er ingen tvivl om, at metabolomics er kommet for at blive. Det var dog tydeligt, at kvalitetssikringen af data forbliver en stor udfordring indenfor området. Derfor var det spændende at se den kritiske præsentation af Jean-Charles Martin "Kan vi stole på untargeted metabolomics?" med resultaterne fra en stor Metabo-Rings undersøgelse. På trods af stor variation i de benyttede analytiske platforme var der overvejende stor overensstemmelse i den spektrale information og konklusionerne opnået på tværs af metabolomics laboratorier. Et eksempel på arbejdsgangen i en "untargeted metabolomics"-tilgang er givet i figur 3, side 12.

Metabolomics 2013 skulle man ikke tage til for at få en gastronomisk oplevelse for efter fire dage med tørre trekantssandwichs, butter cookies og bitter te, glædede man sig til at komme retur til Danmark. Men konferencen er dog på alle måder tiden værd, hvis man ser det fra et fagligt synspunkt. Jeg deltager igen i Japan 2014, og håber her, at maden er lidt mere spændende, men workshops og foredragene lige så fængende som i 2013. ►

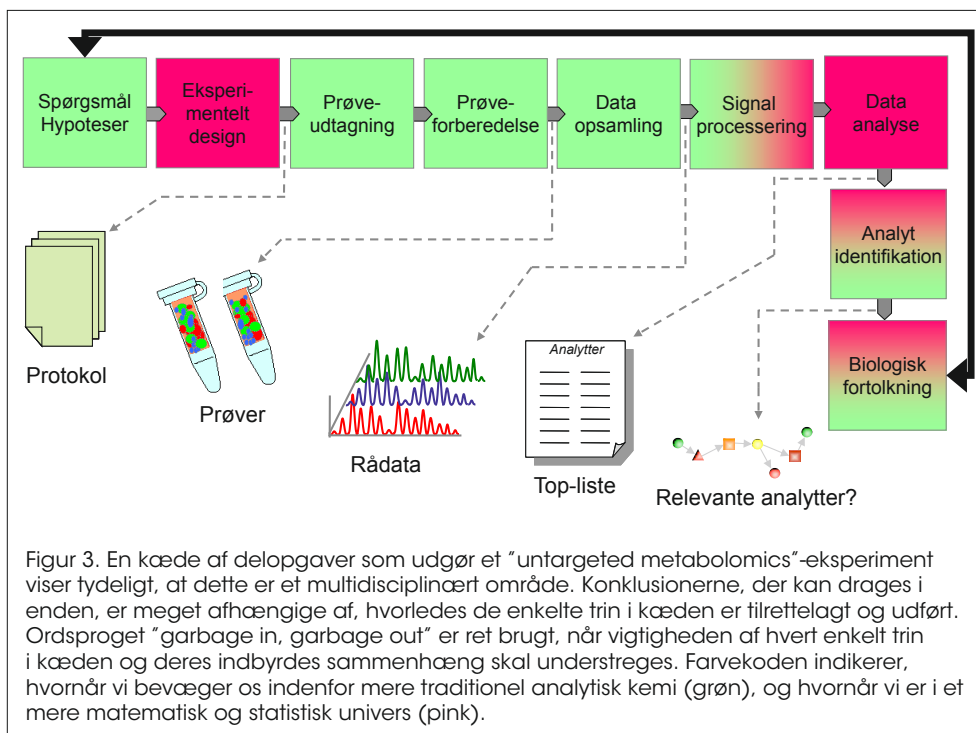
Flere og flere vælger

Gasdetektering som en service

Gas Detect



GasDetect · gas.dk · Tlf. 42425070 · info@gas.dk



Euroanalysis 2013 i Warszawa ved Nikoline

Denne konference går for at lægge mere vægt på det akademiske end det anvendte. Det første indtryk er, at her er en god repræsentation fra Østeuropa og mindre god repræsentation af applikationer på tungt og dyrt instrumentel. Ingen af de store instrumentfirmaer var repræsenteret. Men det behøver jo ikke at være noget dårligt. Især så jeg frem til indlæg fra Barceló- og Mondello-grupperne: Barceló har sat et imponerende fodaftryk på miljøanalyser, og snakkede om metodeudvikling ift. monitoring af nanostrukturer i miljøet, eksemplificeret ved fullerener, og der trækkes paralleller til traditionel kolloidkemi [2]; fra Mondello-gruppen kom Paula Donato med en forelæsningsagtig introduktion til todimensionel LC – egentlig mere genkendeligt end spændende. De tre mest interessante etablerede forskere var: Douglas Ruthledge som promoverede en Matlab-pakke (ComDim), der på elegant vis fusionerer og vægter data fra flere forskellige analytiske platforme, f.eks. NMR og MS inden multivariat analyse [3]; Christian Rolando der fortalte om todimensionel FT-ICR MS, hvor man på en enkelt kørsel kan få fulde precursor ion spektra i én dimension med quadrupol-lignende resolution, og fulde produkt ion spektra i den anden dimension med FT-ICR-lignende resolution ved at styre eksitations og kodningspulsers fase og timing [4]; Rudolf Krska med et omfangsrigt, dybdegående, underholdende indlæg om målrettet og bredere LC-MS-analyse af svampetoksiner [5]. Bl.a. havde en Ph.D.-studerende doseret sig selv med deoxynivalenol (DON)-kontaminerede fødevarer svarende til 2,3 gange tolerabelt dagligt indtag, for efterfølgende at måle ekskretion af DON fordelt på 9 metabolitter, heraf også nye [6]. Det bedste unge indslag kom fra Julia Kuligowski, der gennemgik et fornuftigt fingerprinting-studie, hvor en lovende biomarkør for iltmangel-induceret hjerneskade (hypoxia) hos nyfødte blev identificeret, i første omgang i øjets nethinde hos minigrise fordi dette organ er meget iltfølsomt [7]. Julia specificerer, at vi selvfølgelig ikke kan fjerne øjne hos nyfødte for at påvise hypoxia, men at hun håber at kunne detektere biomarkøren i urin.

Konferencen har, som den eneste mig bekendt, en session om undervisning, hvilket gør den ret interessant for universitetsansatte. Desværre kom jeg til at prioritere en stærk kemometri-

session på samme tid, så undervisnings-sessionens indhold er svært at evaluere.

GCxGC 2013 i Nice ved Søren

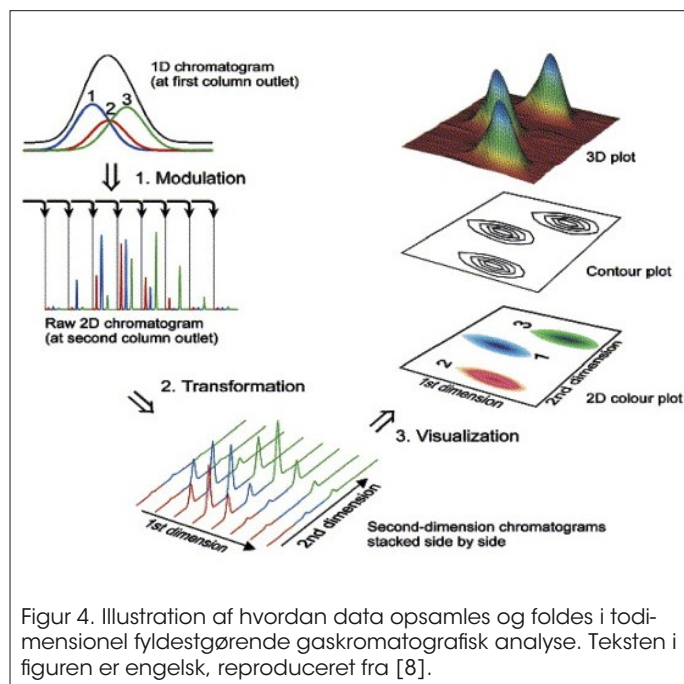
GCxGC-analyse er karakteriseret ved at udløbet af første dimensions-kolonnen fraktioneres i portioner af sekunders varighed. Fraktionerne fokuseres vha. f.eks. kryo-køling og sættes på en anden dimensions-kolonne, hvor der køres gentagne ultrahurtige separationer. På den måde kan komponenter, der overlapper efter første separation, adskilles i anden dimension. Konceptet er illustreret i figur 4.

Det mest karakteristiske ved symposiet var næsten hvilke emner, der ikke var fokus på. For 5 år siden blev GCxGC oftest opfattet som en analysemetode til petroleum og måske lidt til miljøanalyser, men på dette års symposium optrådte petroleum slet ikke som et selvstændigt emne.

I stedet var næsten halvdelen af symposiet helliget aroma og mad. Derudover var der nogle foredrag om miljørelaterede emner, herunder petroleum og kultjære, og en lille smule om både metabolomics og apparatteknik.

Under overskrifterne aroma og mad fortalte Henryk Jelén om, hvordan GCxGC-MS hjælper til analyse af whisky ved at reducere mængden af overlappende toppe ift. GC-MS, mens Stefan Bieri fortalte om chiral GCxGCs anvendelighed i forsøget på at kende forskel på kunstige og naturlige aromaer. Dr. Laurent Le Thuaud fortalte om undersøgelser af kæledyrs præferencer inden for dyremad.

Under apparatteknik præsenteredes det, der formentlig bliver LECO's næste apparat: En GCxGC koblet til et højtopløseligt massespektrometer. Med den teknik vil man ikke blot få et klassisk massespektrum af de stoffer, der eluerer, men også den



eksakte masse, som giver mulighed for at bestemme molekylformlen, og for at adskille stoffer med samme nominelle masse men forskellig sumformel. Selvom det kan være svært at forestille sig nødvendigheden af flere datapunkter end det GCxGC-MS allerede kan præstere, så viser historien, at bedre adskillelse altid medfører uventede fordele i analysen. Større selektivitet i masse-retningen kombineret med GCxGC bliver nok ingen undtagelse.

Afsluttende bemærkninger

Det har været en god sæson for analytisk kemi: bredden i konference-udbuddet og deltagerskaren har gjort det muligt at holde sig nogenlunde internationalt orienteret, også selvom vi bliver nødt til at prioritere tid og økonomi ganske skarpt. Og konferencer er en sjov måde at lære nyt på! Bachelor-studerende Mie udtalte f.eks. efter første dag på HPLC 2013: "Det er jo ligesom Roskilde Festival, bare for forskere". Specielt var vi imponerede over det fire-dages spor på HPLC 2013, der udelukkende bestod af forelæsninger. Det var et fantastisk tilbud til studerende med hang til analytisk kemi. Metabolomics-konferencerne bliver også interessante at følge, der er virkelig mange udfordringer at tage op indenfor dette relativt nye felt.

Ses vi til analytisk kemi-konferencer i fremtiden? Det tror vi nok vi gør!

Vi takker Chr. Hansen for rejsehjemmel til ph.d.-studerende Kristina, Dansk Selskab for Analytisk Kemi for rejsehjemmel ifm. international repræsentation ved DAC - EuChemS årsmøde og Euroanalysis-konferencen for Nikoline, og LECO Corporation for rejsehjemmel til postdoc Søren.

E-mail

Nikoline J. Nielsen: njn@life.ku.dk

Referencer

1. Melnikov, S.M.; Höltzel, A.; Seidel-Morgenstern, A.; Tallarek, U. (2013). Adsorption of water-acetonitrile mixtures to model silica surfaces. *Journal of Physical Chemistry C*, vol. 117, s. 6620-6631.
2. Ed: Barceló, D.; Farré, M.; Bennett, J.; Hanson, M. (2013). Speciel virtuel udgave af *Science of the Total Environment*: Nanomaterials in the environment.
3. Qannari, E.; Wakeling, P.; Courcoux, P.; MacFie, H.J.H. (2000). Defining the underlying sensory dimensions. *Food Quality and Preferences*, vol 11, s. 151-154.
4. van Agthoven, M.A.; Delsuc, M.-A.; Bodenhausen, G.; Rolando, C. (2013). Towards analytically useful two-dimensional Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 405, s. 51-61.
5. Ed: Schuhmacher, R.; Krska, R.; Weckwerth, W.; Goodacre, R. (2013): Special udgave af *Analytical and Bioanalytical Analysis*: Metabolomics and metabolite profiling, vol. 405(15), s. 5003-5169.
6. Warth, B.; Sulyok, M.; Berthiller, F.; Schuhmacher, R.; Krska, R. (2013). New insight into the human metabolism of the *Fusarium* mycotoxins deoxynivalenol and zearalenone. *Toxicology Letters*, vol. 220, s. 88-94.
7. Solberg, R.; Escobar, J.; Arduini, A.; Torres-Cuevas, I.; Lahoz, A.; Sastre, J.; Saugstad, O.D.; Vento, M.; Kuligowski, J.; Quintás, G. (2013). Metabolic analysis of the effect of postnatal hypoxia on the retina in a newly born piglet model. *PLOS ONE*, vol. 8(6).
8. Adahchour, M.; Beens, J.; Vreuls, R.J.J.; Brinkman, U.A.T. (2006): Recent developments in comprehensive two-dimensional gas chromatography (GCxGC): I. Introduction and instrumental set-up. *Trends in Analytical Chemistry*, vol. 25(5), s. 438-454.

Vikar- og rekrutteringsbureau for Laboratoriebranchen

LabVikar ApS er Danmarks suverænt laboratoriespecifikke vikar- og rekrutteringsbureau. Her finder man over 20 faggrupper spækket med velkvalificerede kandidater indenfor alt hvad der "lugter lidt" af Laboratorie og hvide kitler som f.eks.:

- Laboranter
- Cand. Scienter
- Procesteknologer
- Levnedsmiddelingenører
- Laboratoriemedhjælpere
- Miljøteknikere
- Laboratoriesalgskonsulenter
- Mejerister
- Mejeriingenører
- Klinikassistenter
- Laboratorieteknikere
- Laboratorietandteknikere

Vi tilbyder kandidater til både vikariater og til fastansættelse
Vi afdækker arbejdsområder både i og udenfor laboratorierne
Vi er landsdækkende - og breder os også lidt til udlandet

LabVikar ApS har hovedsæde i Odense, hvor "kommandocentralen" er beliggende. På LabVikars 7 års fødselsdag den 1. juni 2013, flyttede kontoret til nye større lokaler.

Kontakt **Direktør Rikke Merton** på

50 70 19 72

- eller send en mail til:
kunde@labvikar.dk



NY ADRESSE:
 Buchwaldsgade 50
 kontor 1,
 5000 Odense C.

Lab Vikar APS

www.labvikar.dk

I de to følgende artikler gives en introduktion til EU-enhedspatenter. I artiklerne diskuteres de potentielle problemer og fordele, som vil optage virksomheder og jurister i de kommende år. Indlæggene diskuterer forskellige aspekter, som det er vigtigt at forholde sig til mht. fremtidens patentbeskyttelsesstrategier.

Europæisk enhedspatent

Udstedelse og opretholdelse af patenter i Europa er dyrt for indehaveren og juridisk uforudsigelig, idet de nationale domstoles afgørelser i krænkelssager ofte er i modstrid med hinanden.

Af Anders Hjelmencrantz, Ph.D., Partner, European
Patent Attorney, Chas. Hude A/S

Der er på det seneste sket mange fremskridt mod indførelsen af et europæisk enhedspatent. Der er blevet indgået aftaler om strukturen for og driften af en fælles europæisk patentdomstol og om kravene til oversættelse. EU-Parlamentet har godkendt EU-forslag til forordninger omhandlede indførelsen af enhedspatentet samt kravene til oversættelse, og de endelige udgaver er blevet offentliggjort. Aftalen om oprettelsen af den europæiske patentdomstol blev underskrevet af 24 EU lande den 19. februar 2013. Den 7. august 2013 blev Østrig det første land, der ratificerede aftalen om den europæiske patentdomstol.

Formålet med et europæisk enhedspatent er at gøre patenteringsprocessen mindre omkostningstung, at tilvejebringe en forenklet procedure i forbindelse med krænkelse og at øge den juridiske sikkerhed i afgørelsen.

Tidligere anslog man, at det ville være muligt at få udstedt et europæisk enhedspatent fra januar 2014. Det ansås dog nu, at et optimistisk bud, på hvornår man kan få udstedt et enhedspatent, tidligst er i midten af 2015, da en række lande stadig mangler at ratificere aftalen.

Hvem er med i enhedspatentet?

Enhedspatentet vil blive udstedt på engelsk, fransk eller tysk af den Europæiske Patentmyndighed (EPO), og patentet vil have juridisk gyldighed i alle de lande, der har underskrevet aftalen, uden yderligere oversættelse af patentteksten og kun ved betaling af et samlet årsgebyr. Med undtagelse af Spanien, Italien og Polen har 24 (ud af 27) af EU's medlemslande på nuværende tidspunkt bekræftet deres deltagelse. Polen har valgt at afvente med at tiltræde aftalen, indtil det er klart, hvordan andre medlemslande har valgt at implementere aftalen i deres respektive nationale lovgivning. Patentbeskyttelsen gælder i alle aftalens EU-lande, når et enhedspatent er blevet udstedt af EPO, i modsætning til det nuværende europæiske patentsystem, hvor patentet skal valideres, dvs. sættes i kraft, og fornyes i hvert enkelt land efter udstedelse. Det overordnede formål med systemet er at reducere omfanget af de krævede oversættelser, og at alle tvister om håndhævelse afgøres af en enkelt domstol. Enhedspatentet vil således fungere som et enkelt patent, der skal opretholdes, overdrages, opgives eller omstødes som en samlet enhed med virkning i alle de af aftalen omfattede lande.

Vælg strategi

Når aftalen om enhedspatentet er endelig, vil indehaveren have tre muligheder efter udstedelsen af et europæisk patent:

1. Validere det europæiske patent i henhold til den gældende fremgangsmåde, dvs. validering i de EPC-med-

lemslande, hvor der ønskes beskyttelse (følgelig ingen enhedsbeskyttelse),

2. Vælg et enhedspatent, der dækker de af aftalen omfattede EU-lande (dvs. ingen individuel validering som i dag), eller
3. Vælg et enhedspatent samt validering i individuelle EPC-medlemslande, der **ikke** er omfattet af aftalen om enhedspatent (f.eks. Norge, Spanien, Tyrkiet, Schweiz osv.)

Følgelig vil enhedspatentsystemet ikke erstatte det nuværende system i relation til udstedelsesprocessen. For så vidt angår de EU-lande, der er omfattet af aftalen, skal en indehaver imidlertid vælge et af de to systemer, da dobbelt patentering ikke er tilladt i de lande. Det vil dog være muligt at kombinere begge strategier, når der vælges et enhedspatent for de EU-lande, der har ratificeret aftalen, og almindelig europæisk validering for de andre EPC-lande, der **ikke** er omfattet af enhedspatentet (dvs. lande, hvor aftalen ikke er blevet ratificeret, eller lande der ikke er medlem af EU). På nuværende tidspunkt vil enhedspatentet ikke dække lande, der ikke er medlem af EU, såsom Schweiz, Norge, Albanien, Den Tidligere Jugoslaviske Republik Makedonien, Island, Liechtenstein, Monaco, San Marino, Serbien og Tyrkiet. Der er ligeledes den mulighed, at ratificeringen af aftalen kan blive en gradvis proces, således at enhedspatentet muligvis kun dækker 12 lande, når det træder i kraft. Hvis dette er tilfældet, må indehaveren nøje overveje, om der ønskes en kombination af enhedspatentet og en række nationale patenter eller valideringer.

Usikker økonomi

Der er i øjeblikket ingen faste retningslinjer for, hvor meget det kommer til at koste at få udstedt og opretholdt et enhedspatent. Det følgende er derfor et kvalificeret bud på, hvad man kan forvente i forbindelse med omkostninger og årsgebyrer. Det estimeres i øjeblikket, at udstedelsen af et enhedspatent vil koste ca. 20% af, hvad det koster at få valideret sit europæiske patent i de EPC-lande, der har underskrevet aftalen. Selvom denne besparelse umiddelbart virker væsentlig, skal man have for øje, at sammenligningen er baseret på, at ansøgeren ville vælge at validere sit "almindelige" europæiske patent i alle de 27 lande, der forventes at tilslutte sig enhedspatentet. Oversættelseskravene i overgangsperioden vil sandsynligvis betyde øgede omkostninger. For de ansøgere, der vælger kun at validere deres "almindelige" europæiske patent i lande, hvor kun kravene skal oversættes (f.eks. Sverige og Holland), vil det formentlig være dyrere at vælge et enhedspatent. På den anden side vil det formentlig være væsentligt billigere at vælge et enhedspatent, hvis man ønsker beskyttelse i hele EU. Det estimeres ligeledes, at årsgebyrerne, som skal betales til EPO, vil være væsentlig billigere ift. de gennemsnitlige omkostninger for at forny et "almindeligt" valideret europæisk patent (hvor

man betaler årsgebyrer i hvert valideret land). Det er hensigten, at der skal være et reduceret årsgebyr for små og mellemstore virksomheder.

Et kompliceret valg

Som (fremtidig) patentindehaver skal virksomheden nøje overveje hvilke områder, der søges beskyttelse i, før det besluttet, hvilken strategi eller hvilke strategier, der skal vælges, og de forventede omkostninger.

I modsætning til det nuværende europæiske patentsystem kan indehavere af et enhedspatent ikke udvælge enkelte områder, hvor de vil søge beskyttelse, da det automatisk dækker alle lande. Der vil være krav om at betale omkostningerne til at få et enhedspatent udstedt og opretholdt i alle de af aftalen omfattede lande, selv hvis beskyttelse kun er nødvendig i et fåtal af medlemslandene. Det kan vise sig for ansøgere, der kun ønsker begrænset geografisk dækning, at det traditionelle (nuværende) europæiske patent eller nationale patenter udgør en mere økonomisk overkommelig strategi. Større virksomheder, der har brug for bred geografisk patentbeskyttelse i hele EU, og som sandsynligvis kan imødesæ krænkelssager, vil nok synes, at det nye system er mere effektivt.

Patentindehavere bør også nøje overveje, om de ønsker, at deres gældende europæiske patenter skal være omfattet af det fælles system til behandling af patentretssager (hvor sager afgøres af den fælles europæiske patentdomstol), eller om de skal vælge en national retssagsmodel ved at fravælge enhedspatentet. I relation til retstvister kan det vise sig, at håndhævelse på et eller to vigtige markeder bedre kan betale sig end at gennemføre en

retssag, der dækker hele Europa. Indtil en endelig gebyrstruktur for den fælles europæiske patentdomstol er fastlagt, er det vanskeligt at vurdere situationen ordentligt.

Allerede på nuværende tidspunkt vil det være hensigtsmæssigt at vurdere ens patentportefølje og nuværende patentstrategi med henblik på at afveje den geografiske patentbeskyttelse ift. omkostningerne og effekten af det nuværende og det fremtidige patentsystem. Vil det nye enhedspatent eksempelvis give jeres virksomhed en mere økonomisk strategi til dækning og beskyttelse i vigtige områder, eller vil det være mere effektivt at fortsætte med at anvende en strategi, der omfatter direkte nationale/europæiske ansøgninger?

Hvad vil konsekvensen være for jeres verserende og/eller fremtidige europæiske patentrettigheder, hvis I vælger enhedspatentet? Er det hensigtsmæssigt at have en centraliseret retssag, hvor I risikerer at tabe en krænkelssag eller at miste jeres patentrettigheder i hele EU? Vil tilvalget eller fravalget af beskyttelse via enhedspatentet kompromittere eller styrke jeres patentportefølje?

Ligeledes er det for de virksomheder, der endnu ikke har udarbejdet en europæisk indleveringsstrategi, lige nu et ideelt tidspunkt til sammen med en af vores eksperter at udarbejde den mest effektive strategi for optimal dækning for jeres virksomhed. Hvis I planlægger at handle på det europæiske marked, er det essentielt at have effektiv patentbeskyttelse og styr på håndhævelsesstrategien.

E-mail

Anders Hjelmencrantz: ahj@chashude.com

BRUG FOR EN SPECIALIPST?

I har de gode ideer.
Vi hjælper med at gøre dem
til gode forretningsmuligheder.
Vi kan som førende specialister
inden for immaterielle rettigheder
hjælpe med at tackle alle udfordringer.
Store som små.

www.awapatent.com



AWAPATENT

Fremtidens EU-patentsystem

Lovgrundlaget for EU-patentet er nu på plads, og registrering af det første EU-patent afventer landenes tilslutning til aftalen.

Af Anders Heebøll-Nielsen, European Patent Attorney, Awapatent A/S

Efter artiklen i Dansk Kemi om, at EU-patentet rykker nærmere (Dansk Kemi 92, nr. 3, 2011, 16-17), er projektet blevet mere konkret. EU's forordninger om enhedspatentet og oversættelsesordninger er vedtaget, og aftalen om en fælles patentdomstol afventer tilslutning fra de enkelte lande. Justitsministeriet har afgjort, at ifølge Grundloven skal Danmarks tilslutning til den fælles patentdomstol vedtages ved en folkeafstemning, hvis der ikke er tilstrækkeligt flertal i Folketinget. Denne artikel søger at belyse EU-patentsystemet og sammenligne det med de eksisterende forhold.

Forenkling eller forvirring

Siden EU tillod det forstærkede samarbejde valgte kun Spanien og Italien ikke at deltage, og i december 2012 stemte et flertal i EU-Parlamentet for de to forordninger, der dernæst blev vedtaget af Rådet. Spanien og Italien kan efterfølgende tilslutte sig samarbejdet, og Kroatien, som nu er med i EU, forventes at tilslutte sig.

Forordningen om enhedspatentbeskyttelse fastlægger, at europæiske patenter, der udstedes af det Europæiske Patentkontor (EPO) ifølge den Europæiske Patentkonvention, kan registreres som enhedspatenter ("EU-patenter") i de deltagende



■ Vejen mod et EU-patent

2015	Forventet ikrafttræden af EU-patentsystemet
1. januar 2014	Tidligste ikrafttræden af EU-patentsystemet
8. august 2013	Østrig ratificerer aftalen om den fælles patentdomstol
19. februar 2013	24 EU-lande underskriver aftalen om den fælles patentdomstol
20. juni 2013	Aftale om en fælles patentdomstol (2013/C 175/01) i EU-Tidende
17. december 2012	Rådet vedtager forordningerne*
11. december 2012	EU-Parlamentet stemmer for forordningerne*
14. december 2010	Rådet bemyndiger til indledning af et forstærket samarbejde

Europa-Parlamentets og Rådets Forordninger nr.:
1257/2012 om gennemførelse af et forstærket samarbejde om
indførelse af enhedspatentbeskyttelse
1260/2012 om gennemførelse af et forstærket samarbejde
om indførelse af enhedspatentbeskyttelse for så vidt angår
gældende oversættelsesordninger

EU-lande. Ansøgningsproceduren for at opnå et EU-patent vil være identisk med den nuværende procedure for at opnå et europæisk patent, og der vil ingen forskel være på, hvilke patenter der kan få gyldighed som EU-patenter ift. at få udstedt et ”traditionelt” europæisk patent. Det gælder også inden for kontroversielle områder såsom patentering af gener eller software. Danmark har været med i det europæiske patentsamarbejde i godt 20 år, og ifølge Patent- og Varemærkestyrelsen (PVS) udstedte EPO i 2012 65.666 patenter, hvoraf 6.307 fik gyldighed i Danmark. Til sammenligning udstedte PVS 190 danske patenter i 2012.

Når et europæisk patent udstedes, skal ansøger vælge, om han vil benytte EU-patentsystemet, eller om han vil validere patentet i et eller flere ønskede EU-lande, da et europæisk patent ikke i samme land kan eksistere som et EU-patent og et valideret europæisk patent. Det europæiske patent kan stadig få gyldighed i flere ikke-EU-lande, hvor den nuværende valideringsprocedure skal følges for at opnå patentbeskyttelse. Hvis man kun har brug for at dække få EU-lande, kan valget mellem EU-patentsystemet og det "gamle" system træffes ud fra de forventede omkostninger. Udgifterne til registrering af et EU-patent kendes dog endnu ikke.

Ifølge forordningen om oversættelsesordninger skal et europæisk patent efter udstedelse ikke oversættes yderligere for at blive til et EU-patent. Således vil EU-patenter kunne udstedes på engelsk, tysk eller fransk med patentkravene oversat til de øvrige to sprog. I en overgangsperiode skal patenter på tysk eller fransk dog oversættes til engelsk, og patenter på engelsk skal oversættes til et hvilket som helst øvrigt officielt EU-sprog. Sproget er ikke begrænset til sprog for lande, der deltager i samarbejdet, og patentet kan oversættes til spansk eller italiensk med henblik på at opnå beskyttelse i Spanien eller Italien. Efter seks år vil det blive vurderet, om EPO's Google-udviklede oversættelsessoftware kan levere oversættelser af tilstrækkelig kvalitet til at afslutte overgangsperioden. Under alle omstændigheder vil et EU-patent skulle oversættes, hvis man ønsker at håndhæve rettigheden over for en formodet krænker.

Forordningerne er offentliggjort i EU-Tidende og således formelt trådt i kraft. Lovgivningen vil dog ikke blive anvendt, før aftalen om en fælles patentdomstol er trådt i kraft.

Den fælles patentdomstol

EU-patenter vil ifølge forordningen give ensartet beskyttelse i alle deltagende lande, og systemet afhænger af, at der oprettes en fælles patentdomstol til at håndtere retsspørgsmål om EU-patenter. En patentdomstol har ikke umiddelbart kunnet rummes inden for den almindelige lovgivningsprocedure i EU, og de deltagende lande har indgået en international aftale om en fælles patentdomstol. Aftalen skal ratificeres i 13 lande, herunder Storbritannien, Tyskland, Frankrig, for at træde i kraft. Aftalen kan altså træde i kraft i kun 13 lande, og øvrige lande kan tilslutte sig sidenhen.

Den fælles patentdomstol vil få eksklusivitet over både EU-patenter og traditionelle europæiske patenter. Det betyder, at landenes domstole ikke som hidtil kan afgøre sager om krænkelse eller gyldighed af europæiske patenter. Der vil dog være



en syvårig overgangsperiode for validerede europæiske patenter, hvor sådanne sager kan rejses ved en national domstol som hidtil.

Domstolen vil omfatte tre centrale afdelinger, lokale og regionale afdelinger samt en appelinstant. Den centrale afdeling i London håndterer kemipatenter. Antallet af lokale/regionale afdelinger er ikke defineret, og Danmark arbejder for, at der oprettes en nordisk/baltisk afdeling med hovedsæde i Malmø. Hver afdeling vil have tre dommere, hvoraf én ikke er fra landet eller regionen, hvor afdelingen hører til. I dag kan det forekomme, at domstole i forskellige lande træffer modstridende afgørelser på samme grundlag, både for sager om gyldighed og krænkelse. Dette bliver umuligt med den fælles domstol, da én afgørelse vil gælde for alle deltagende lande. Sammensætningen af dommere, som kan omfatte juridiske og tekniske dommere, sigter mod, at afdelingerne vil træffe ensartede afgørelser, da den ikke-lokale/regionale dommer vil være fra en fælles pulje af dommere. Opbygningen af domstolen skal sikre en høj kvalitet af afgørelser i patentsager, hvilket ikke nødvendigvis forekommer nu i alle landene, da dommere i nogle lande kun oplever få patentsager.

Patentsager omhandler oftest krænkelse af et patent eller dets gyldighed, og gyldigheden kan angribes administrativt eller ved en domstol. Et europæisk patent kan, nu og i fremtiden, angribes administrativt ved en indsigelse hos EPO indtil ni måneder efter udstedelsen, og EU-patenter vil kunne ugyldiggøres af den fælles patentdomstol. I dag kan gyldigheden efter indsigelsesperiodens udløb ikke angribes samlet, men må angribes nationalt i hvert land, patentet er valideret. Ugyldiggørelse af europæiske patenter er i dag omfattende, men kan i fremtiden kræve kun én sag, der som udgangspunkt anlægges ved den relevante centrale afdeling.

Hvis et EU-patent bliver krænket, kan man sagsøge den formodede krænker ved en lokal eller regional domstol, hvor han bor, eller hvor krænkelsen har fundet sted. Dette ligner mulighederne i dag, hvor sagen anlægges ved en national domstol. Ved den fælles domstol behøver sagen ikke forløbe på det lokale sprog, og en nordisk/baltisk domstol kan for eksempel udpege engelsk som processprog.

Muligheden for at én central afgørelse erstatter flere nationale afgørelser kan anses som en fordel eller ulempe, alt efter om man betragter situationen med patenthavers briller eller som en tredjepart, som står over for hindrende patenter. Det kan desuden anses som en fordel for deltagende lande tidligt at tilslutte sig aftalen, da landets dommere derved kan få indflydelse på udviklingen af praksis i systemet.

Tænkepause

Østrig har som det første land ratificeret aftalen om den fælles patentdomstol, men i det mindste i Danmark forventes aftalen at skulle vedtages ved en folkeafstemning. Hvad enten Danmark tilslutter sig aftalen eller ej, vil aftalen træde i kraft, så danske virksomheder må forholde sig til, hvad der er anderledes ift. i dag. For virksomheder, der søger at patentere, vil bred beskyttelse i mange lande blive billigere, hvilket vil være en fordel, når et patent skal bruges til at tiltrække investeringer. Flere patentrettigheder forventes at træde i kraft i de små EU-lande, og danske virksomheder må forholde sig til sådanne rettigheder. Man skal, som nu, være klar til at forsvare sin egen eller angribe andres patentrettighed i "fjerne lande". Normalt vil dog kun de færreste patenter føre til stridigheder. Aftalen om patentdomstolen forventes tidligst at træde i kraft 2015.

E-mail

Anders Heebøll-Nielsen:

anders.heeboll-nielsen@awapatent.com

BRUNNEN MARKETING A/S

Sikrer analyserent laboratorieudstyr med intelligent og effektiv rengøringsproces

NYHED laboratorieopvaskemaskine PG 8536

- ▶ **Grundig og effektiv teknik** kan rengøre meget kraftigt tilsmudset glasapparat
- ▶ **Intelligent måling** sikrer at det ønskede niveau for renhed opnås
- ▶ **Effektivt flow** af udstyr ved hjælp af hurtig og effektiv tørring (op til 115°C)
- ▶ **Kompakt** og kan placeres direkte i laboratoriet
- ▶ **Brugervenlig og doseringsanlæg** med plads til 4 stk. beholdere

Lad vores dygtige specialister hjælpe med at finde den optimale løsning på, hvordan I sikrer rengøringsprocessen af laboratorieudstyret – sikkert og økonomisk fordelagtigt.



Miele Professional A/S · Erhvervsvej 2 · 2600 Glostrup
Tlf. 43 27 15 00 · www.miele-professional.dk

Miele
PROFESSIONAL

Biokatalysatorers vej til industrien

Miniature-enhedsoperationer giver nye muligheder, som potentielt kan accelerere udviklingen af nye processer, såsom processer baseret på biokatalyse.

Af Ulrich Krühne, Søren Heintz, Inês P. Rosinha, Rolf H. Ringborg, Pär Tufvesson, Krist V. Gernaey, John M. Woodley, DTU KemiTeknik

Biokatalyse dækker over brugen af enzymer til at katalysere kemiske reaktioner i forbindelse med industriel produktion. Processer baseret på biokatalyse anses tit som grønnere, mere selektive og i nogle tilfælde billigere end deres kemiske modparter, hvilket også forklarer den industrielle interesse. Der er på nuværende tidspunkt omkring 200 kommercielle processer i industrien, der er baseret på biokatalyse. Størstedelen af disse processer findes i den farmaceutiske sektor [1]. Farmaceutiske molekyler får i mange tilfælde deres funktionalitet fra amino-grupper, og synteseveje til at opnå optisk rene chirale aminer er specielt interessante. Da det oftest er nødvendigt kun at fremstille én specifik chiral form af molekylet, er det nødvendigt med metoder, hvorpå dette kan opnås. Det kan f.eks. foretages ved selektiv krystallisering eller kemisk baseret katalyse.

uden kan produkter og substrater have en inhiberende effekt på enzymet, og ofte har disse også lave vandige opløseligheder. Ved første øjekast er disse processer ikke profitable og ligger langt fra de industrielle krav. Sådanne processer kan dog gøres økonomisk favorable ved en kombination af proteinmodificering og forskellige reaktions-, reaktor- og procesingeniørmæssige værktøjer, f.eks. *in situ* produktfjernelsesmetoder eller lignende. I faktaboks 1, side 20, er der givet et kort overblik over de generelle problemer med ω -transaminaser og nogle alment benyttede teknikker til at forbedre ydeevnen af disse processer [2,3]. Figur 1 giver et overblik over sammenhæng og formålet ved brugen af de forskellige teknikker.

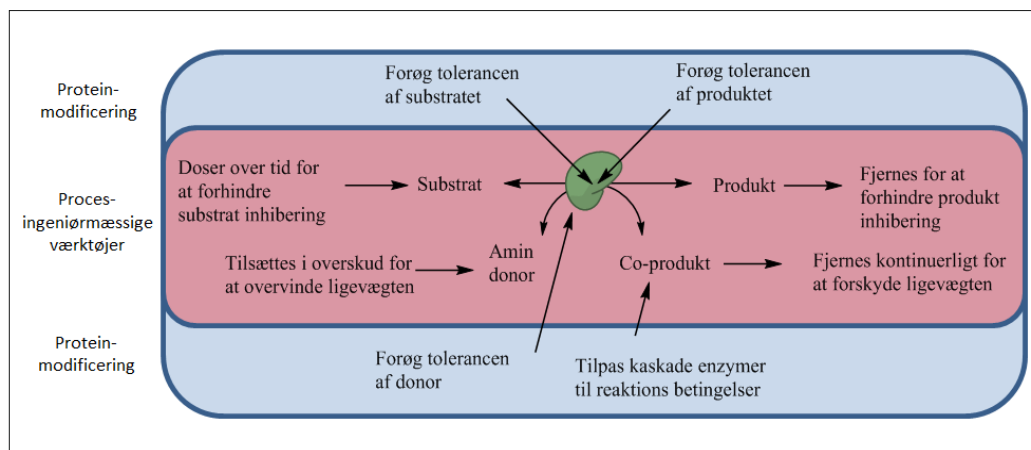
BIOINTENSE-projektet

I den farmaceutiske industri er tiden, det tager at udvikle patenterede processer, kritisk og derfor er det essentielt at kunne screene og evaluere forskellige procesmuligheder hurtigt og pålideligt.

Dette er det centrale koncept bag et nyt EC-projekt, BIOINTENSE, ledet af en gruppe ved Institut for Kemiteknik på DTU.

Projektet er baseret på at udvikle miniature-enhedsoperationer, som kan øge procesudviklingen gennem parallelisering og automatik. Ydermere er det intentionen at benytte forskellige modelanalyseværktøjer, f.eks. CFD – "Computational Fluid Dynamics", til at udnytte eksperimentelle resultater bedre, opnå bedre procesforståelse og hjælpe med at udvælge processer med størst industrielt potentiale.

Her fokuseres på fordele og udfordringer relateret til brugen af mikrosystemer samt de generelle mål for BIOINTENSE-projektet.



Figur 1. Overblik over forskellige strategier, der benyttes til at forbedre biokatalytiske processer, så de potentielt bliver økonomisk favorable. Proteinmodificering benyttes til at ændre enzymerne, så de bliver mere hårdføre overfor industrielle procesforhold. Procesingeniørmæssige værktøjer benyttes til at forskyde reaktionsligevægten mod produktsiden og mindske inhiberende effekter.

Biokatalysatorer er specielt interessante i denne sammenhæng grundet deres generelt gode selektivitet.

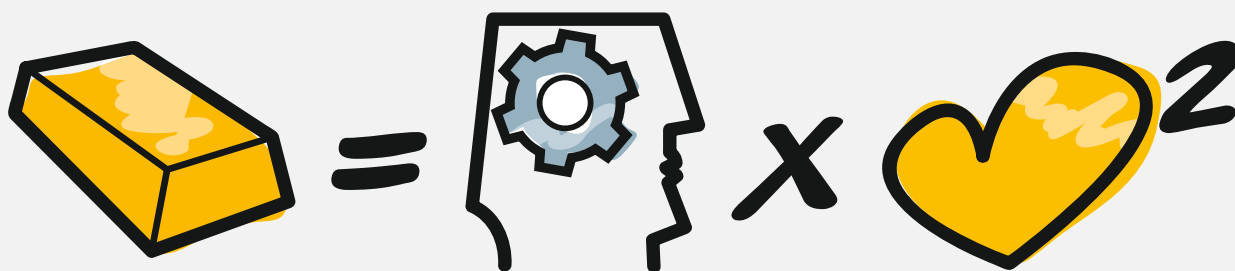
Der er principielt flere alternativer, hvor forskellige biokatalysatorer kan benyttes til fremstilling af chirale molekyler. Specielt ω -transaminase enzymer har været flittigt undersøgt for at finde S- og i nogle tilfælde R-selektive varianter, samt effektive måder at køre sådanne processer på, med det formål at opnå industriel implementering. På trods af at ω -transaminaser har god selektivitet og unikke evner til at danne chirale centre, i teorien med 100% udbytte, så er disse processer meget svære at implementere industrielt. Det skyldes bl.a., at reaktionsligevægten i mange tilfælde er forskudt mod substratsiden. Des-

Miniature-enhedsoperationer til procesudvikling

Fordele

Miniature-enhedsoperationer refererer til håndteringen af væsker i små kanaler (μ L skala), også kaldet mikrosystemer. Et eksempel på et mikrosystem-design kan ses i figur 2. I denne størrelsesorden er effekter som overfladespænding og væskefilmmodstand dominerende. Disse dominerende effekter gør det muligt at udvikle og udføre processer på nye måder.

- I denne lille skala opnår man stor kontrol over temperaturen grundet et øget størrelsesforhold mellem overfladeareal og væskevolumen.



Værdi = Innovation x Engagement²

Formlen for værdiskabende løsninger er enkel, og alligevel er det ikke alle, der mestrer den. For de innovative og engagerede IP-rådgivere hos Chas. Hude er det imidlertid en selvfølge at levere kompromisløs rådgivning og service.

Hos os finder I branchens skarpeste hoveder med forståelse for jeres forretning og en evne til at omsætte forståelsen til værdifuld IPR. Vi brænder for det, vi gør, og vi stiller store krav til hinanden. Ikke i form af tomme ord, men som konkrete handlinger, der gør en forskel.

Chas. Hude A/S er en af Danmarks førende virksomheder inden for rådgivning om immaterielle rettigheder. Vi beskytter, overvåger, håndhæver og forsvare rettigheder for kunder i ind- og udland. Vi blev grundlagt i 1896 og har i dag 50 medarbejdere. Mød flere værdiskabere på www.chashude.dk

Marianne Johansen

Patentdirektør, Partner
European Patent & Design Attorney
Ph.d. (Farmaci)

Rådgiver om

Patentansøgninger, indsigelses- og appelsager samt krænkelsevurderinger og IPR-strategiske spørgsmål. Særlig teknisk ekspertise inden for lægemidler, dosering af lægemidler, bioteknologi, lægemiddelkemi, biokemi, genteknologi, immunologi, vacciner, medicin, medicinske behandlinger og diagnose.



■ Faktaboks 1: ω -transaminase-teknologi

ω -transaminaser er en gruppe af enzymer, der kan syntetisere eller spalte chirale aminer. Spaltningen af chirale aminer er pr. definition begrænset til 50% udbytte, mens asymmetrisk syntese af aminer teoretisk set kan give udbytter på 100%. I BIOINTENSE-projektet fokuseres der på asymmetrisk syntese, som overordnet har 3 udfordringer:

- Lav opløselighed af substrater og produkter i vandige faser
- Substrater og produkter har i mange tilfælde inhiberende effekter på enzymet
- Reaktionsligevægten er i mange tilfælde forskudt mod substratsiden

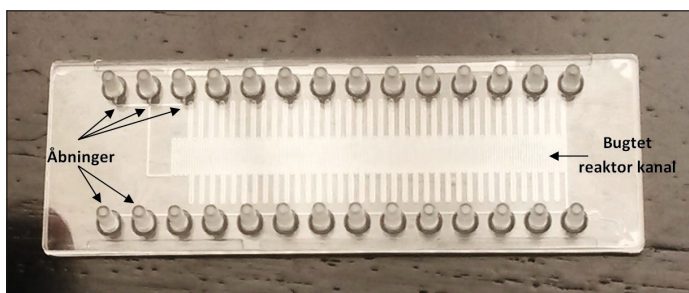
ω -transaminaser kan benyttes som isolerede enzymer, immobiliserede enzymer eller i form af hele celler. Følgende ingeniørmæssige værktøjer benyttes til at mindske effekten af udfordringerne relateret til ω -transaminase-applikationer:

- Tofasede processer
- *In situ* produktfjernelse
- Kontrolleret substrattilførsel
- *In situ* biproduktfjernelse
- Justering af tilførselsforholdet mellem substrater

Yderligere information om ω -transaminase-teknologier kan findes i Tufvesson *et al.* [3].

- Brugen af mikrosystemer har generelt mest været relateret til applikationer i kemisk syntese, f.eks. hvor det har været nødvendigt at kontrollere svære synteser med ustabile reaktionskomponenter samt have systemer med øget sikkerhed og kontrol for hurtige reaktioner. Interessen for at bruge mikrosystemer i sammenhæng med biokatalyse er dog stigende, grundet potentialet for at opnå reducerede omkostninger og udforske nye procesmuligheder.

I den videnskabelige litteratur er der givet mange eksempler og argumenter, der indikerer potentialet og fordelene ved at benytte mikrosystemer (faktaboks 2) [4].



Figur 2. Eksempel på et mikrosystem, der f.eks. kan benyttes som reaktor, til ekstrahering eller lignende. Det viste mikrosystem har flere åbninger i begge ender af kanalen, som gør det muligt at have flere strømme ved siden af hinanden samt at opnå efterfølgende separering af strømmene.

- Generelt benyttes mikrosystemer hovedsageligt til procesudvikling og i nogle tilfælde til produktion. Procesudvikling er relateret til at teste og optimere forskellige procesmuligheder, f.eks. forskellige biokatalysatorer, reaktorkombinationer og oprensningsmuligheder.

Det vil herudover være muligt at opnå indblik i fulde proces-systemer ved kombination af de mest lovende enhedsoperationer. Fordelen ved at gøre dette i mikroskala er at omkostningerne til procesudvikling typisk er reduceret pga. mindsket ressourceforbrug.

- Efter identificering af de mest lovende kombinationer af enhedsoperationer er næste skridt at forøge produktiviteten, så efterspørgslen af det givne produkt kan dækkes. Er efterspørgslen høj vil det være nødvendigt enten at forøge produktiviteten ved opskalering (gradvis forøgelse af systemdimensioner - $\mu\text{L} \rightarrow \text{mL} \rightarrow \text{L} \rightarrow \text{m}^3$) eller alternativt ved at parallelisere enkeltssystemer. Opskaleringen har sine begrænsninger grundet skiftende dominante kræfter som følge af stigende procesvolumener. Parallelisering burde principielt være lige til, eftersom procesplatformen allerede er udviklet og optimeret, men det er i realiteten vanskeligt, da der kan opstå problemer med at kontrollere og evaluere mange parallelle mikrosystemer. Omkostningerne til produktionen af mikrosystemer er også relativt høje, så det vil kræve en væsentlig reducere for større udbredelse af disse systemer opnås.

De ovennævnte strategier for procesudvikling og opskalering er illustreret i figur 3, side 22. På denne figur er der ligeledes lavet en sammenligning med den konventionelle metode. Det skal dog nævnes, at individuelle reaktioner drager forskellige fordele af at blive udført i mikrosystemer, og i visse tilfælde giver det ikke mening at benytte mikrosystemer [5]. Nogle begrænsninger for mikrosystemer diskuteres i næste sektion.

■ Faktaboks 2: Fordele ved brugen af mikrosystemer

I den videnskabelige litteratur er der mange eksempler på fordele ved brugen af mikrosystemer. Nogle af de fordele er:

- Små volumener mindsker forbruget af svært tilgængelige og dyre ressourcer, f.eks. enzymer
- Forbedret sikkerhed i tilfælde af ulykker pga. den lave mængde kemikalier til stede i en mikroreaktor
- Hurtig masse- og varmetransport, som en konsekvens af en stor overflade til væskevolumen-forhold
- Laminar væskestrømning giver udelukkende blanding ved diffusion og gør det nemmere at opstille modeller, der beskriver systemerne, f.eks. vha. Computational Fluid Dynamics (CFD)
- Modulære enhedsprocesser i mikroskala gør det nemt at teste forskellige procesmuligheder, samt at kombinere dem

Udfordringer

På trods af at mikrosystemer har et stort potentiale, er der visse udfordringer, der skal overkommes, før denne teknologi opnår sit fulde potentiale. Nogle af de generelle udfordringer relateret til applikation af mikrosystemer er:

- Manuel prøvehåndtering giver store fejlkilder og usikkerheder, grundet de små volumener der arbejdes med. Implementering af online målemetoder er nødvendig for at reducere disse fejlkilder. Samtidig gør sådanne målemetoder det muligt at automatisere platformene. Det kan dog være et problem at implementere almindelige online målemetoder, f.eks. NIR, pga. pladsproblemer.
- Faste partikler i mikrosystemer forårsager i langt de fleste tilfælde tilstopning af kanalerne efter kort tids drift [6]. For biokatalytiske processer er dette et stort problem grundet varieret formulering af biokatalysatorer, f.eks. som isolerede enzymer, immobiliseret på overflader, i partikler eller som hele celler. Generelt er det økonomisk fordelagtigt at kunne bruge enzymerne i så uren form som muligt, pga. mindskede oprensningsomkostninger [7].
- Integrering af udstyr på mikrosystemerne, f.eks. pumper, ventiler, måleinstrumenter eller varme/køle-regioner, kan være ret udfordrende grundet manglende plads.

Teknologisk Institut

-vi hjælper **dansk industri** med
at finde nye veje indenfor
Life Science



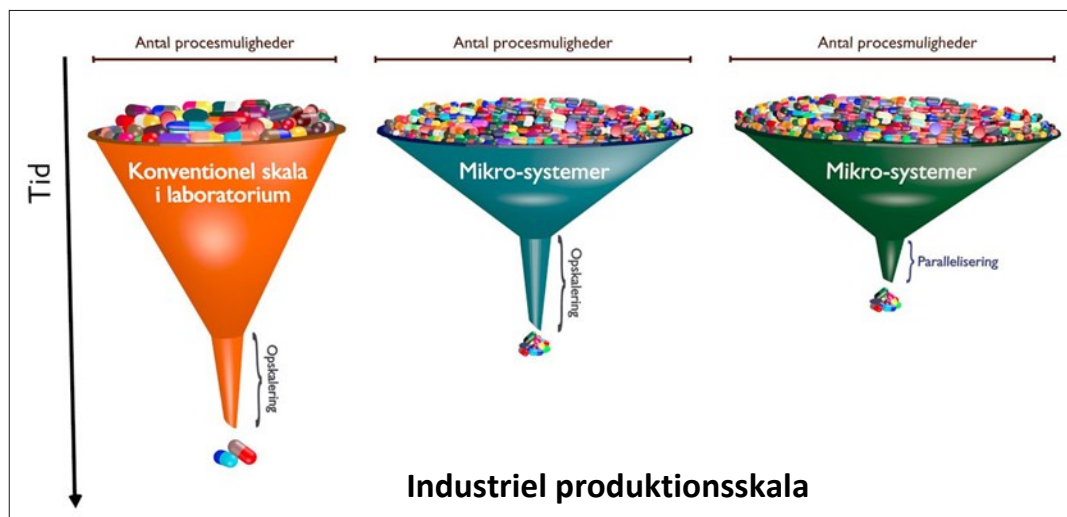
Vi tilbyder: **Rådgivning**, udvikling og kemiske-, mikrobiologiske- og molekylærbiologiske analyser. Vi råder over: **Viden**, moderne testfaciliteter, **laboratorier** og kan arbejde under GMP.

Vi hører gerne fra dig, kontakt:

Anne Maria Hansen
Innovationschef
amah@teknologisk.dk
7220 1916



**TEKNOLOGISK
INSTITUT**



Figur 3. De tre trakte repræsenterer forskellige metoder til at udvikle biokatalytiske processer samt den relative tid udviklingen tager. Pillerne i hver tragt repræsenterer forskellige procesmuligheder. Forskellen mellem metoderne er relateret til de enhedsoperationer, der benyttes, og hvilket substrat, produkt eller enzym der undersøges. Den orange tragt repræsenterer procesudvikling og screening i konventionel skala i laboratorium, med tilhørende opskalering til industriel produktionsskala. Den blå og grønne tragt repræsenterer alternativ accelereret procesudvikling og screening i mikrosystemer, med efterfølgende opskalering eller parallelisering for at øge til industriel produktionsskala. Det vil være muligt at teste flere processer i mikrosystemer som en konsekvens af mindsket ressourceforbrug og at gøre det hurtigere i automatiserede "lab-on-a-chip"-systemer.

Fremtidsudsigter

Målet med BIOINTENSE-projektet er at udnytte miniature-enhedsoperationer til at accelerere procesudviklingen af ω -transaminase processer. Yderligere information om BIOINTENSE kan findes på projektets hjemmeside (www.biointense.nu). På nuværende tidspunkt er det svært at forudsige, hvilke resultater BIOINTENSE-projektet opnår, og hvor god virkningsgrad mikrosystemerne kommer til at have. Indledende

ustabile reaktionskomponenter, hvilket ikke er muligt i konventionelle udviklingsplatforme. De involverede industrielle og akademiske partnere er listet i faktaboks 3.

BIOINTENSE-projektet – Mastering Bioprocess integration and intensification across scales (Bevillingsaftale nummer: 312148) – er finansieret fra EU FP7-programmet.

E-mail

Ulrich Krühne: ulkr@kt.dtu.dk
Søren Heintz: shein@kt.dtu.dk
Inês P. Rosinha: inros@kt.dtu.dk
Rolf H. Ringborg: rolri@kt.dtu.dk
Pär Tufvesson: pt@kt.dtu.dk
Krist V. Gernaey: kvg@kt.dtu.dk
John M. Woodley: jw@kt.dtu.dk

Referencer:

1. D. J. Pollard, J. M. Woodley; Biocatalysis for pharmaceutical intermediates: the future is now, *Trends in biotechnology*, 2007, 25, 66-73.
2. J. Ward, R. Wohlgemuth; High-yield biocatalytic amination reactions in organic synthesis, *Current Organic Chemistry*, 2010, 14, 1914-1927.
3. P. Tufvesson, J. Lima-Ramos, J. S. Jensen, N. Al-Haque, W. Neto, J. M. Woodley; Process Considerations for the Asymmetric Synthesis of Chiral Amines Using Transaminase, *Biotechnology and Bioengineering*, 2011, 108, 1479-1493.
4. R. L. Hartman, K. F. Jensen; Mikrochemical systems for continuous-flow synthesis, *Lab-on-a-Chip*, 2009, 9, 2495-2507.
5. D. M. Roberge, L. Ducry, N. Bieler, P. Cretton, B. Zimmermann; Mikroreactor technology: A revolution for the fine chemical and pharmaceutical industries?, *Chemical Engineering and Technology*, 2005, 28, 318-323.
6. R. L. Hartman; Managing Solids in Mikroreactors for the Upstream Continuous Processing of Fine Chemicals, *Organic Process Research and Development*, 2012, 16, 870-887.
7. P. Tufvesson, J. Lima-Ramos, M. Nordblad, J. M. Woodley; Guidelines and Cost Analysis for Catalyst Production in Biocatalytic Processes, *Organic Process Research and Development*, 2011, 15, 255-274.
8. V. K. Bodla, R. Seerup, U. Krühne, J. M. Woodley, K. V. Gernaey; Mikroreactors and CFD as tools for biocatalysis reactor design: A case study, *Chemical Engineering and Technology*, 2013, 36, 1017-1026.

Faktaboks 3: Industrielle og akademiske partnere i BIOINTENSE-projektet

Akademiske partnere

- Danmarks Tekniske Universitet (koordinator) (DK)
- Det Tekniske Universitet i Graz (AUT)
- Universitetet i Ljubljana (SVN)
- Universitetet i Gent (BEL)
- Universitetet i Manchester (ENG)
- Universitetet i Lund (SWE)

Industrielle partnere

- Sigma-Aldrich Production GmbH (SUI)
- DSM Innovative Synthesis BV (NED)
- VITO (BEL)
- Mikrofluidic ChipShop GmbH (GER)
- iX-factory GmbH (GER)
- Lentikat's a.s. (CZE)
- c-LEcta GmbH (GER)
- Luxcel (IRL)

resultater er dog positive og i visse tilfælde meget overraskende, hvilket er meget lovende mht. hvor meget dette projekt rent faktisk forventes at opnå. Mikrosystemerne forventes at kunne bidrage til at opnå effektiv screening af procesforhold og derigennem opnå forbedret adgang til essentielle procesparametre. Ydermere kan mikrosystemerne benyttes til at udvide forståelsen af og viden om andre vigtige materiale transportparametre, såsom diffusionshastigheder af substrater og produkter [8],

Nyt om Blytunge skyer

Omkring 800 lysår i retning mod den sydlige himmels stjernebillede Billedhuggeren lyser stjernen HE2359-2844 svagt. Spektralanalysen afslører en kraftig absorption ved 4049,8 Å og en svagere ved 3962,5 Å. Disse absorptioner har ikke tidligere været observeret fra astronomiske objekter - de stammer fra Pb(IV)-ioner. Tilstedeværelsen af Pb(IV) er forenelig med at overfladetemperaturen er målt til omkring 38.000°C. Ud fra yderligere observationer estimeres stjernen at være omgivet af et 100 km tykt skydække af bly med en vægt på nogle mia. tons. Mængden af bly i stjernens overflade er 10.000 gange højere end Solens. Det samme gælder for yttrium og zirkonium. Stjernen er sjælden, men ikke unik. HE1256-2738, der befinder sig 1000 lysår borte i stjernebilledet Hydra (Søslangen eller Havslangen) har en lignende sammensætning.

Tungmetal-stjerner antages at opstå, når strålende røde giganter 40-50 gange større end Solen, omdannes til blå underdværge (subdwarfs). De er kun en femtedel af Solens størrelse, men syv gange varmere og 70 gange lysere. Ved processen mister nogle røde giganter det meste af deres tykke brintkappe og skrumpes til varme underdværge eller næsten nøgne heliumstjerner. Det er de medium He-holdige underdværge, der kan ende som sjældne tungmetal-stjerner. Samspillet mellem stråletryk og tiltrækningskraft sorterer efterhånden de individuelle ioner i lag i forskellig højde omkring stjernen.

Carsten Christophersen

Discovery of extremely lead-rich subdwarfs: does heavy metal signal the formation of subdwarf B stars? N. Nasim, C. S. Jeffery, A. Hibbert og N. T. Behara. *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society* 2013, doi:10.1093/mnras/stt1091.

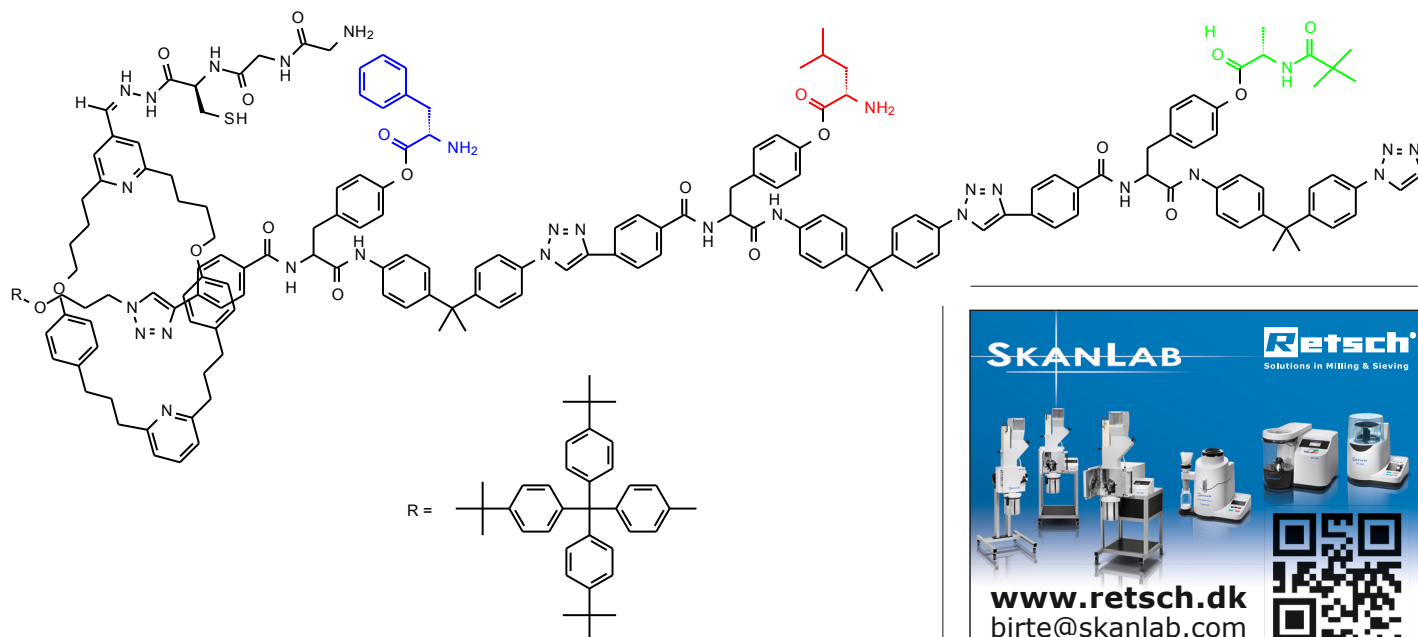
Nyt om Robot-syntetiker

Nanoteknologien har gennem årene givet mange eksempler på molekylære maskiner, der kan udføre en lang række operationer. Der er nu lavet en maskine med et ribosom som model, der kan syntetisere peptider. Den består af en lang akse, hvorpå der sidder nogle aminosyrer, de farvede. Aksen er forsynet med en stopklods R i den ene ende. Omkring aksen er sat en ring mellem stopklodsens og den første aminosyre. Ringen kan ikke falde af pga. stopklodsens, den kan heller ikke passere den første

aminosyre. Ringen er forsynet med en "device", der kan hægte aminosyren af aksen og binde den til sig selv. Nu kan ringen bevæge sig frem til den anden aminosyre og hægte den af, binde den i enden af den anden. Dernæst kan den bevæge sig frem til den tredje aminosyre og hægte den af. Når den tredje aminosyre er fjernet, falder ringen af aksen. Systemet kan udvides til flere aminosyrer.

Carl Th.

Robot Ribosome, *Chemical & Engineering News*, 14. January 2013, side 5. Sequence-Specific Peptide Synthesis by an Artificial Small-Molecule Machine, *Science* 339, 2013 side 189.



SKANLAB

Retsch
Solutions in Milling & Sieving

www.retsch.dk
birte@skanlab.com

Konventionel og traditionel medicin mod diabetes

Antallet af type 2 diabetikere er i voldsom vækst, men behandlingsmulighederne er begrænsede og ikke altid lige succesfulde. Traditionel plantebaseret medicin har været brugt mod diabetes i århundreder, så måske er det der, vi skal lede efter løsninger?

Af Kathrine Bisgaard Christensen og Lars Porskjær Christensen, Institut for Kemi-, Bio- og Miljøteknologi, Det Tekniske Fakultet, Syddansk Universitet

Et review om antidiabetiske naturstoffer fra 1995 indledes med sætningen: "At least 30 million people throughout the world suffer from diabetes mellitus" [1]. Det er kun små tyve år siden, og nu er antallet af diabetikere ifølge WHO steget til ca. 347 mio. [2]. Dengang var bekymringen, at behandlingen af diabetes med konventionel vestlig medicin ikke var optimal, især ikke i udviklingslandene, hvor størstedelen af befolkningen stadig var afhængig af traditionel medicin. Det var ikke kun den øgede dødelighed pga. diabetes, der bekymrede, men også de meget høje omkostninger forbundet med behandling af lidelsen og alle dens følgesygdomme [1] (faktaboks 1). I dag

er bekymringerne de samme, selvom flere nye lægemidler er blevet lanceret. De har stort set alle bivirkninger og er ikke effektive nok til at opretholde et stabilt blodsukkerniveau hos patienterne.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus er en kronisk sygdom, som skyldes nedsat eller slet ingen produktion af insulin eller at kroppens celler ikke er følsomme nok overfor insulin. Der findes to primære former for diabetes; type 1 og type 2. Type 1 er en autoimmun sygdom, der skyldes manglende insulinproduktion. Type 2 skyldes oftest usund livsstil med for højt kalorieindtag og for lidt motion, der fører til insulinresistens. Type 2 diabetes udgør ca. 90% af alle diabetikere verden over. Selv efter massiv information om fedmeepidemien de sidste mange år, er det kun

ganske få steder i verden, at kurven er knækket. Der er rigtig lang vej endnu. WHO har estimeret at ikke-smitsomme sygdomme som hjertekarsygdomme, diabetes, cancer og luftvejssygdomme vil være de primære dødsårsager i alle WHO-regioner i 2030 (76,1% af alle dødsfald), hvorimod smitsomme sygdomme, som tuberkulose, HIV/AIDS, diarré er i kraftig tilbagegang og kun vil udgøre 13,8% [2,3] (faktaboks 1).

Behandlingsmuligheder for diabetes

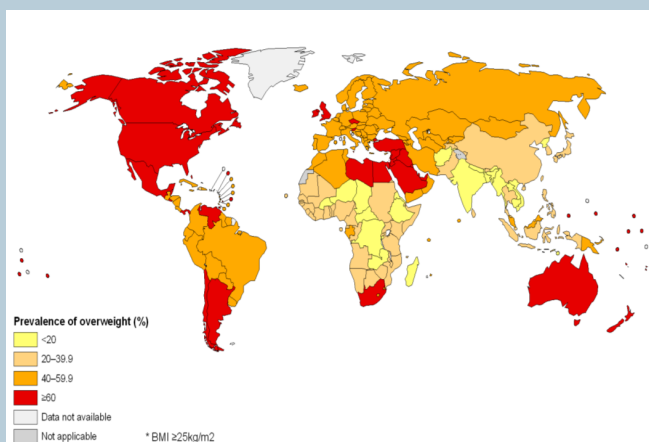
Type 1 diabetes skal behandles med insulin. Det er ikke altid nødvendigt for type 2. Her er fysisk aktivitet og sund kost derimod alt-afgørende, evt. suppleret med medicin. Den konventionelle medicin mod type 2 diabetes kan virke på forskellige måder, f.eks. ved at øge insulinfølsomheden (biguanidiner, metformin, thiazolidinedioner), stimulere insulinproduktionen (sulfonylureaser, meglitinider), inhibere α -glukosidase (miglitol, acarbose) eller ved direkte at sænke glukoseniveauet i blodet

Kategori	Virkningsområde og/eller -mekanisme	Konventionelle lægemidler	Naturmedicin
Hypoglykæmisk effekt (blodsukker reducerende)	Bugspytkirtlen -øger insulinsekretion	Sulphonylureaser Meglitinider	Banaba (<i>Lagerstroemia speciosa</i>) Balsampære (<i>Momordica charantia</i>) Bukkehorn (<i>Trigonella foenum-graecum</i>) Gymnema (<i>Gymnema sylvestre</i>)
Insulin-sensibiliserende	Lever -nedsætter glukoseproduktion Fedtvæv og skeletmuskulatur -øger glukoseoptag	Metformin Thiazolidindioner	Agaricus (<i>Agaricus blazei</i>) Amerikansk ginseng (<i>Panax quinquefolius</i>) Banaba (<i>Lagerstroemia speciosa</i>) Kinesisk kanel (<i>Cinnamomum aromaticum</i>) Figenkaktus (<i>Opuntia ficus-indica</i>) Sojabønne (<i>Glycine max</i>)
Inhibitorer af kulhydrat-absorption	Tarmen -nedsætter glukoseabsorption	α -glukosidase inhibitorer f.eks. miglitol, acarbose	Bønne (<i>Phaseolus vulgaris</i>) Psyllium (<i>Plantago ovata</i>) Bukkehorn (<i>Trigonella foenum-graecum</i>) Glucomannan (<i>Amorphophallus konjac</i>) Guar (<i>Cyanopsis tetragonoloba</i>) Alm. havre (<i>Avena sativa</i>) Figenkaktus (<i>Opuntia ficus-indica</i>) Sojabønne (<i>Glycine max</i>) Hvid morbær (<i>Morus alba</i>)
Diverse	GLP-1 agonist Amylin-analog DPP-4 inhibitorer Galdesyre sekvestranter (kompleksdannere) Dopamin receptor agonist	Exenatide Pramlintide Gliptiner Colesevelam Bromocriptine	Chia (<i>Salvia hispanica</i>) Stevia (<i>Stevia rebaudiana</i>)

Tabel 1. Konventionelle lægemidler mod type 2 diabetes og deres primære virkningsmekanisme og -område. I kolonnen længst til højre listes medicinplanter, der har en lignende antidiabetisk effekt [5].

Faktaboks 1: Diabetes i Danmark og i Verden i tal, risikofaktorer, dødelighed og følgesygdomme

347 mio. mennesker verden over lider af diabetes og heraf udgør type 2 diabetes 90% [2]. I Danmark er der registreret ca. 307.000 diabetikere, det svarer til at hver 20. dansker har diabetes. Diabetesforeningen i Danmark estimerer, at yderligere 200.000 danskere har diabetes, og at 750.000 har prædiabetes [12]. Prædiabetes er oftest en tilstand, hvor insulinfølsomheden af kroppens celler er formindsket og for at kompensere producerer kroppen ekstra insulin. Efter noget tid vil kroppen ikke være i stand til at kompensere mere, og der udvikles insulinresistens, som fører til type 2 diabetes. En af de væsentligste årsager til udvikling af type 2 diabetes er overvægt og ser man på WHO kortet nedenfor er det tydeligt at diabetesepidemien ikke har toppet alle steder endnu [3].

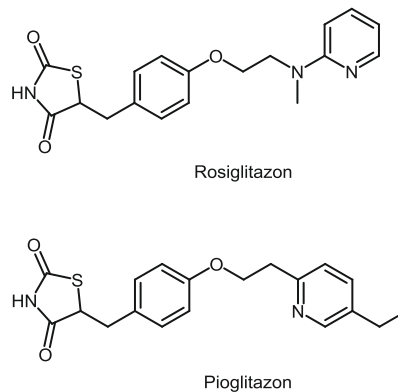


I 2030 vil diabetes ifølge WHO være den 7. største dødsårsag i verden. Mere end 80% af de dødsfald, der skyldes diabetes, sker i lav-og mellemindkomst lande. Det er også i disse lande at væksten i antal diabetikere er meget høj og ikke ser ud til at stagnere lige foreløbig. I tabellen nedenfor er dødeligheden for diabetes og hjertekarsygdomme (CVD) angivet for 2008 samt WHO-estimer for hhv. 2015 og 2030 [3].

År	Diabetes dødelighed (%)	CVD dødelighed (%)
2008	1.294.000 (2,2%)	17.890.000 (30,4%)
2015	1.656.000 (2,7%)	19.388.000 (31,9%)
2030	2.229.000 (3,3%)	23.578.000 (34,8%)

Diabetikere kræver 2-3 gange flere ressourcer fra sundhedssystemet end ikke-diabetikere. I Danmark koster diabetes samfundet ca. 86 mio. kr. dagligt [12]. Patienterne har forhøjet risiko for at få slagtilfælde, nyresvigt, amputeret ben/fødder, øjenkomplikationer osv. De har også en 3 gange større risiko for at få tuberkulose, hvilket især er et problem i Afrika, hvor diabetesepidemien først nu er ved at sprede sig [3].

(tabel 1). Første valg til behandling vil næsten altid være metformin. Efterfølgende kan supplering eller udskiftning med f.eks. sulfonylureaser, thiazolidinedioner, dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitorer eller glukagonlignende peptid (GLP)-1 agonister overvejes. Behandling af diabetes med konventionel medicin er stadig en stor udfordring, da det afhænger meget af hvor godt blodsukkerniveauet kan kontrolleres i den enkelte og hvilke bivirkninger, der observeres. F.eks. er thiazolidinedio-



Figur 1. Thiazolidindionerne Rosiglitazon og Pioglitazon er syntetiske lægemidler, der øger insulinfølsomheden ved at aktivere den nukleare receptor PPAR γ . De er blevet fjernet fra flere nationale markeder grundet øget risiko for hjerteproblemer, blærecancer og andre bivirkninger.

nerne Rosiglitazon og Pioglitazon (figur 1), der øger insulinfølsomheden ved at aktivere den nukleare receptor peroxisom proliferator-aktiveret receptor (PPAR)- γ , under skarpt tilsyn fra sundhedsmyndighederne. De er blevet fjernet fra flere nationale markeder pga. øget risiko for hjerteproblemer og blærecancer [4].

Naturstoffer har ofte bredspektret antidiabetisk effekt

Naturstoffer er stadig den største inspirationskilde til nye lægemidler til behandling af f.eks. cancer [6], og det er også oplagt ►

Intelligent Chemistry

Biolab A/S Automation Specialist

Andrew™
The Innovative Pipetting Robot using Original Gilson Pipetman

PipetMax™
Multichannel Automation Robot from Gilson

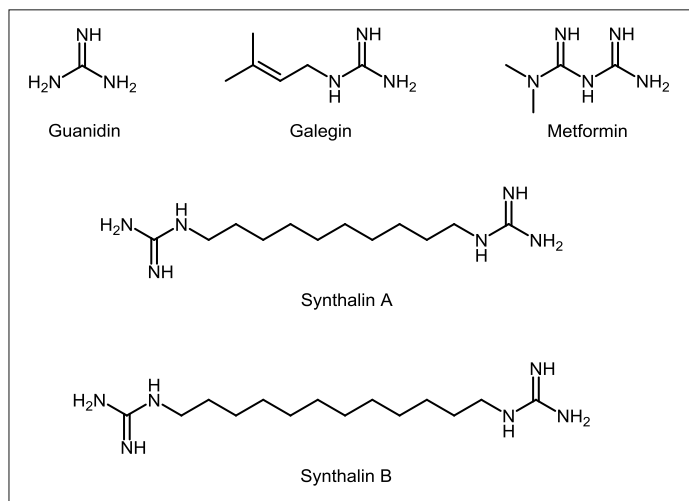
Microman Auto

BIO LAB

Biolab A/S
Sindalsvej 29
DK-8240 Risskov
Telefon 8621 2866
Telefax 8621 2301
E-mail: sales@biolab.dk



Medicinplanten lægestregbælg (*Galega officinalis*) har givet inspiration til udviklingen af det syntetiske lægemiddel metformin, der er et af de mest anvendte lægemidler til behandling af type 2 diabetes.



Figur 2. Guanidin og galegin fra lægestregbælg (*Galega officinalis*) har hypoglykæmisk aktivitet, men er giftige. Alkyl diguanidiner synthalin A og B samt metformin syntetiseredes efter inspiration fra plantestofferne. Metformin er i dag første valg til behandling af type 2 diabetes.

at skele til naturen for at finde løsninger på diabetesproblemet. Eksempelvis findes der indenfor indisk [7] og kinesisk [8] traditionel medicin mange beskrivelser af planter og urter, der kan anvendes i behandlingen af diabetes.

Over 800 forskellige planter bruges traditionelt mod diabetes verden over. For ca. 450 er effekten videnskabeligt dokumenteret, selvom virkningsmekanismen kun er kendt for ca. 190 [1,5]. Ligesom for konventionelle lægemidler er målet for de

antidiabetiske naturstoffer at sænke blodsukkerniveauet og om muligt hjælpe til at bevare et naturligt reguleret insulin-niveau i kroppen. Ofte er naturstofferne mere bredspektrede end de konventionelle lægemidler, dvs. de har flere forskellige virkningsmekanismer (tabel 1). Det kan både være en fordel og en ulempe. Naturstofferne kan have en direkte effekt på selve β -cellerne ved enten at beskytte dem eller stimulere insulinproduktionen, men effekten kan også være fokuseret uden for bugspytkirtlen. En forøgelse af glukoseoptag i fedtvæv via aktivering af $\text{PPAR}\gamma$ sænker blodsukkerniveauet, ligesom en hæmning af glukoseabsorptionen i tarmsystemet eller leverens glukoseproduktion kan gøre [1,5].

En solstrålehistorie

En solstrålehistorie indenfor naturstoffer og diabetes omhandler planten lægestregbælg (*Galega officinalis*). Den blev anvendt mod diabeteslignende symptomer i Europa i middelalderen. Brugen af planten kan forklares ved et relativt højt indhold af guanidin og galegin, der har hypoglykæmisk effekt, men begge er giftige. Galegin er imidlertid langt fra så giftig som guanidin, og har i en kort periode været anvendt mod diabetes. Inspireret af dette blev to alkyl diguanidiner (synthalin A og B) lanceret i 1920'erne i Europa, som antidiabetiske præparater (figur 2). De havde en vis effekt, men blev hurtigt afløst af det langt mindre giftige insulin, der blev tilgængeligt i Danmark efter etableringen af Nordisk Insulinlaboratorium i 1923. Forsøgene med guanidin samt diguanidinerne førte til udviklingen af de syntetiske biguanidiner og ikke mindst metformin (figur 2). Det blev introduceret i England i 1958 og i USA i 1995, og er stadig det mest anvendte præparat i behandlingen af type 2 diabetes [4,9].



Mange fødevarerplanter, f.eks. bønne (*Phaseolus vulgaris*), kan regulere blodsukkeret og må indeholde naturstoffer, der kunne være interessante i forbindelse med forebyggelse og behandling af type 2 diabetes.

Perspektiverne for udvikling af plantebaserede lægemidler mod diabetes

Udviklingen af antidiabetiske lægemidler fra naturen halter betydeligt efter de konventionelle, da hele området er præget af manglende kliniske forsøg. De, der er udført, har for få deltagere og der anvendes ikke samme type præparationer af planterne [1,5,10,11]. De planter, der er meget i fokus mht. effekt mod diabetes og hvor en glukosesænkende effekt er bevist i enten dyremodeller eller kliniske forsøg, er aloe vera (*Aloe barbadensis*), javablomme (*Eugenia jambolana*), gymnema (*Gymnema sylvestre*), balsampære (*Momordica charantia*), hellig basilikum (*Ocimum tenuiflorum*), yacón (*Smallanthus sonchifolius*), bukkehorn (*Trigonella foenum-graecum*) samt stevia (*Stevia rebaudiana*) [1,5,11]. Perspektiverne for udvikling af nye antidiabetiske lægemidler fra planter synes derfor lovende, og i artiklen *Diabetes og naturstoffer* på side 28 i dette nummer af Dansk Kemi omtales nogle af disse samt de potentielt antidiabetiske stoffer de producerer.

E-mail

Kathrine Bisgaard Christensen: kbch@kbm.sdu.dk

Lars Porskjær Christensen: lpc@kbm.sdu.dk

Referencer

1. Marles RJ, Farnsworth NR. Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine* 1995; 2: 137-189.
2. WHO. Diabetes Fact sheet N°312 downloaded 10.07.2013 www.who.org
3. WHO. Burden: mortality, morbidity and risk factors in *Global status report on NCDs 2010*, side 9-31
4. Stein SA, Lamos EM, Davis SN. A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs. *Expert Opin. Drug Saf.* 2013; 12: 153-175.
5. Prabhakar PK, Doble M. Mechanism of action of natural products used in the treatment of diabetes mellitus. *J. Integr. Med.* 2011; 17: 563-574.
6. Newmann DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J. Nat. Prod.* 2012; 75: 311-335.
7. Grover JK, Yadav S, Vats V. Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *J. Ethnopharmacol.* 2002; 81: 81-100.
8. Li WL, Zheng HC, Bukuru J, De Kimpe N. Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *J. Ethnopharmacol.* 2004; 92: 1-21.
9. Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background. *Pract. Diab. Int.* 2004; 21: 115-117.
10. Jung M, Park M, Lee HC, Kang YH, Kang ES, Kim SK. Antidiabetic agents from medicinal plants. *Curr. Med. Chem.* 2006; 13: 1203-1218.
11. Mentreddy SR. Medicinal plant species with potential antidiabetic properties. *J. Sci. Food Agric.* 2007; 87: 743-750.
12. <http://www.diabetes.dk/presse/diabetes-i-tal/diabetes-i-danmark.aspx>

Innovativt laboratorium

DB Lab hjælper virksomheder inden for biotek, kemi, levned- og lægemidler med at komme hurtigere i mål med nye projekter.

- Kemiske og mikrobiologiske GMP-analyser
- ISO 17025 akkrediterede analyser
- Stabilitetsstudier
- Metodeudvikling
- Valideringer



\$39



DANAK

www.dblab.dk

DB Lab A/S Tel +45 6593 2920 · dbl@dbl.dk · www.dblab.dk

Diabetes og naturstoffer

Traditionel plantebaseret medicin viser en række lovende aktiviteter, der umiddelbart har interesse i kampen mod type 2 diabetes epidemien, men der mangler statistisk validerede kliniske undersøgelser.

Af Kathrine Bisgaard Christensen og Lars Porskjær Christensen, Institut for Kemi-, Bio- og Miljøteknologi, Det Tekniske Fakultet, Syddansk Universitet

I denne artikel omtales nogle af de planter og deres bioaktive metabolitter, der har vist en signifikant effekt på diabetes risikofaktorer. Der gives samtidig et bud på fremtidens naturstoffer mod diabetes. Artiklen er en fortsættelse af *Konventionel og traditionel medicin mod diabetes*.

Bukkehorn

Frøene fra bukkehorn (*Trigonella foenum-graecum*, Fabaceae) anvendes som krydderi i karryblandinger, men også som naturmedicin i Indien, Nordafrika og Middelhavsregionen mod diabetes samt fordøjelses- og stofskifteproblemer [1].

Kontrollerede kliniske forsøg med bukkehorn imod diabetes er få, men viser en forbedret glykæmisk kontrol og nedsat insulinresistens hos type 2 patienter [2]. Der findes mange dyreforsøg med ekstrakter af bukkehorn, der viser øget plasma-insulin, en lavere absorption af glukose fra tarmen og forbedret kolesterolniveau i lighed med mange af de konventionelle antidiabetiske præparater [1,3,4].

Flere naturstoffer fra bukkehorn har vist antidiabetiske effekter (figur 1). Eksempelvis, 4-hydroxyisoleucin, der udgør 80% af de frie aminosyrer i frøene, kan stimulere insulinsekretion fra β -celler *in vivo*. Effekten er afhængig af en vis

mængde glukose, hvilket er positivt, da det mindsker risikoen for hypoglykæmi [5]. Steroid saponinen diosgenin kan stimulere fedtcelledifferentiering samt hæmme ekspresionen af flere gener relateret til inflammation i fedtceller, hvilket reducerer insulinresistens *in vivo* [6]. Endvidere tillægges diosgenin positive effekter på plasma-kolesterol *in vivo*. Det høje fiberindhold i bukkehorn består primært af polysakkaridet galactomannan, der bevirker en forsinket gastrisk tømning (gastroparese) og dermed også har en blodsukkersænkende effekt.

Bukkehorn har været brugt i årtusinder som plantemedicin og bedømmes da også som ikke toksisk og uden bivirkninger i flere undersøgelser [1]. Der er derfor ikke nogen undskyldning for ikke at teste bukkehorn i flere og større kontrollerede kliniske forsøg, for at få identificeret de reelle antidiabetiske mekanismer.

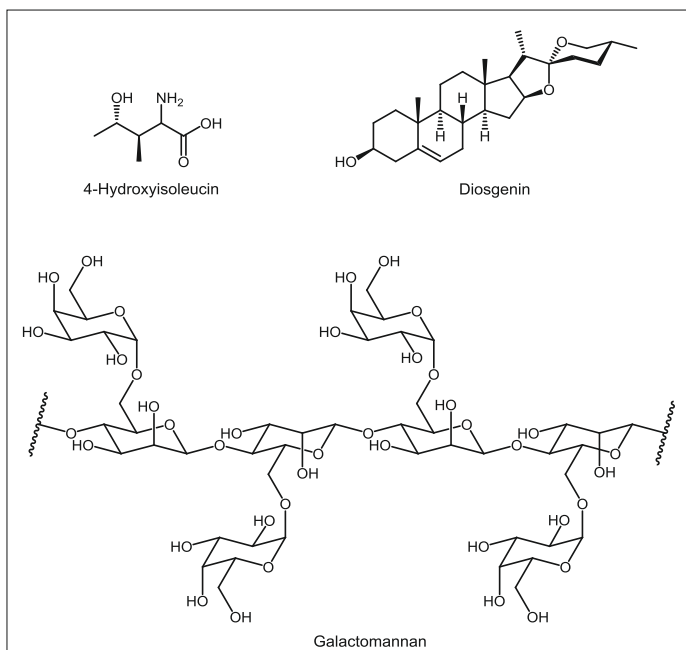
Balsampære

Frugten fra balsampære (*Momordica charantia*, Cucurbitaceae) har været anvendt i fødevarer og som plantemedicin i Kina i de sidste 600 år. Som traditionelt antidiabetisk middel har balsampære også været anvendt i Mellemøsten, Pakistan, Indien, og Latinamerika [7].

En blodsukkersænkende effekt af balsampære er påvist både i celle- og dyreforsøg samt kliniske studier [8-10]. Virkningsmekanismerne for præparationer af balsampære er mange, herunder stimulering af insulinsekretionen fra β -celler, beskyttelse af



Bukkehorn (*Trigonella foenum-graecum*).



Figur 1. De potentielt antidiabetiske stoffer fra bukkehorn (*Trigonella foenum-graecum*).

β -cellerne, regulering af glukoseabsorption i tarmen, forøgelse af glukseoptag i muskelceller, øget glukseoxidation samt hæmning af enzymer involveret i glukoneogenese [11] (figur 2, side 30). Endvidere er aktivering af PPAR α og γ observeret for

et balsampæreekstrakt, hvor (9Z,11E,13E)-octadeca-9,11,13-triensyre (α -eleostearinsyre) (figur 3, side 30) blev identificeret som aktivator af PPAR α [12]. Aktivering af PPAR α og γ fører til forbedring af dyslipidæmi og en øget insulinfølsomhed.

Over 200 naturstoffer er blevet isoleret fra balsampære, og nogle af disse bliver tillagt antidiabetiske aktiviteter (figur 3), heriblandt flere polypeptider, bl.a. polypeptid-P, der har insulinlignende egenskaber. Endvidere har triterpenoiderne 5 β ,19-epoxy-3 β ,25-dihydroxycucurbita-6,23(E)-dien og 3 β ,7 β ,25-trihydroxycucurbita-5,23(E)-dien-19-al udvist hypoglykæmisk effekt *in vivo*. Mekanismen er ukendt [13], men kunne være forbundet med stimulering af insulinsekretion fra β -celler, som tilfældet er for de beslægtede triterpenoider momordin I og II og kuguaglykosid G [14]. Triterpenoiderne oleanolsyre 3-O-glukuronid og momordin Ic udviser derimod deres antihyperglykæmiske effekt ved at inhibere absorption af glukose fra tarmen [15].

I et Cochrane review konkluderes det, at der er utilstrækkelige beviser for anvendelsen af balsampære mod type 2 diabetes. Det skyldes, at kun fire af mange kliniske forsøg med balsampære opfyldte kravene fra Cochrane samt at forskningen i balsampære bærer præg af manglende standardisering mht. præparationer og kvalitetskontrol generelt. Det gør desværre de observerede antidiabetiske effekter af planten noget usikre [16].

Sukkerplante

Præparationer af bladene fra sukkerplante eller stevia (*Stevia rebaudiana*, Asteraceae) har været brugt traditionelt mod diabetes i Syd- og Centralamerika. Som plantens navn antyder, ►

i::scan revolutionerer overvågning af vandkvaliteten

con::cube er en fleksibel windowsbaseret terminal for alle s::can sonder.

Den nye i::scan turbiditets-sonde kombinerer høj performance med lave omkostninger til en yderst konkurrencedygtig pris.

Aquasense · Tlf. 42425080
info@aquasense.dk · www.aquasense.dk

Aquasense
We make better sense

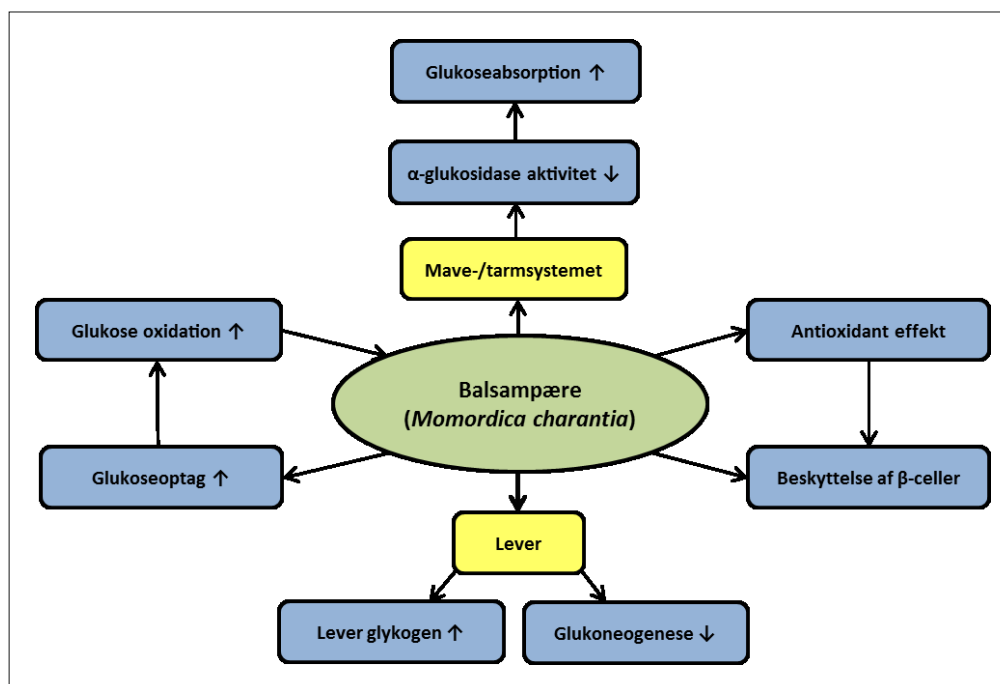


Sukkerplante (*Stevia rebaudiana*).

indeholder den naturlige sødemidler, især steviosid, der er 200-300 gange så sødt som sukrose. De biologiske aktiviteter af stevia og dets metabolitter inkluderer bl.a. blodsukker- og blodtrykssænkende effekt, effekt på insulinsekretion og insulinfølsomhed, antiinflammatoriske, anticancer og antioxidant effekter. De vigtigste antidiabetiske metabolitter i stevia er diterpenglukosidet steviosid samt aglykonerne steviol og isosteviol (figur 4), der dannes efter mikrobiel nedbrydning af steviosid i tarmen [17].

Steviosid kan sænke blodsukkeret hos type 2 diabetikere og i diabetiske rottmodeller. Steviosid øger insulinsekretionen, optimerer glukoseudnyttelsen i meget lidt insulinfølsomme væv og kan hæmme ekspressionen af phosphoenol pyruvat carboxykinase (PEPCK), der er et hastighedsregulerende enzym for glykoneogenese i leveren [18]. *In vitro* og *in vivo* studier har desuden vist, at stimuleringen af insulinsekretionen er glukoseafhængig, hvilket minimerer risikoen for hypoglykæmi [19]. Desuden har steviosid en markant effekt på insulinfølsomhed [17].

I modsætning til steviosid, så er aglykonen steviol i stand til at reducere glukoseoptaget i tarmen, ligesom den også er i stand til at øge insulinsekretionen fra β -celler *in vitro*. Isosteviol har også vist lovende aktivitet mht. blodsukkerregulering og insulinfølsomhed *in vivo*. En oversigt over stevia-metabolitternes aktiviteter i relation til regulering af plasma-glukose-niveau *in vivo* er angivet i figur 5 [17]. Stevia-ekstrakter og -metabolitter er således i fokus som nye alternative midler mod diabetes og relaterede lidelser.



Figur 2. Mulige virkningsmekanismer for balsampære (*Momordica charantia*) til regulering af blodsukkeret [11].

Fremtidens naturstoffer mod diabetes?

Indenfor de konventionelle antidiabetiske præparater er der fokus på stoffer, der er selektive hæmmere af natrium-glukose-kotransportør 2 (SGLT2), dvs. de blokerer nyrens glukosereabsorption, og dermed sænkes blodsukkerniveauet. Endvidere er der fokus på PPAR-modula-

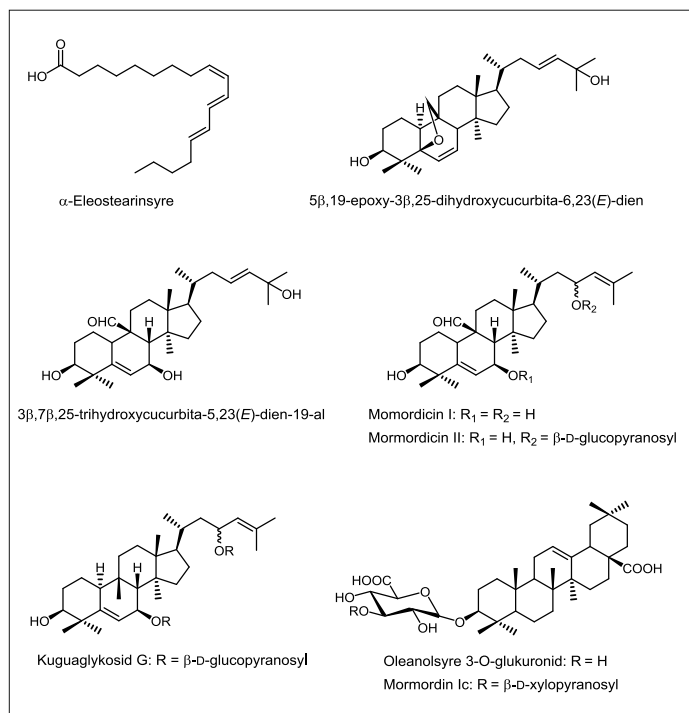


Balsampære (*Momordia charantia*). Til venstre den umodne frugt og til højre den modne frugt.

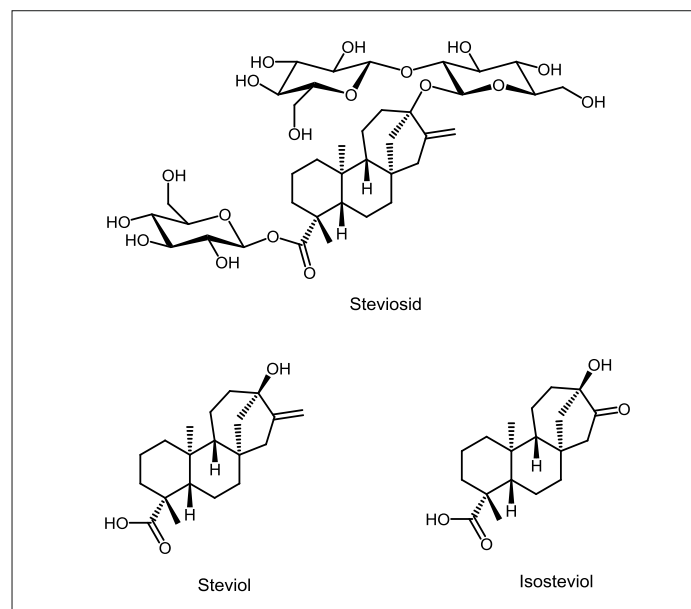
torer, der har affinitet både for PPAR α og γ , som f.eks. er tilfældet for ekstrakter af balsampære. Der er dog flere udfordringer med agonister af denne type pga. alvorlige bivirkninger [20].

I en del af vores forskning indenfor antidiabetiske naturstoffer har vi fokus på PPAR-receptorerne, især PPAR γ . De alvorlige bivirkninger ved PPAR γ agonister kan undgås, hvis man går efter partielle agonister. I denne sammenhæng har vi identificeret flere alkamider fra rød solhat (*Echinacea purpurea*),

polyacetylenere fra gulerødder (*Daucus carota*) og polyphenoler fra hyldeblomst (*Sambucus nigra*) (figur 6). De viser lovende resultater mht. effekt på glukoseoptag i både muskel- og fedtceller. Resultaterne er så nye, at de endnu ikke er offentliggjort.

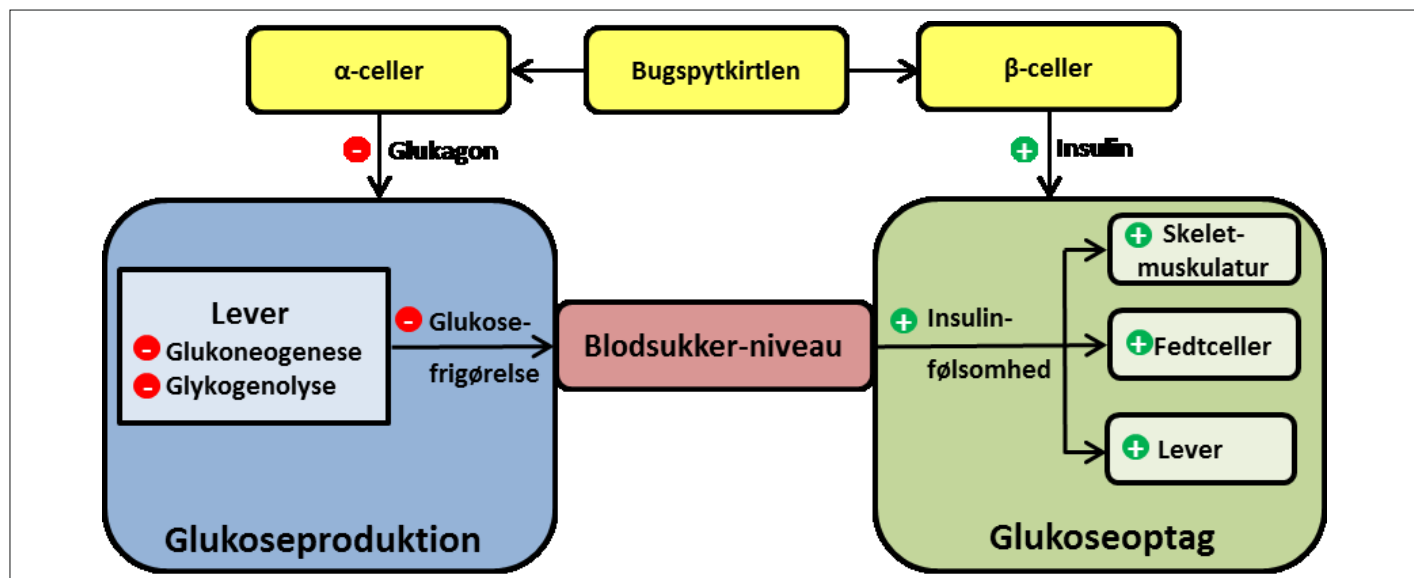


Figur 3. De potentielt antidiabetiske naturstoffer fra balsampære (*Momordica charantia*).

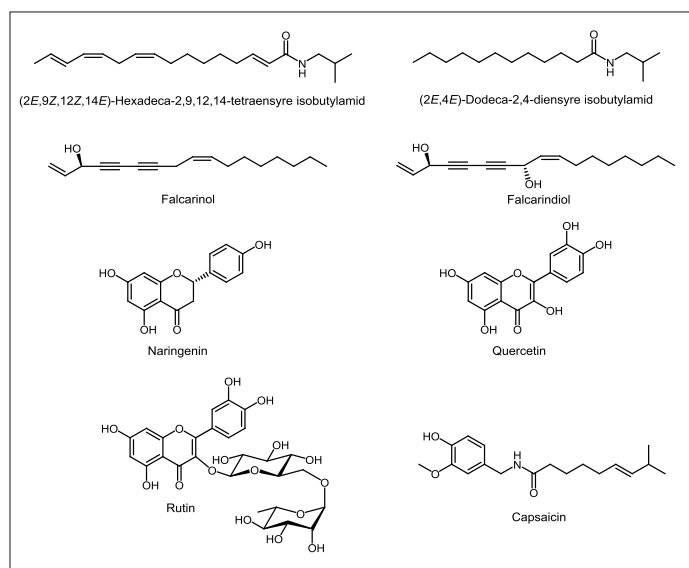


Figur 4. Antidiabetiske metabolitter fra sukkerplante (*Stevia rebaudiana*).

Bailey og Day forudså i 1989 at fremtidens antidiabetiske stoffer skulle komme fra bønner, kål, gulerødder, kartofler og lignende fødevarerplanter [21]. Vi er et lille skridt på vejen med gulerødderne, så måske havde de ret? Ellers er der mange andre antidiabetiske stoffer på vej frem. De findes naturligt i vores daglige kost, f.eks. fedtsyrer fra olivenolie, der kan regulere GLP-1, quercetin og rutin, der findes i de fleste vegetabilier og ►



Figur 5. De potentielle virkningsmekanismer for stevia-metabolitter til regulering af plasma-glukose (blodsukker) [17].



Figur 6. Eksempler på naturstoffer fra velkendte medicinplanter og vegetabilier, der har vist lovende antidiabetiske effekter, som kan give inspiration til nye lægemidler til forebyggelse og behandling af diabetes.

kan regulere hhv. glukoseabsorption i tarmen og påvirke insulinintolerancen for β -celler samt inhibere α -glukosidase. Endelig er der capsaicin (figur 6), der findes i forskellige peberfrugter, og som bl.a. kan regulere insulinresistens. Så der er rigelig inspiration at hente i naturen til fremtidens antidiabetiske stoffer uden bivirkninger.

E-mail

Kathrine Bisgaard Christensen: kbch@kbm.sdu.dk

Lars Porskjær Christensen: lpc@kbm.sdu.dk

Referencer

1. Al-Habori M, Raman A. Antidiabetic and hypocholesterolaemic effects of fenugreek. *Phytother. Res.* 1998; 12: 233-242.
2. Madar Z, Abel R, Samish S, Arad J. Glucose-lowering effect of fenugreek in non-insulin dependent diabetics. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1988; 42: 51-54.
3. Gad MZ, El-Sawalhi MM, Ismail MF, El-Tanbouly ND. Biochemical study of the anti-diabetic action of the Egyptian plants fenugreek and balanites. *Mol. Cell Biochem.* 2006; 281: 173-183.
4. Raju J, Gupta D, Rao AR, Yadava PK, Baquer NZ. *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) seed powder improves glucose homeostasis in alloxan

diabetic rat tissues by reversing the altered glycolytic, gluconeogenic and lipogenic enzymes. *Mol. Cell Biochem.* 2001; 224: 45-51.

5. Sauvare Y, Petit P, Broca C, Manteghetti M, Baissac Y, Fernandez-Alvarez J, Gross R, Roye M, Leconte A, Gomis R, Ribes G. 4-Hydroxyisoleucine: a novel amino acid potentiator of insulin secretion. *Diabetes* 1998; 47: 206-210.
6. Uemura T, Hirai S, Mizoguchi N, Goto T, Lee JY, Taketani K, Nakano Y, Shono J, Hoshino S, Tsuge N, Narukami T, Takahashi N, Kawada T. Diosgenin present in fenugreek improves glucose metabolism by promoting adipocyte differentiation and inhibiting inflammation in adipose tissue. *Mol. Nutr. Food Res.* 2010; 54: 1596-1608.
7. Marles RJ, Farnsworth NR. Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine* 1995; 2: 137-189.
8. Rathi SS, Grover JK, Vats V. The effect of *Momordica charantia* and *Mucuna pruriens* in experimental diabetes and their effect on key metabolic enzymes involved in carbohydrate metabolism. *Phytother. Res.* 2002; 16: 236-243.
9. Leatherdale BA, Panesar RK, Singh G, Atkins TW, Bailey CJ, Bignell AH. Improvement in glucose tolerance due to *Momordica charantia* (karela). *Br. Med. J.* 1981; 282: 1823-1824.
10. Welihinda J, Karunanayake EH, Sheriff MH, Jayasinghe KS. Effect of *Momordica charantia* on the glucose tolerance in maturity onset diabetes. *J. Ethnopharmacol.* 1986; 17: 277-282.
11. Prabhakar PK, Doble M. Mechanism of action of natural products used in the treatment of diabetes mellitus. *J. Integr. Med.* 2011; 17: 563-574.
12. Chuang CY, Hsu C, Chao CY, Wein YS, Kuo YH, Huang CJ. Fractionation and identification of 9c,11t,13t-conjugated linolenic acid as an activator of PPAR α in bitter melon (*Momordica charantia* L.). *J. Biomed. Sci.* 2006; 13: 763-772.
13. Harinantenaina L, Tanaka M, Takaoka S, Oda M, Mogami O, Uchida M, Asakawa Y. *Momordica charantia* constituents and antidiabetic screening of the isolated major compounds. *Chem. Pharm. Bull.* 2006; 54: 1017-1021.
14. Keller AC, Ma J, Kavalier A, He K, Brillantes AM, Kennelly EJ. Saponins from the traditional medicinal plant *Momordica charantia* stimulate insulin secretion *in vitro*. *Phytomedicine* 2011; 19: 32-37.
15. Matsuda H, Li Y, Murakami T, Matsumura N, Yamahara J, Yoshikawa M. Antidiabetic principles of natural medicines. III. Structure-related inhibitory activity and action mode of oleanolic acid glycosides on hypoglycemic activity. *Chem. Pharm. Bull.* 1998; 46: 1399-1403.
16. Ooi CP, Yassin Z, Hamid TA. *Momordica charantia* for type 2 diabetes mellitus (Review). *The Cochrane Library* 2012; 8: 1-31.
17. Chatsudhipong V, Muanprasat C. Stevioside and related compounds: therapeutic benefits beyond sweetness. *Pharmacol. Ther.* 2009; 121: 41-54.
18. Chen TH, Chen SC, Chan P, Chu YL, Yang HY, Cheng JT. Mechanism of the hypoglycemic effect of stevioside, a glycoside of *Stevia rebaudiana*. *Planta Med.* 2005; 71: 108-113.
19. Jeppesen PB, Gregersen S, Alstrup KK, Hermansen K. Stevioside induces antihyperglycaemic, insulinotropic and glucagonostatic effects *in vivo*: studies in the diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. *Phytomedicine* 2002; 9: 9-14.
20. Stein SA, Lamos EM, Davis SN. A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs. *Expert Opin. Drug Saf.* 2013; 12: 153-175.
21. Bailey C, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12: 553-564.

Metodeudvikling

- Reologi til bestemmelse af fedtbaserede produkters materialeegenskaber

Af Stine Rønholt* og Jes Chr. Knudsen, Institut for Fødevidenskab, Det Natur- og Biovidenskabelige Fakultet, KU, og Kell Mortensen, Niels Bohr Institutet, Det Natur- og Biovidenskabelige Fakultet, KU

* Nuværende tilhørsforhold: Institut for Farmaci, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, KU

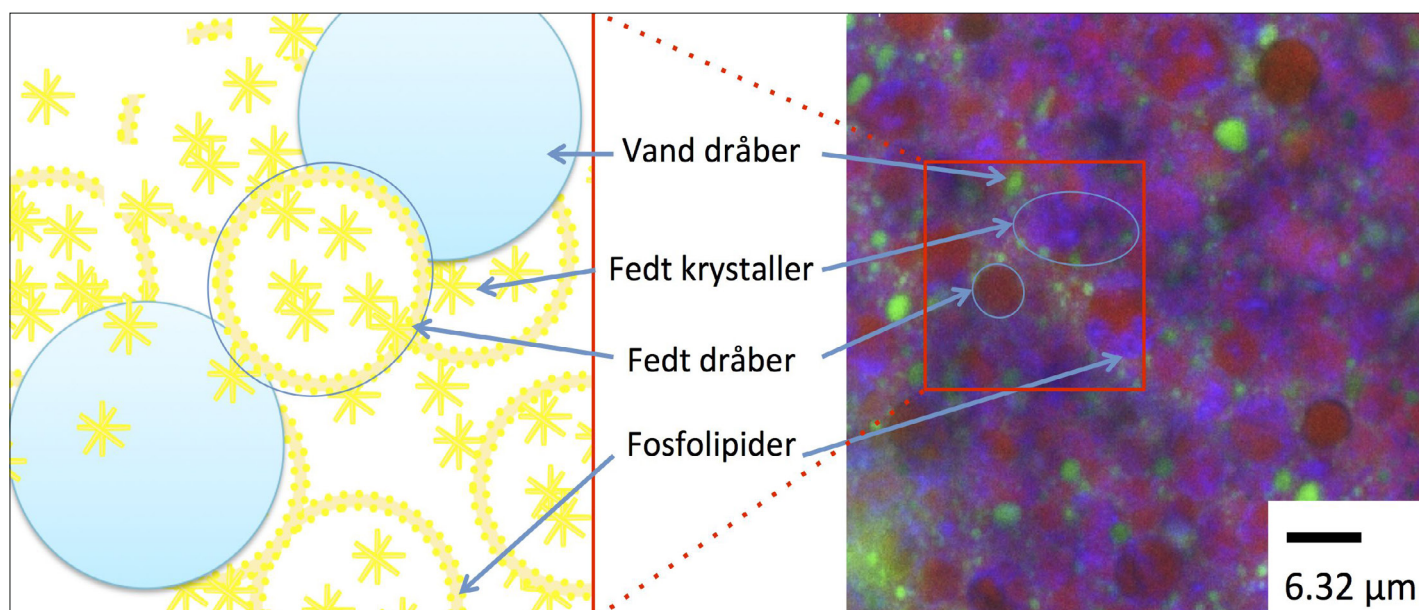
Reologi er en hyppigt anvendt metode til at karakterisere materialeegenskaber såsom hårdhed, plasticitet, sprødhed og viskositet. Egenskaber, der ikke alene er essentielle for funktionaliteten af en lang række industrielle produkter, men også for smagsoplevelsen i fødevarer. Gode eksempler er fedtprodukter. F.eks. ønsker forbrugeren et smørprodukt, der er blødt nok til at

Udfordringer

Udfordringerne opstår, når vi gerne vil teste effekten af forskellige produktionsparametre på produkters færdige egenskaber. Prøven kan typisk ikke produceres *in situ* i reometeret, men skal derimod monteres efterfølgende med mindst mulig påvirkning af strukturen. For fedtbaserede produkter er der en yderligere udfordring, idet prøveholderen, også kaldet geometrien, skal kunne holde prøven fikseret, igen uden at ødelægge strukturen.

Metode

Vi har sammenlignet ni ofte anvendte geometriers evne til at karakterisere fedtbaserede produkter, hvor vi systematisk har undersøgt blandinger bestående af mælkefedt og rapsolie. Blan-



Figur 1. Skematisk illustration af smørs struktur (t.v.) samt billede af smør taget ved brug af konfokal laser skannings mikroskopi (t.h.).

kunne blive smurt ud på et brød, men dog ikke så blødt, at det løber af brødet igen. For chokolade er sprødhed og viskositet altafgørende for smagsoplevelsen. De reologiske materialeegenskaber er således i høj grad bestemmende for, hvorvidt nye fødevarer, såsom mere fedtfattige alternativer, får kommerciel succes eller ej [1].

Reologi og fedtbaserede produkter

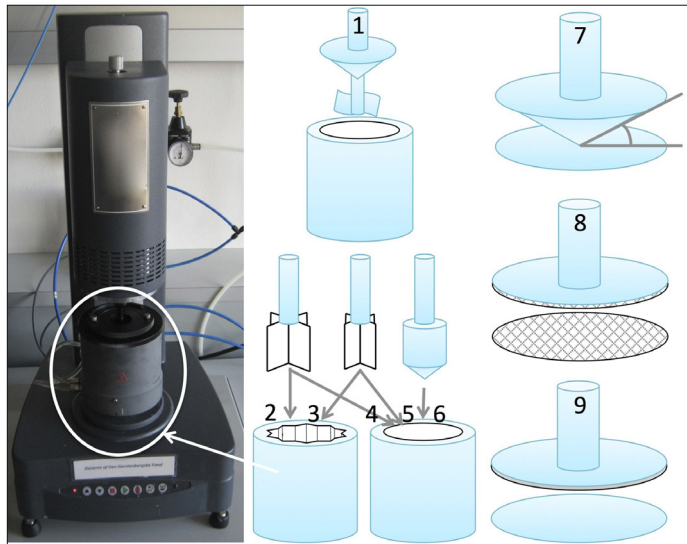
For bedre at forstå fedtbaserede produkters materialeegenskaber er det nødvendigt at forstå den underliggende struktur. Fedtbaserede produkter såsom smør udgøres af et krystalnetværk, holdt sammen af reversible og irreversible interaktioner mellem fedtkrystallerne. Netop disse interaktioner kan kvantificeres ved brug af reologi. Foruden det krystalliserede fedt består smør og smørlignende produkter af en større eller mindre fraktion af vand, flydende fedt og for blandingsprodukters vedkommende vegetabiliske olier (figur 1).

dingsforholdet var hhv. 1:2, 3:2 og 7:3 (mælkefedt:rapsolie). Som sammenligningsparameter anvendte vi det målte elastiske modul, G' [Pa], der er direkte relateret til hårdheden for fedtbaserede produkter. Desuden blev også sprødheden undersøgt og sammenlignet. Sprødheden blev defineret ved den kraft, der skulle til for at opnå et fald på 50% i G' [2].

Fordele og ulemper

Vores resultater viser med al tydelighed, at de målte reologiske egenskaber er stærkt afhængige af den anvendte geometri (figur 3, side 34). Tilsætning af rapsolie til mælkefedt er en typisk anvendt metode til at øge smørbarheden af smørlignende produkter. Det forventes, at G' falder i takt med en øget koncentration af olie i prøverne. Ved håndtering og prøveforberedelse af prøverne så vi en tydelig sammenhæng mellem blandingsforhold og hårdhed. Ved måling var denne forskel dog ikke mulig at detektere med kegle-plade-geometrien. Det var kun delvist ►

muligt med de to vinge-kopper med store kløft-kombinationer samt starch pasting rotor-cellen. Ligeledes så vi en tydelig afhængighed mellem data og geometri ift. den globale hårdhed af prøverne, kvantificeret ved det elastiske modul. De prøver, der blev målt med riflede parallelle plader og kegle-kop geometrierne, viste markant større moduler, end når de blev målt med de øvrige geometrier.



Figur 2. Reometer anvendt til metodeudvikling (t.v.). Til højre ses de ni anvendte geometrier:

- 1) starch pasting rotorcelle
 - 2) vinge-riflet kop
 - 3) vinge-riflet kop med stor kløft
 - 4) vinge-kop
 - 5) vinge-kop med stor kløft
 - 6) bob-kop
 - 7) kegle-plade
 - 8) riflede parallelle plader
 - 9) parallelle plader.
- 1-7 har temperaturkontrol i nederste del, 8 og 9 i både øverste og nederste del.

At data varierer som resultat af anvendt geometri kan forklares ved, at hver geometri har en unik fysisk udformning, der påvirker prøvernes krystalnetværk forskelligt. Dermed også materialeegenskaberne. Kegel-plade-geometrien er udformet, så der skal være en meget lille, defineret afstand mellem plade og kegle, når der foretages målinger. I en lang række sammenhænge betragtes dette som den ideelle geometri. For fedtbaserede

rede prøver såsom mælkefedt/rapsole-blandinger bevirker den lille afstand dog, at prøven bliver mast i en sådan udstrækning, at rapsole effektivt mases ud af prøven. Prøven er dermed ikke længere en mælkefedt/rapsole-blanding, men effektivt rent mælkefedt. Der er dermed heller ikke nogen målbar forskel i hårdheden relativt til rent mælkefedts matrix.

Det er ikke kun, hvorvidt prøverne bliver mast under analyse, der er afgørende, men også i hvilken udstrækning prøvernes struktur påvirkes under montering i de enkelte geometrier. Blandt de geometrier vi undersøgte, var prøverne til de parallelle plader mindst udsat for mekanisk påvirkning under montering.

Et andet og meget vigtigt aspekt ved reologisk analyse af fedtbaserede produkter er geometriernes evne til at fiksere

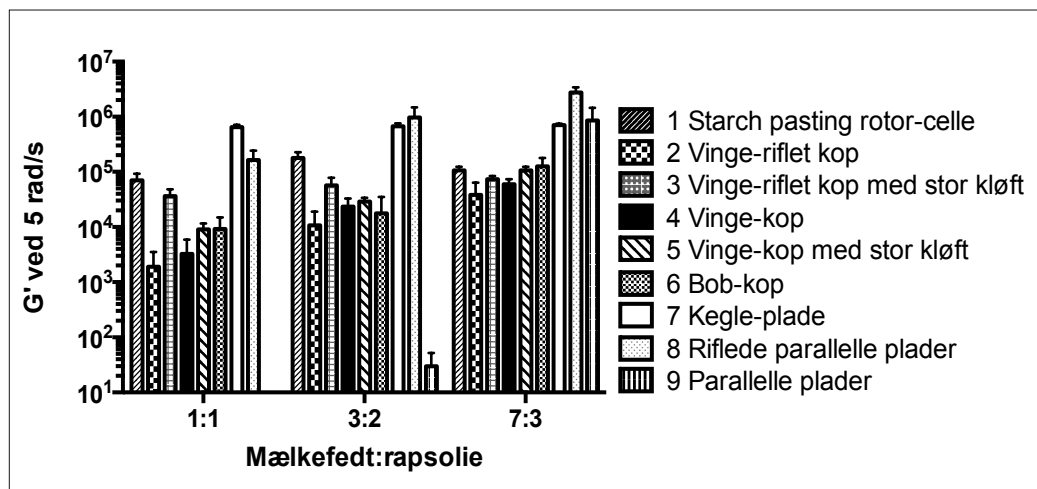
Finansiering

Projektet "Fedtstruktur - Innovation af nye typer af smør og blandingsprodukter" er finansieret af Mejeribrugets ForskningsFond og Innovationsloven under Fødevareministeriet.

prøven, så den ikke glider/slipper under analysen. Blandt de geometrier vi undersøgte, tager de riflede parallelle plader samt kopper hensyn til dette, ved at ruheden på geometriens overflade er grovere i forhold til størrelsen af de partikler, der måles på. Da materialeegenskaberne for smør og andre fedtbaserede produkter er meget temperaturfølsomme, er det ligeledes vigtigt at have mindst mulig temperaturgradient gennem en prøve. Derfor er det at foretrække, at der er temperaturkontrol i både øvre og nedre geometri.

Konklusion

Ved systematisk gennemgang af de ni geometrier har vi vist, at der er en tydelig sammenhæng mellem den anvendte geometri og måledata. Det tilskrives forskelle i udformning samt overflade mellem de sammenlignede geometrier, deres evne til at køle samt til at fastholde prøven under måling, uden at strukturen ødelægges. Blandt de testede geometrier har de riflede parallelle plader vist sig at være bedst egnede til at karakterisere fedtbaserede produkter såsom mælkefedt/rapsole-prøver. Undersøgelsen viser desuden, at for fedtbaserede produkter er resultater opnået ved brug af forskellige geometrier ikke direkte sammenlignelige. Dette er vigtigt, når der sammenlignes produkter mellem forskellige laboratorier og ift. litteraturværdier.



Figur 3. Det elastiske modul, G' , målt på blandinger af mælkefedt og rapsole ved brug af ni forskellige geometrier. Numrene 1-9 refererer til geometrierne vist i figur 2.

E-mail

Stine Rønholt:
stine.roenholt@sund.ku.dk
Jes Chr. Knudsen:
jes@food.ku.dk
Kell Mortensen: kell@nbi.ku.dk

Referencer

1. Rønholt, S.; Mortensen, K.; Knudsen, J.C. The effective factors on the structure of butter and other milk fat-based products. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2013, 12:468-482 <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2013.09.001>
2. Rønholt, S.; Mortensen, K.; Knudsen, J.C. Small deformation rheology for characterization of anhydrous milk fat/rapeseed oil samples. *Journal of Texture Studies*, 2013, In Press: <http://dx.doi.org/10.1111/jtxs.12048>

Radarmåling uden signalproblemer

Endress+Hauser præsenterer den nye radarserie FMR5x, der bl.a. er udviklet i samarbejde med firmaets kunder indenfor den kemiske industri.

Den nye radarserie sikrer, at niveau-signalet kan evalueres, også selvom det er delvis dækket af forstyrrelser såsom dampprør eller rørværker i tanken. Det garanterer en sikker og pålidelig måling til enhver tid og dermed kan brugeren altid være sikker på at signalet ikke forsvinder.

Radaren anvender "Multi-Echo tracking", som er en intelligent og pålidelig signalanalyse af ekkoet, hvor flere ekkoer er mærket og overvåget - ikke blot niveausignalet.

Med Multi-Echo tracking analyseres op til 20 ekkoer for hver impuls, der sendes ud, og for hvert ekko lagres der data som hastighed og amplitude, der anvendes til reference i tilfælde, hvor måleren har svært ved at finde det korrekte ekko fra medieoverfladen.

Radarserien er udviklet iht. IEC 61508 til SIL2 og kan anvendes i homogen redundans op til SIL3.

Sikkerheden opnås bl.a. ved, at radaren kontinuerligt laver selvovervågning af ca. 80 parametre. Alt kan overvåges direkte fra kontrolrummet. Proof-test kan desuden udføres helt uden at forstyrre processen.

En anden detalje ved den nye radar-

serie er "HistoROM", der automatisk oplagrer alle relevante data. Det muliggør en ultrahurtig udskiftning af elektronikken, hvis det skulle blive nødvendigt. Elektronikken kan skiftes på få minutter og ingen data går tabt.

Den nye radar sikrer kunderne pålidelighed, sikkerhed og effektivitet i hele livscyklussen

Yderligere information:

Endress+Hauser A/S

Tlf. 70 13 11 32

www.dk.endress.com/FMR5x

Dataloggere

Hamster-E er en serie dataloggere til registrering af temperatur og relativ luftfugtighed. Data bliver gemt i den interne hukommelse og kan nemt overføres til pc via seriel eller USB, en optisk kabelinterface anvendes til overførsel af data, derved opnår man en interface, der er fuldstændig vandtæt.

Dataloggerne fås med eller uden display alt efter behov. Der fås et stort udvalg temperatursensorer med måleom-

råde fra -90°C til +260°C. Det betyder, at loggerne kan anvendes i mange forskellige applikationer, såsom -80°C fryser, varmeskabe, lagerrum, osv.

Til Hamster tilbydes en brugervenlig analysesoftware. Med nogle få klik på musen kan man lave en meningsfuld dokumentation af de klimatiske værdier i graf- eller tabelformat. Softwareprogrammet overholder FDA21 CFR part 11, GMP, GMP5, GLP og Annex11.

Yderligere information:

Elpro Nordic ApS

Tlf. 53 38 21 12

www.elpro.com



Peristaltisk pumpe med op til 4 kanaler

Mikrolab Aarhus A/S præsenterer en peristaltisk pumpe med mulighed for individuel kontrol af de enkelte kanaler, hvilket vil sige, at flow og pumperetning bestemmes for hver kanal. Her er muligheden for at undgå rodet med mange gamle pumper og erstatte dem med en enkelt, der giver mulighed for at løse komplekse applikationer.

Vor leverandør Ismatec har stor erfaring med fremstilling af peristaltiske pumper og lancerer pumpen Reglo ICC med 4 kanaler, der kan styres individuelt fra pumpestatur eller PC.

Specifikationer:

- Kontinuerlig pumpning eller dispensering
- Valgfri flowretning på hver kanal

- Uafhængigt flow på hver kanal
- Flowområde pr. kanal: 0,002 – 35 ml/min
- En, to, tre eller 4 kanaler
- Slangekassetter tillader hurtigt slangeskift
- Mulighed for kalibrering af hver enkelt kanal, hvilket udelukker usikkerheder med slangevariation.
- PC- eller pumpestatur-styring.
- Nem og hurtig PC-tilslutning med nyt USB interface.

Yderligere information:

Mikrolab Aarhus A/S

Tlf. 86 29 61 11

E-mail: ml@mikrolab.dk

www.mikrolab.dk



Avanceret online analyser

GlucoMaster og MetaMaster er multi-kanals online analyzere til fermentering og cellekultur. De kan anvendes fra lab-skala og har mange muligheder for interface med processtyring i GMP. Udstyret understøtter mange forskellige processer, idet den automatiske sampling og filtrering kan foregå med enten filtreringssonde direkte i bioreaktoren, med cross-flow filtrering i analyser eller med en dialyse-sonde. Op til 4 bioreaktorer kan overvåges med en analyser.

Selve analyseren fås til at måle en eller to substrater eller metabolitter efter eget valg, hvor en typisk udgave er glukose, som er substratet eller feed og laktat, som er affaldsstof. Andre muligheder er glutamin, fosfat, ammonium og laktose samt Optisk Densitet (OD).

Til styring af analyserne anvendes Lucullus PIMS software. Et meget kraftfuldt værktøj, der også kan foretage styring af f.eks. feed. Lucullus kan overtage

styringen af hele fermenteringssystemet, så der opnås en samlet meget brugervenlig løsning, til let styring af opgaver med en høj grad af kompleksitet.

Det er muligt at leje udstyret med forkøbsret, hvis der ønskes en evaluering før endeligt køb.

Yderligere information:
Svanholm.com
Nordic Pharma & Analyzer Center
E-mail: bent@svanholm.com
Mobil: 26 18 58 11
www.svanholm.com



Opdateret styring og design

Memmert har opdateret styringer og design af deres produktgrupper.

Det gælder både varmeskabe/sterilisatorer, inkubatorer med og uden køl, vakuumskebe med og uden køl samt klimaskabe til både langtidslagring og test. De nye typer med Peltier-køling, som er både støjsvage og har lavt energiforbrug, har ligeledes den nye styring. Standard er muligheden for udtag af log-funktioner i typen med Single display og indbygget logger samt USB-stik i Twindisplay-styringen. Her kan også uploades programmer.

Klimaskabe

Angelantoni har til deres nye serie af klimaskabe DY-serien udviklet et nyt servicekoncept. Det nye system er et fjerndiagnosesystem kaldet My Angel. Det er et trådløst system, som arbejder via GRPS (kræver et SIM-kort for dataoverførsel) eller eventuelt med en LAN-forbindelse. Systemet er konstant i forbindelse med en server som måler funktionaliteten hele døgnet og som muliggør kontakt til service for minimering af nedbrudstid. Via dette system kan software og PLC kontinuerligt opdatere-

res. Systemet er valgfrit og uden andre ekstraomkostninger end et SIM-kort til dataoverførsel. Det nye system kan fås til samtlige klimaskabe fra 250-2000 liter samt hele serien af walk-in kamre.

Yderligere information:
Bräuner & Nybro
Tlf. 57 60 06 11
E-mail: info@brauner-nybro.dk

Opkøb

Endress+Hauser har annonceret overtagelsen af den amerikanske virksomhed Kaiser Optical Systems. Aftalen er indgået med moderselskabet for Kaiser Optical Systems, Rockwell Collins, og transaktionen forventes at blive afsluttet i de kommende måneder.

Kaiser Optical Systems er specialiseret i spektrografisk instrumentering og holografisk teknologi. De primære produktgrupper omfatter Ramansensorer

og -instrumentering, avancerede holografiske komponenter til spektroskopi, telekommunikation til astronomi og ultrahurtige videnskaber samt displaysystemer til luftfartøjer.

Med overtagelsen udvider virksomheden sit fokus på avancerede analyser af væsker, gasser og fastestoffer. Teknologien spiller en vigtig rolle i de fremtidige markeder inden for energiforsyning og bioteknologi såvel som

laboratorieapplikationer - en betydelig og voksende industri. Teknologien hjælper kunderne med at forbedre deres processer og reducerer omkostningerne gennem avanceret spektroskopi med lav vedligeholdelse

Yderligere information:
Endress+Hauser A/S
Tlf. 70 13 11 32
www.dk.endress.com

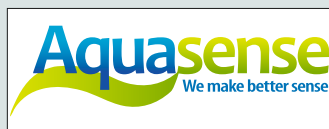
Analyse

A

Akkrediteret pipette-kalibrering

Biolab A/S
Sindalsvej 29
8240 Risskov
Tlf. 86 21 28 66 - Fax 86 21 23 01
sales@biolab.dk
www.biolab.dk

Analyse- og laboratorieudstyr



Aquasense
Stensgårdvej 2
5500 Middelfart
Tlf. 42 42 50 80
info@aquasense.dk
www.aquasense.dk

Automatiserede laboratorieløsninger

Biolab A/S
Sindalsvej 29
8240 Risskov
Tlf. 86 21 28 66 - Fax 86 21 23 01
sales@biolab.dk
www.biolab.dk

B

Brugt analyse- og laboratorieudstyr

HAW Consulting
Bregnerødvej 132 B
3460 Birkerød
Tlf. 45 82 77 10 - Fax 45 82 77 09
haw@hawconsulting.dk
www.hawconsulting.dk
Analyse- og laboratorieudstyr,
nyt og brugt

Lab-Science ApS
Vesterfælledvej 19
1750 København V
Tlf. 33 23 00 10
info@lab-science.com

E

Elektrokemiske systemer

Biolab A/S
Sindalsvej 29
8240 Risskov
Tlf. 86 21 28 66 - Fax 86 21 23 01
sales@biolab.dk
www.biolab.dk

Elektronmikroskoper

DFA A/S/NIKON
Produktionsvej 26
2600 Glostrup
Tlf. 72 48 84 31 - Fax 72 48 84 33
ak@dfa.dk
www.dfa.dk

F

Fermentering og cellekultur-udstyr



Svanholm.com
Nordisk Pharma og Analyzer Center
Tlf. 70 26 58 11 - Fax 69 80 31 33
mail@svanholm.com
www.svanholm.com
Nordens største sensor og analyser
udvalg til lab, pilot og proces

FTIR-udstyr



Bruker Optics Scandinavia AB
Vallgatan 5
SE-17067 Solna
Tlf. +46 8 655 25 30 -
Fax +46 8 655 25 99
www.bruker.com

G

Gasdetektorer



Dräger Safety Danmark A/S
Generatorvej 6 B
2730 Herlev
Tlf. 44 50 00 00 - Fax 44 50 00 01
draeger-safety.dk@draeger.com
www.draeger.dk



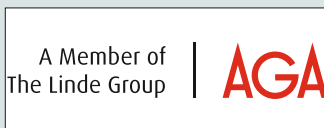
GasDetect
Stensgårdvej 2
5500 Middelfart
Tlf. 42 42 50 70
info@gas.dk
www.gas.dk

Gaskromatografer



Bruker Daltonics Scandinavia AB
Vallgatan 5
SE-17067 Solna
Tlf. +46 8 655 25 15
sd@bruker.se
www.bdal.de

Gasser



AGA A/S
Vermlandsgade 55
2300 København S
Tlf. 32 83 66 00 - Fax 32 83 66 01
www.aga.dk
Specialgasser

GC/MS/MS



Bruker Daltonics Scandinavia AB
Vallgatan 5
SE-17067 Solna
Tlf. +46 8 655 25 15
sd@bruker.se
www.bdal.de

H

HPLC Deuterium Lamper

Lab-Science ApS
Vesterfælledvej 19
1750 København V
Tlf. 33 23 00 10
info@lab-science.com

HPLC oprensningssystemer

Biolab A/S
Sindalsvej 29
8240 Risskov
Tlf. 86 21 28 66 - Fax 86 21 23 01
sales@biolab.dk
www.biolab.dk

I

ICP-MS



Bruker Daltonics Scandinavia AB
Vallgatan 5
SE-17067 Solna
Tlf. +46 8 655 25 15
sd@bruker.se
www.bdal.de

L

Laboratoriearmaturer

BROEN LAB DIVISION
Skovvej 30
5610 Assens
Tlf. 64 71 20 95 - Fax 64 71 24 76
lab@broen.com
www.broen.com

LC-MS oprensning

Biolab A/S
Sindalsvej 29
8240 Risskov
Tlf. 86 21 28 66 - Fax 86 21 23 01
sales@biolab.dk
www.biolab.dk

M

Massespektrometre, proces



Svanholm.com
Nordisk Pharma og Analyzer Center
Tlf. 70 26 58 11 - Fax 69 80 31 33
mail@svanholm.com
www.svanholm.com
Svanholm.com er distributør af
Thermo Scientific proces MS

Leverandørregister

Massespektrometre



Bruker Daltonics Scandinavia AB
Vallgatan 5
SE-17067 Solna
Tlf. +45 20 21 54 44 -
Fax +45 47 31 74 44
www.bruker.com



Svanholm.com
Nordisk Pharma
og Analyzer Center
Tlf. 70 26 58 11 - Fax 69 80 31 33
mail@svanholm.com
www.svanholm.com
Til styring af fermentering og
farmaceutisk pulvertørring

Mikroskoper

DFA A/S/NIKON
Produktionsvej 26
2600 Glostrup
Tlf. 72 48 84 31 - Fax 72 48 84 33
ak@dfa.dk
www.dfa.dk

N

NIR-analyse/-udstyr



Bruker Optics Scandinavia AB
Vallgatan 5
SE-17067 Solna
Tlf. +46 8 655 25 30 -
Fax +46 8 655 25 99
www.bruker.com



Svanholm.com
Nordisk Pharma
og Analyzer Center
Tlf. 70 26 58 11 - Fax 69 80 31 33
mail@svanholm.com
www.svanholm.com
Til QbD og PAT ved pulvertørring,
tablet-produktion og fermentering

NMR-analyseudstyr



Bruker BioSpin Scandinavia AB
Vallgatan 5
SE-17067 Solna
Tlf. +46 8 655 25 10 -
Fax +46 8 655 25 99
www.bruker.com

O

Opvaskemaskiner



KEN A/S
Bøgebjergvej 60, Brobyværk
5672 Broby
Tlf. 62 63 10 91
www.ken.dk



Miele A/S PROFESSIONAL
Erhvervsvej 2
2600 Glostrup
Tlf. 43 27 11 00 - Fax 43 27 15 09
professional@miele.dk
www.miele.dk

Produktion

E

Etikettering

LSS Etikettering A/S
Normansvej 8
8920 Randers NV
Tlf. 70 20 25 00 - Fax 70 20 10 44
info@lss-dk.com
www.lss-dk.com

F

Faremærkning

pekema BarCom as
Hørkær 24
2730 Herlev
Tlf. 44 92 62 00 - Fax 44 92 53 00
barcom@pekema.dk
www.barcom.dk
Lovpligtig "GHS-CLP" faremærkning
af produkter og prøver - med
BarSafe™ etiketsystemet

G

Gasser

A Member of
The Linde Group | **AGA**

AGA A/S
Vermlandsgade 55
2300 København S
Tlf. 32 83 66 00 - Fax 32 83 66 01
www.aga.dk

K

Kemikalier



WALBOM A/S
Amager Landevej 246
2770 Kastrup
Tlf. 32 46 11 60 - Fax 32 46 18 40
walbom@walbom.dk
www.walbom.dk
Leverandør af 3M Novec Kemi og
Specialprodukter

V

Vægte

CBH Vægte aps
Vonsildvej 207
6000 Kolding
Tlf. 75 56 73 10 - Fax 75 56 73 20
info@cbh-vaegte.dk
www.cbh-vaegte.dk

Å

Åndedrætsværn



Dräger Safety Danmark A/S
Generatorvej 6 B
2730 Herlev
Tlf. 44 50 00 00 - Fax 44 50 00 01
draeger-safety.dk@draeger.com
www.draeger.dk

Service & miljø

P

Patenter

Awapatent A/S
Rigensgade 11
1316 København K
Tlf. 43 99 55 11 - Fax 43 99 99 11
kbenhavn@awapatent.com
www.awapatent.com



Chas. Hude A/S
H.C. Andersens Boulevard 33
1780 København V
Tlf. 33 19 34 00 - Fax 33 19 35 00
chashude@chashude.com
www.chashude.dk

R

Rådgivning

Awapatent A/S
Rigensgade 11
1316 København K
Tlf. 43 99 55 11 - Fax 43 99 99 11
kbenhavn@awapatent.com
www.awapatent.com

*Er dit firma ikke allerede med i
Dansk Kemi's Leverandørregister,
så vær med fra næste nummer!*

Priser på optagelse:

Pr. produkt:	Kr.	232,-
Farvelogo:	Kr.	220,-
Ekstra linjer:	Kr.	60,-

**Alle priser er pr. stk. pr. udgave
ekskl. moms.**

*Vælg selv det eller de
produkter, du ønsker at stå under.
Vi opretter gerne et nyt produkt,
hvis ikke der er et egnet i forvejen.*

*Optagelsen løber for et
kalenderår ad gangen,
men faktureres halvårligt.*

Kontakt:

Heidi Thode,
Tlf. 43 24 26 62, direkte
E-mail: ht@techmedia.dk

Interessegruppen for Gasanalyse og Kemiingeniørgruppen i IDA

afholder temamødet

Kemi i indeklimaet

Onsdag den 4. december 2013 kl. 13.00-16.30

Auditoriet, NFA (Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø), Lersø Parkallé 105, DK-2100 København Ø

Alle er velkomne

I indeklimaet udsættes vi for et væld af kemiske forbindelser, men som regel i så lave koncentrationer at det ikke har nogen helbredsmæssig betydning. Alligevel kan der i indeklimaet forekomme nogle kemiske stoffer, som selv i lave koncentrationer kan påvirke helbredet uden at vi kan se eller lugte dem. Nogle af disse stoffer kan være årsag til enten akut slimhindeirritation, eller de kan have langtidsvirkninger som f.eks. kræft. På dette møde har vi valgt at fokusere på stoffer som kan være årsag til slimhindeirritation, radon som kan føre til kræft og PCB som anses for at være en af verdens ti farligste miljøgifte. Vi har inviteret en række fremtrædende forskere til at formidle den seneste viden og drøfte de opnåede resultater.

- 13.00 Introduktion
- 13.10 Reaktioner i indeklimaet mellem ozon og dampe fra forbruger produkter
- 13.35 Kan slimhindeirritation i øjne og luftveje forklares ved luftforureninger?
- 14.05 Radon i indeklimaet – hvor stort er problemet, og hvordan kan det løses?
- 14.30 Kaffepause
- 15.00 PCB i indeklimaet
- 15.25 Ventilationens betydning for PCB eksponering
- 15.50 PCB fra bygning til blod
- 16.15 Diskussion
- 16.30 Afslutning

Per Axel Clausen
Asger W. Nørgaard, NFA
Peder Wolkoff, NFA
Jesper Bruun, NIRAS

Lars Gunnarsen, SBI
Nadja Lyng, SBI
Harald Meyer, Rockwool
Per Axel Clausen

Der er ingen mødeafgift. Tilmelding foretages *senest onsdag den 27. november 2013* til

Per Axel Clausen
NFA (Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø)
Lersø Parkallé 105
2100 København Ø
Tlf. 39 16 52 73, e-mail: pac@nrcwe.dk

eller til
IDAs mødetilmelding på:
tlf. 38 18 48 18, eller på
www.ida.dk - Arr.nr. 308390

Mødekalender (11) 2013

- 14.11. 2013** Kemisk Forening, Dansk Selskab for Historisk Kemi. Generalforsamling, HCØ, København. Se dk 2013 (10).
- 28.11. 2013** Kemisk Forening. Generalforsamling, foredrag og spisning, HCØ, København. Se dk 2013 (10).
- 4.12. 2013** Interessegruppen for Gasanalyse og Kemiingeniørgruppen, IDA. Temamøde, NFA, København. Se dk 2013 (11)
- 21.01. 2014** Kemisk Forening, Dansk Selskab for Historisk Kemi. Foredrag. Ingeniørhuset, Kalvebod Brygge 31-33, 1780 Kbh. V. Se dk 2013 (10).

Kemiingeniørgruppen, Ingeniørforeningen i Danmark,
Kalvebod Brygge 31-33, 1780 København V
Tlf.: 33 18 48 48, Birgitte Magnér-Egebjerg. Fax.: 33 18 48 87



Nexera MP/SQ/TQ system

- Excellent injektions-reproducerbarhed
- Ultra hurtige injektioner
- Markedets laveste carryover
- Optimeret til Front End til LCMS/MS
- Let tilgængelighed til racks også mens instrumentet kører



Nexera Method Scouting

- Det ultimative metode-udviklingssystem
- Automatiseret oprettelse af sekvenser/batches
- Method Scouting software til opsætning af op til 96 kombinationer af mobilfaser og kolonner
- Reducerer metode udviklings-tiden med 90%

NEXERA X2

Maksimerer UHPLC's potentiale

Shimadzu realiserer det hele



Nexera HPLC/UHPLC switching system

- Giver mulighed for at skifte mellem HPLC og UHPLC med et og samme system
- Binær gradient og kvaternær gradient i samme system
- Stort udvalg af detektorer
- Kan opgraderes til Nexera Method Scouting system

High Sensitivity and High Resolution

- PDA detektor med mulighed for 85 mm. kapillar flowcelle
- Verdens laveste noise-level på $0,4 \times 10^{-5}$ Au
- Low dispersion flowcelle sikrer højeste resolution
- Udvidet dynamisk område med i-DReC software
- Komplet separation af co-eluerede toppene med i-PDeA software



Nexera Quarternary

- UHPLC performance og HPLC fleksibilitet forenet i et system
- Skalerbar UHPLC til metode-udvikling
- Kvaternær gradient
- Kan udvides til system med mulighed for blanding af 16 mobilfase-kombinationer
- Kan opgraderes til Nexera Method Scouting system

Se mere om
Nexera her



 SHIMADZU

Vallensbækvej 35
Telefon: [+45] 4326 9400
Telefax: [+45] 4326 9410

DK-2605 Brøndby
www.holm-halby.dk
info@holm-halby.dk

 **Holm & Halby**
TIL LABORATORIER I UDVIKLING

Afsender: TechMedia A/S, Naverland 35, DK-2600 Glostrup