

Dansk Kemi

Nummer 4 - Juni 2018 / 99. årgang

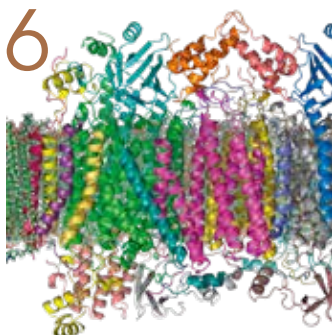
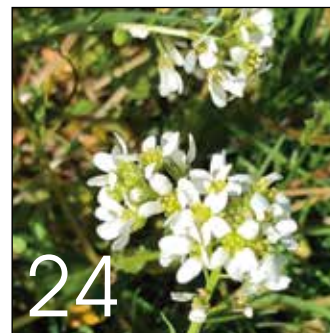
Kemisk Forening - Kemiingeniørgruppen

Spis din
QR-kode

Afslørende
kemi i iskerner

Små
løsninger på
store problemer

INDHOLD



1 Forside

Læs hvordan denne chip af mikrocontainere, fremstillet i SU-8 polymer, kan bruges til oral levering af medicin på side 14.
Foto: Jesper Scheel, DTU Nanotech.

6 Svovlbrinte stinker, men dræber uden lugt

På et biogasanlæg blev adskillige personer udsat for den giftige gas svovlbrinte. Flere personer faldt om. Kun få af de tilskadekomne bemærkede den meget markante stank af gassen. Det er ikke usædvanligt ved ulykker.

8 Spis din QR-kode!

Muligheder ved brug af printer- og smartphone-teknologi til fremstilling af fremtidens medicin. Den farmaceutiske forskning og industri har fået øjnene op for personlig medicin.

10 Langtidsvirkende lægemidler

Polymer-albumin-konjugater øger cirkulationstiden for små lægemidler, hvilket giver en optimeret effekt. En snedig linker gør, at lægemidlet sidder fast på konjugatet i blodcirkulationen, men frigives lynhurtigt inden i cellerne.

14 Små løsninger til store udfordringer

Læs på arbejdet med at kunne erstatte meget af den medicin, der i dag indtages via sprøjte, med små mikrobeholdere – såkaldte mikrocontainere til oral levering af medicin.

18 Afslørende kemi i Grønlands og Antarktis' iskerner

Kontinuerte metoder til måling af kemiske urenheder i iskerner fra Grønland og Antarktis benyttes til en detaljeret kortlægning af klimahistorien mange årtusinder tilbage i tiden.

22 Humane mælkeoligosakkarider, nu ikke kun til babyer!

Humane mælkeoligosakkariders positive effekter kan anvendes som ny strategi i forhold til at holde tarmmikrobiotaen i balance hos både børn og voksne.

24 Madlavning ved stuetemperatur

26 Vælg den rigtige vakuumteknologi

Tip til når den rigtige vakuumteknologi til kemiske og farmaceutiske processer skal vælges.

TechMedia

Naverland 35
2600 Glostrup
Telefon 43 24 26 28
info@techmedia.dk
www.techmedia.dk

Redaktion:

Katrine Meyn (ansvarshavende)
km@techmedia.dk
Lektor Søren Kiil
sk@kt.dtu.dk
Ph.d. Kristian B. Krogh
kbk@novozymes.com
Professor Henrik Skov
hsk@envs.au.dk
Maria Bech Poulsen
mabp@envs.au.dk

ISSN 0011-6335 (tryk)
ISSN 1902-360x (online)

Ledelse:

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

Redaktionskomité:

Professor Anne S. Meyer (formand)
Professor, dr. scient. Mikael Bols
Professor Morten J. Bjerrum
(Kemisk Forening)
Lektor, dr. phil. Carl Th. Pedersen
Lektor, ph.d. Peter Szabo
(Kemiingeniørgruppen)
Professor, forskningschef Lars Wiebe
Lektor, civilingeniør, ph.d.
Merete Norsker Bergsøe
Vibeke Richter Foersom
(Næstformand, Kemilærerforeningen)
Konsulent Nikolai Stubkjær Nilsen
Procesindustrien
Seniorforsker, ph.d.
Peter Have Rasmussen
Gruppenleder, EHS, FMC site Rønland
Inge Margrethe Jensen
Fagkonsulent Mette Malmqvist

Bladsekretær/

Leverandørregister:

Heidi Thode
Tlf. 43 24 26 62
ht@techmedia.dk

Annoncer:

Johnny Elmeskov
Tlf. 43 24 26 65
je@techmedia.dk

Annonceproduktion:

Marianne Dieckmann
Tlf. 43 24 26 82
md@techmedia.dk

Hjemmeside:

www.kemifokus.dk

Layout:

Trine Plass

Trykt på miljøvenligt
papir med vegetabiliske
miljøfarver.

Tryk:

PE Offset A/S

Abonnement:

Ændring/opsigelse sendes til:
abonnement@techmedia.dk
Bestil abonnement direkte på:
www.techmedia.dk

Oplag: 4.196
Online læsere: 1.075

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.

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 2018 her!
Hent QR Scanner,
hvor du normalt henter apps.

Nyt om ...

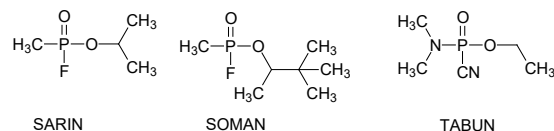
... Novichock



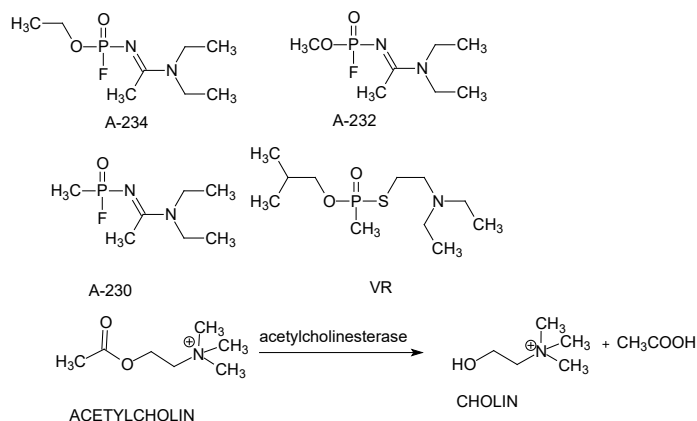
Foto: Pixabay.com.

En tidligere russisk agent og hans datter blev i marts forgivet i Salisbury i England med en nervegift kaldet Novichock. Såvel tyskerne som de allierede udviklede under 2. Verdenskrig nogle krigsgasser, som de viste sarin, soman og tabun, der er estere eller amider af phosphorsyre eller thiophosphorsyre. De er alle acetylcholinesterase-hæmmere. Nerverne kommunikerer med musklerne ved udskillelse af acetylcholin, som får musklerne

til at trække sig sammen, acetylcholinet nedbrydes hurtigt af et enzym, acetylcholinesterase til cholin og eddikesyre, hvorved påvirkningen af musklen ophører. De aktuelle nervegasser blokerer esterasens virkning, hvorved der opstår kramper. Russiske kemikere udviklede under Den Kolde Krig en række analoge og kraftigere virkende forbindelser som de fire viste,



NOVICHOCK



som er kendte under navnet Novichock, der på russisk betyder nyttilkomne. Det er forbindelser af denne type, man mener, er anvendt ved attentatet i Salisbury.

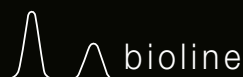
Carl Th.

Nerve agent attack used Novichock poison, *Chemical & Engineering News*, March 19, 2018, side 3.



Din arbejdssikkerhed

Køle- og fryseskabe til miljøer
hvor eksplosive gasser kan forekomme



Gram Commercial A/S | Aage Grams Vej 1 | DK-6500 Vojens | Tlf. 7320 1300 | info@gram-bioline.com | www.gram-bioline.com



Biostorage you can depend on



SDGerne, Verdensmålene!

” Der er god grund til at lære FN’s Verdensmål at kende, da stadig flere aktiviteter, politiske tiltag og ”dagsordener” relaterer sig til disse mål, både her i landet og internationalt. Mange af de i alt 169 delmål har relevans for kemikere



SDG er en forkortelse for Sustainable Development Goals. På dansk kaldes de Verdensmålene for Bæredygtig Udvikling, og i daglig tale Verdensmålene, eller Bæredygtighedsmålene eller SDGerne. Verdensmålene indbefatter i alt 17 målsætninger for løsning af globale problemer, som FN har vedtaget (helst) skal løses inden 2030. Der er god grund til at lære disse Verdensmål godt at kende, da stadig flere aktiviteter, politiske tiltag og ”dagsordener” relaterer sig til disse mål, både her i landet og internationalt. Mange af målene, herunder også rigtig mange af de i alt 169 delmål som er listet, har relevans for kemikere og alle de tilgrænsende områder inden for uddannelse, forskning og industri. Det er let at se perspektiverne i de fleste af SDGerne inden for forskning og uddannelse. Verdensmål 4 vedrører alene uddannelse. Derudover udtrykker delmål 7.A inden for bæredygtig energi, f.eks. at adgang til forskning og investeringer inden for ren energi skal styrkes, og investeringer i ren energiteknologi skal fremmes inden 2030. Delmål 13.3, vedrørende klima, byder, at vi skal øge vor viden og rette opmærksomheden mod mulighederne for at bremse den globale opvarmning og tilpasse os klimaforandringerne.

Industriel innovation indgår i mål 9. Mål 12 og mål 17 er aktionsrettede, og handler om henholdsvis ansvarligt forbrug og produktion og partnerskab for handling. Disse mål og flere af de andre overordnede mål og delmål giver muligheder og nye retninger af både akademisk og kommerciel relevans på det kemiske område. Et par nedslag eksemplificerer nogle helt konkrete tendenser, som relaterer sig til Dansk Kemis interessesfære og retter sig i øvrigt mod flere af målene på én gang: Udledning af kviksølv og opstart af nye kviksølvmønstre bremses, og der skal findes alternativer til produkter indeholdende kviksølv: verdensmål 3, 12, 14, og 17. Øget vaccinering verden over, med relation til mål 3 og 17: Markant flere børn er vaccineret de senere år (12-13 millioner børn i verden vaccineres aldrig). Madtrend, med relation til mål 2, 11, 12, og 13: Flexitarer og Kødfrie produkter. Flexitarer, der spiser vegetarisk engang imellem, var største madtrend herhjemme i 2017, og antallet og kvaliteten af kødfrie produkter, f.eks. plantefars, er steget.

Her i Dansk Kemi modtager vi gerne artikler, som inkluderer kemiske perspektiver på de 17 Verdensmål.

Professor Anne Meyer,
formand for redaktionskomiteen på Dansk Kemi

COPENHAGEN

12. - 13. september

LabDays 2018

Fagmesse for laboratorieteknik

- 
- A woman with brown hair tied back, wearing clear safety goggles and a white lab coat, is looking down at something out of frame. In the background, another person is visible, also wearing safety goggles. The scene is set in a laboratory with various glassware and equipment.
- LSB Temadag & Årsmøde
 - Laboratorieudstyr
 - Diagnostik
 - Bioteknologi
 - Forskning
 - Kvalitetskontrol
 - DSMS Temadag

Svovlbrinte stinker, men dræber uden lugt

På et biogasanlæg blev adskillige personer udsat for den giftige gas svovlbrinte. Flere personer faldt om. Kun få af de tilskadekomne bemærkede den meget markante stank af gassen. Det er ikke usædvanligt ved ulykker.

Af Frank Hues Hedlund

Svovlbrinte (kloakgas) er en giftig gas, som ofte forekommer i kloaker, gylle- og septiktanke, lastrum med skidtfisk og andre steder med iltfattige forhold. Den dannes typisk ved nedbrydning af svovlholdige proteiner, eller ved at sulfatreducerende bakterier omsætter uorganisk sulfit eller sulfat. Den kan også forekomme i råolie og naturgas, samt naturligvis i biogas.

Svovlbrinte stinker af rådne æg og lugttærsklen er ekstremt lav, helt ned til få ppb. Den kan også dannes i munden. Op til 100 ppb er målt i dårlig ånde. I tarmluft fra personer på normal diæt er der målt 18 ppm [1].

I teorien giver den meget lave lugttærskel gassen gode advarende egenskaber. Men uheldigvis lammer høje koncentrationer af gassen (>100 ppm) lugtesansen.

Min gamle underviser i kemi, den altid muntre Jørgen Potts, underholdt de studerende med, at det var bedst at pulse på en god cigar ved arbejde med svovlbrinte. Hvis cigaren lige pludselig ikke længere smagte, så var det på tide at komme væk, mente han. Jeg har ikke hørt andre anbefale fremgangsmåden, og den er næppe fuldt autoriseret.

Svovlbrinte er letantændelig og brænder med en karakteristisk blå flamme. Høje koncentrationer kan derfor udgøre en eksplosionsfare. Umiddelbart dødelige koncentrationer er dog langt, langt lavere end den nedre antændelsesgrænse.

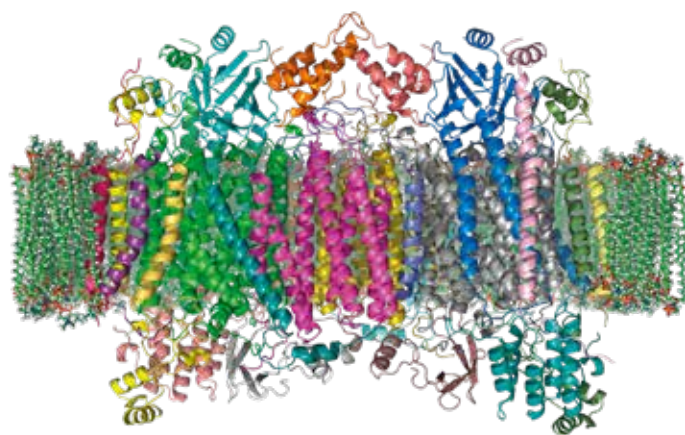
Lugt advarer sjældent ved ulykker

På et anlæg skete der et pumpehavari, hvilket medførte brud på pumpehuset. Store mængder af en sulfidholdig opløsning løb i kloakken, hvor den reagerede med en svagt sur væske og frigav svovlbrinte. Tolv personer blev alvorligt forgiftede, og to døde. Af de ti overlevende havde kun to registreret lugten af rådne æg [2].

På et mexicansk naturgasbehandlingsanlæg blev H_2S fjernet fra naturgassen ved absorption i en opløsning af monoetanolamin (MEA). Ved efterfølgende opvarmning afgiver MEA opløsningen H_2S -gas i meget høj renhed. Den sendes typisk til et Claus-anlæg, hvor en tredjedel brændes til SO_2 , som derefter reagerer med H_2S over en katalysator til rent svovl.

På det mexicanske anlæg blev gassen imidlertid sendt til flare, da Claus-anlægget endnu ikke var færdigbygget. Et upset slukkede flaren, som derefter udledte store mængder ren H_2S . 22 personer omkom. Ud af 47 alvorligt forgiftede personer, havde kun én registreret lugten af rådne æg [3].

Efter Sovjetunionens sammenbrud har Kina overtaget rollen som storleverandør af spektakulære ulykker. Et blowout af svovlbrinteholdig naturgas (såkaldt surgas) fra en brønd i



H_2S kan inhibere det transmembrane enzymkompleks Cytochrome C Oxidase, som her ses indlejret i indermembranen af et mitokondrie, matrix er nederst. Mitokondrier findes i cellevæsken og producerer ATP ved forbrug af ilt. De er små bakteriellignende strukturer omsluttet af en ydre membran. Bag en indermembran har mitokondriet eget DNA og egen matrix. I cellevæsken oxideres glukose til pyruvat, som diffunderer gennem porer i mitokondriets ydermembran og aktivt transporteres gennem indermembranen til matrix, hvor det omsættes i citronsyrecyklussen. En række enzymkomplekser indlejret i indermembranen udgør elektrontransportkæden. Det sidste trin i kæden er Cytochrome C Oxidase, der indeholder hæmgrupper og donerer elektroner til ilt. En række giftstoffer, cyanid, sulfid, azid, kan inhibere dette jernholdige enzymkompleks, hvorefter cellen ikke kan danne ATP ved aerob respiration. Kilde: Wikimedia Commons (Richard Wheeler).

Chuandongbei gasfeltet i Sichuan i 2003 dræbte mindst 200 mennesker.

Det er vistnok den værste H_2S -ulykke til dato.

Folk, som vil hjælpe, kommer selv til skade

I slutningen af 00'erne, var der mange selvmord i Japan som følge af H_2S -forgiftning. Via internettet blev der delt anvisninger på, hvorledes populære badesalte kunne blandes med almindelige husholdningsrengøringsmidler. Dette medførte en voldsom stigning i antal selvmord ved denne metode. Ofrene var sjældent til at redde, og der er flere tilfælde, hvor familiedlemmer og redningsmandskab også blev alvorligt forgiftede og i visse tilfælde endda omkom [4].

To fiskere omkom i lastrummet på deres kutter i august 2014 på Strandby Havn i Nordjylland, da de skulle læsse skidtfisk af. En pumpemand, der sprang ned i lasten for at hjælpe, blev svært hjerneskadet. En Falck-redder, som kiggede

ned i lasten, og blev udsat for dampe, fik kort efter en blodprop i hjernen [5].

Der har også været alvorlige forgiftninger ved gylletanke.

Symptomer

Hydrogensulfid er moderat opløseligt i vand. Forgiftningssymptomer omfatter slimhindeirritation, øjenirritation, hoste og besværet vejrtrækning. Systemiske effekter som kvalme, opkast og svimmelhed ses også. Døden indtræder ofte, fordi åndedrættet lammes [1].

Den engelske Wikipedia-artikel giver en udmærket oversigt over virkningen ved typiske koncentrationer:

- få ppb – lugttærskel
- 20 ppm – øjenirritation
- 100-150 ppm – lammelse af lugtesansen
- 500-1000 ppm – lammelse af åndedræt
- >1000 ppm – kollaps (knockdown) efter en eller to indåndinger

Toksikologi

Hydrogensulfid (eller ved fysiologisk pH, hydrogenbisulfid HS^-) produceres blandt andet i leveren, nyrer og hjertet ved metabolisering af cystein [1] og er endvidere et signalmolekyle på cellulært niveau [6]. Der eksisterer derfor naturlige enzymesystemer til at regulere koncentrationen. Giftvirkningen forstås at opstå ved overbelastning af disse systemer.

På cellulært niveau sammenlignes giftvirkningen ofte med cyanids, som inhiberer Cytochrome C Oxidase enzymkomplekset. Det er det sidste trin i mitokondriernes elektrontransport-

kæde, der donerer elektroner til ilt og reducerer det til vand. Blokering af dette trin forhindrer aerob respiration og medfører celledød, som hvis der havde været iltmangel.

Epilog

Indlægget er skrevet som frivilligt arbejde. Jeg udtaler mig som privatperson, ikke på vegne af mine arbejdsgivere eller andre.

Frank Hedlund (ph.d.) er risikoekspert i Cowi og ekstern lektor på DTU i risk management.

E-mail:

Frank Hues Hedlund: fhhe@cowi.com

Referencer

1. S. Chou et al., Toxicological profile for hydrogen sulfide and carbonyl sulfide, U.S. Department of Health and Human Services, 2016.
2. M. Kleinfeld, C. Giel, A. Rosso, Acute Hydrogen Sulfide Intoxication; An Unusual Source of Exposure, Ind. Med. Surg. 33 (1964) 656-660.
3. L.C. McCabe, G.D. Clayton, Air pollution by hydrogen sulfide in Poza-Rica, Mexico - An evaluation of the incident of Nov 24, 1950, Ama Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 6 (1952) 199-213.
4. D. Morii, Y. Miyagatani, N. Nakamae, M. Murao, K. Taniyama, Japanese experience of hydrogen sulfide: the suicide craze in 2008, J. Occup. Med. Toxicol. 5 (2010). doi:10.1186/1745-6673-5-28.
5. A.H. Eriksen, M. Halskov, A. Westh. Døden i lasten. Fagbladet 3F. 11 (2015) 20-25. <http://www.dodulykker.dk/nyheder/2015-11-13-doden-i-lasten.html>.
6. J. Jiang et al., Hydrogen Sulfide-Mechanisms of Toxicity and Development of an Antidote, Sci. Rep. 6 (2016). doi:10.1038/srep20831.

Velkommen til fremtiden

13.-15. november 2018



Hele fødevarerindustrien mødes på FoodTech, og du er inviteret.

Kom og vær sammen med tusindvis af kolleger når flere end 300 danske og internationale udstillere giver dig et blik ind i fremtidens fødevarerindustri. Oplev blandt andet International Food Contest, hvor 1.500 fødevarer bliver bedømt og udstillet. Vær med til at sætte fokus på bæredygtighed på IFC World Congress eller deltag i duellen mellem topstuderende og eksperter på FoodTech Challenge & InnovateFood.dk.

Book stand og læs mere på foodtech.dk

FOODTECH
PROCESSING & PACKAGING | 13 - 15 NOVEMBER 2018

Spis din QR-kode!

Muligheder ved brug af printer- og smartphone-teknologi til fremstilling af fremtidens medicin.

Af Magnus Edinger, Natalja Genina og Jukka Rantanen, Institut for Farmaci, Københavns Universitet

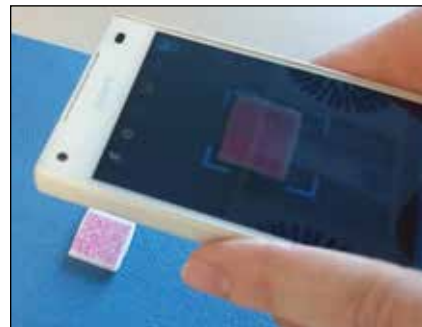
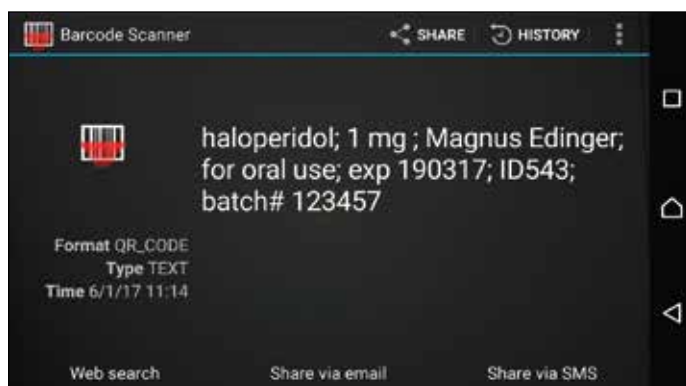
Den farmaceutiske forskning og industri har fået øjnene op for personlig medicin, hvilket betyder, at medicinen er sammen-sat og optimeret til den enkelte patient ud fra bl.a. alder, køn, livsstil og genetiske profil. Frem til nu har den farmaceutiske industri primært arbejdet efter one-size-fits-all modellen. Her benyttes, at et givent lægemiddelstof fremstilles i én eller få fastsatte doser, som så ordineres til patienter af lægerne. Denne måde at ordinere medicin på er ikke altid optimal, da der ikke tages hensyn til, hvilken dosis der er mest optimal for den enkelte patient. En forkert dosis af et lægemiddelstof kan medføre uønskede bivirkninger og i nogle tilfælde bevirke, at patienten undlader at tage sin medicin. Uønskede bivirkninger og dårlig behandling af sygdomme vil give øgede omkostninger for sundhedsvæsenet. Derfor er der behov for nye perspektiver og metoder til, hvordan medicin optimeret til den enkelte patient kan fremstilles.

Udover at medicinen optimalt set bør tilpasses den enkelte patient, er det også vigtigt at sikre, at medicinen udleveres til den rette person. Udlevering af medicin sker i dag ved, at præparatets stregkode på emballagen scannes. I stregkoden findes der information om, hvilket lægemiddelstof præparatet indeholder og i hvilken dosis. Derudover har selve medicinen forskellige karakteristika, eksempelvis har tabletter en specifik form, der kan være delekærv og evt. et mønster i selve tabletten. Dette sikrer, at lægemiddelstof og dosis kan genkendes, selv uden den originale emballage. Men på trods af at lægemidlet kan genkendes ved disse karakteristika, kan det være svært at huske dem, især hvis en patient tager flere forskellige slags lægemidler og i forskellige doser. Dette problem kan løses ved eksempelvis at fremstille en QR-kode (Quick Response-kode), der bl.a. indeholder information om patienten, lægemiddelstof-fet og dosis – og endda gøre QR-koden til et lægemiddel. Dette vil simplificere og sikre brugen og udleveringen af personlig medicin [1].

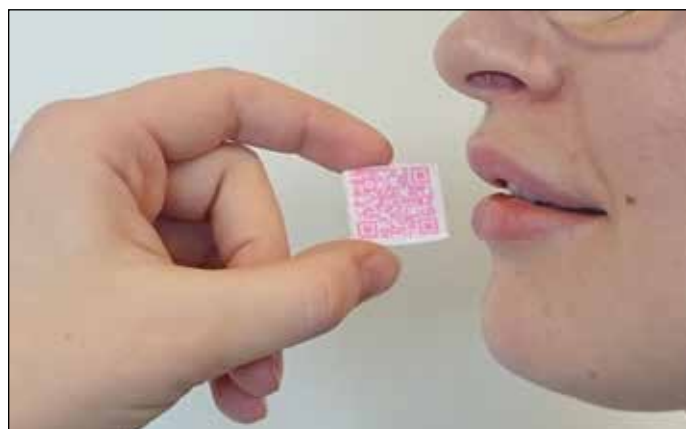
Printer- og smartphone-teknologi anvendt i lægemiddelfremstilling

Der forskes allerede intensivt i at bruge 3D-printere til at fremstille lægemidler, hvilket i 2015 kulminerede med det første 3D-printede lægemiddel (Spritam fra Aprelia Pharmaceuticals [2]). Hvis fokus i stedet rettes mod 2D-print, er der ligeledes mange muligheder. Ved at bruge en normal blækprinter, hvor blækket er udskiftet med en farvet opløsning af lægemiddelstof, er det muligt at printe en specifik dosis af et lægemiddel på et præ-fremstillet substrat (f.eks. en tablet eller en spiselig film såsom rispapir). Brugen af en blækprinter gør, at dosis kan printes i et mønster, ideelt set i en form der kan indeholde information, såsom en QR-kode.

QR-koden gør det muligt at indkode specifik information i selve lægemidlet, såsom patientens navn, lægemiddelstoffet, do-



Processen, hvor et printet lægemiddel scannes, afkodes og administreres. Her indeholder lægemidlet en dosis på 1 mg haloperidol, et middel til behandling af psykoser og skizofreni, og det administreres til hovedforfatteren af denne artikel. Ligeledes indeholder QR-koden desuden info om, hvordan lægemidlet administreres, udløbsdatoen, fremstiller-ID og batchnummer. Den viste QR-kode tog seks minutter at printe og er printet på en porøs film fremstillet af en vandopløselig polymer.



sis, hvornår det skal tages, udløbsdato, etc., og al denne information kan så afkodes med en simpel QR-kode scanner, som er tilgængelig på de fleste smartphones. At fremstille et lægemiddel som en QR-kode gør det muligt at sammenkoble alle informationer i fremstillingsprocessen med det færdige lægemiddel, samtidig med at den givne dosis er forbundet med den patient, der er navngivet i QR-koden. For at optimere behandlingen vil det ydermere være en idé at udvikle en app til smartphones, der indeholder QR-kode scanner og en kalender, der påmindrer patienten om at tage lægemidlet på de rigtige tidspunkter. Appen ville ligeledes kunne bruge information fra andre apps omkring motion, diæt og søvn mønster, og kan dermed være med til at sikre en bedre og mere optimal behandling [3].

Konventionel medicin fremstillet som tabletter indeholder som oftest kun ét specifikt lægemiddelstof til behandling af en given sygdom. Hvis en patient har flere behandlingskrævende sygdomme (co-morbiditeter), hvilket er tilfældet for en stor andel af ældre patienter, skal patienten indtage flere forskellige tabletter, ofte på forskellige tidspunkter af døgnet. Dette kan være forvirrende og kan føre til, at medicinen ikke tages som foreskrevet. Når medicin printes som QR-koder, kan flere forskellige lægemiddelstoffer printes oven på hinanden. Dette mindsker antallet af forskellige præparater, patienten skal tage, således at behandlingen lettes og optimeres. En anden fordel ved QR-kodet medicin er, at det kan være med til at sikre mod forfalsket medicin, som er et stort problem på verdensplan. Ved at medicinen kodes specifikt til patienten, kan det sikres, at der ikke udleveres falsk medicin til denne.

Der er naturligvis også visse ulemper ved at printe medicin. Ikke alle lægemidler kan opløses og formuleres som en printbar blæk, ligesom medicin med høje doser ville kræve, at det anvendte substrat skulle kunne absorbere store mængder, samtidig med at det ville tage uforholdsmæssigt lang tid at printe. Her har den klassiske medicin i form af tabletter stadig deres berettigelse. Der forskes dog stadig i, hvordan man kan sikre bedre behandling med disse. Et amerikansk firma har for nyligt lanceret en printer, der kan printe på færdigfremstillede tabletter med en kapacitet på 100.000 i timen [4]. Princippet er mest tiltænkt for at sikre klar identifikation af tabletterne, men i teorien kan teknologien modificeres, så der kan printes QR-koder, der linker tabletterne til enkelte patienter. Dette viser med al tydelighed, at printerteknologier er kommet for at blive i den farmaceutiske industri.

Fremtidsperspektiv

Er lægemiddelholdige QR-koder fremtidens medicin? Måske, måske ikke, men brugen af innovative fremstillingsmetoder og smartphone-teknologi er et skridt på vejen til at sikre, at medicin fremstilles og optimeres til hver enkelt patient, således at den gives i de rette doser på de rette tidspunkter. Dette kan ideelt føre til bedre behandling af alle slags sygdomme og deraf bedre livskvalitet for patienter, samt reducerede sundhedsudgifter for samfundet.

E-mail:

Magnus Edinger: magnus.edinger@sund.ku.dk

Referencer

1. Edinger, M., Bar-Shalom, D., Sandler, N., Rantanen, J., Genina, N. (2018). QR encoded smart oral dosage forms by inkjet printing. *International Journal of Pharmaceutics* 536 (1), pp. 138-145.
2. United States Food and Drug Administration, Highlights of Prescribing Information - Spritam (2015). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207958s0001bl.pdf.
3. Milani, R.V., Franklin, N.C. (2017). The Role of Technology in Healthy Living Medicine. *Progress in Cardiovascular Diseases* 59 (5), pp. 487-491.
4. Freund-Vector Corporation. Tabrex Rev – Print, Inspect Protect. Information flyer on Tabrex Tablet Printer.

Stillesiddende arbejde?

SID DIG I FORM

PRØV GRATIS
RING PÅ TELEFON
4494 5244



På en aktiv trænende kontorstol

Takket være deres unikke boldlignende bevægelser følger vores aktive stole dig og din krop mens du arbejder. Kroppens intuitive bevægelses behov får dig til at skifte arbejdsstilling uden du tænker over det. Det eliminerer stillesiddende arbejde, holder blodomløbet i gang og træner ryg, lænd & mavemusler. God medicin mod ryg & lændesmerter.

Få en af vores aktive stole gratis på prøve i 14 dage. Så kan du selv mærke effekten på din egen krop. Se mere på swopper.dk

swopper®
SID DIG I FORM



muvman

Aktiv sidde & stå stol til fx produktion & laboratorie



swopper

Aktiv ergonomisk kontor & arbejdsstol



3Dee

Aktiv ergonomisk kontorstol m. ryglæn

Langtidsvirkende lægemidler via polymer-albumin-konjugation

Polymer-albumin konjugater øger cirkulationstiden for små lægemidler, hvilket giver en optimeret effekt. En snedig linker gør, at lægemidlet sidder fast på konjugatet i blodcirkulationen, men frigives lynhurtigt inden i cellerne. Konjugaterne syntetiseres gennem lettilgængelig kemi, hvilket gør platformen bredt anvendelig.

Af Camilla Kaas Frich, Anna H.F. Andersen og Alexander N. Zelikin, Institut for Kemi, Aarhus Universitet

Et typisk lægemiddel har en lav molekylvægt, hvorfor det let kan metaboliseres og hurtigt udskilles fra kroppen. Derfor skal mange lægemidler indtages dagligt, eller flere gange dagligt, hvilket både er dyrt og til gene for patienterne. En måde at omgå dette er ved at sætte lægemidlet fast på et større transportmolekyle, f.eks. en polymer. Polymeren virker både ved at forlænge cirkulationstiden i kroppen, mindske den metaboliske nedbrydning af lægemidlet før det når sit mål, gøre lægemidlet mere vandopløseligt og ved at muliggøre levering af mange lægemiddelpåsat den samme polymer [1]. Et historisk problem ved polymerstrategien har dog været, at de store unedbrydelige polymerer kan ophobes i kroppen, hvilket kan forårsage en giftig tilstand. Ved at anvende kortere polymerer undgås denne ophobning, samtidig med at mange af fordelene ved polymeren, såsom mange kopier af lægemidlet, optimeret vandopløselighed, nedsat metabolisme og muligheder for kemisk modifikation bibeholdes. Den korte polymer vil dog have en kortere levetid i kroppen, hvilket ligesom for det lille lægemiddel, ønskes forbedret. Dette problem løses ved at sætte polymeren fast på et naturligt forekommende protein, albumin. Albumin er det mest forekommende protein i blodplasma og har desuden den egenskab, at et sæt unikke receptorer (FcRn) forlænger dets levetid i kroppen, ved at albumin genanvendes fremfor nedbrydes [2].

Lægemidler påsat albumin-polymerkonjugater opnår således en længere cirkulationstid i kroppen, og det betyder, at man kan nøjes med at administrere lægemidlet sjældnere. Det er både billigere, mere behageligt for patienten og kan være med til at nedbringe bivirkninger ved behandlingen.

Hurtigere og mere effektiv frigivelse af lægemidlet

Et lille lægemiddel påsat et stort polymer-albumin-konjugat skal frigives for at kunne udøve sin effekt. Kovalente bindinger er som udgangspunkt meget stabile. Traditionelt har lægemidler været påsat via esterbindinger, der langsomt kan hydrolyseres, særligt i surt miljø, hvorved lægemidlet frigives. En metode til en hurtigere og mere effektiv frigivelse af lægemidler er blevet udviklet af vores forskningsgruppe [3,4]. Metoden muliggør et konjugat, hvor lægemidlet sidder stabilt fast på polymeren, når denne er i blodet, men så snart konjugatet optages i celler, frigives det aktive lægemiddel. Denne metode er baseret på en linker indeholdende en disulfidbinding. Disulfidbindingen er stabil i det oxidative miljø i blodkredsløbet, men ustabil i det reductive intracellulære miljø.

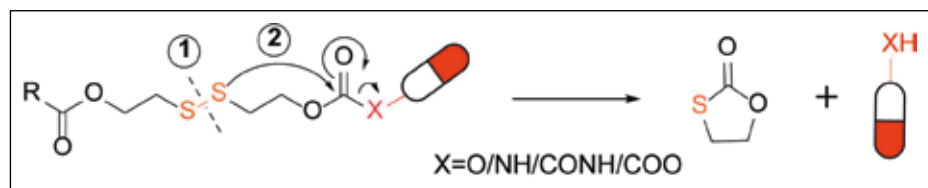
Nedbrydning af disulfidbindingen starter en kaskadereaktion, som nedbryder linkeren og afgiver det frie uforandrede lægemiddel, figur 1. Denne strategi kan anvendes for mange lægemidler, da kemien er fleksibel og understøtter lægemidler indeholdende alkohol-, carboxylsyre-, amid- og amingrupper.

Trinvis konjugatsyntese

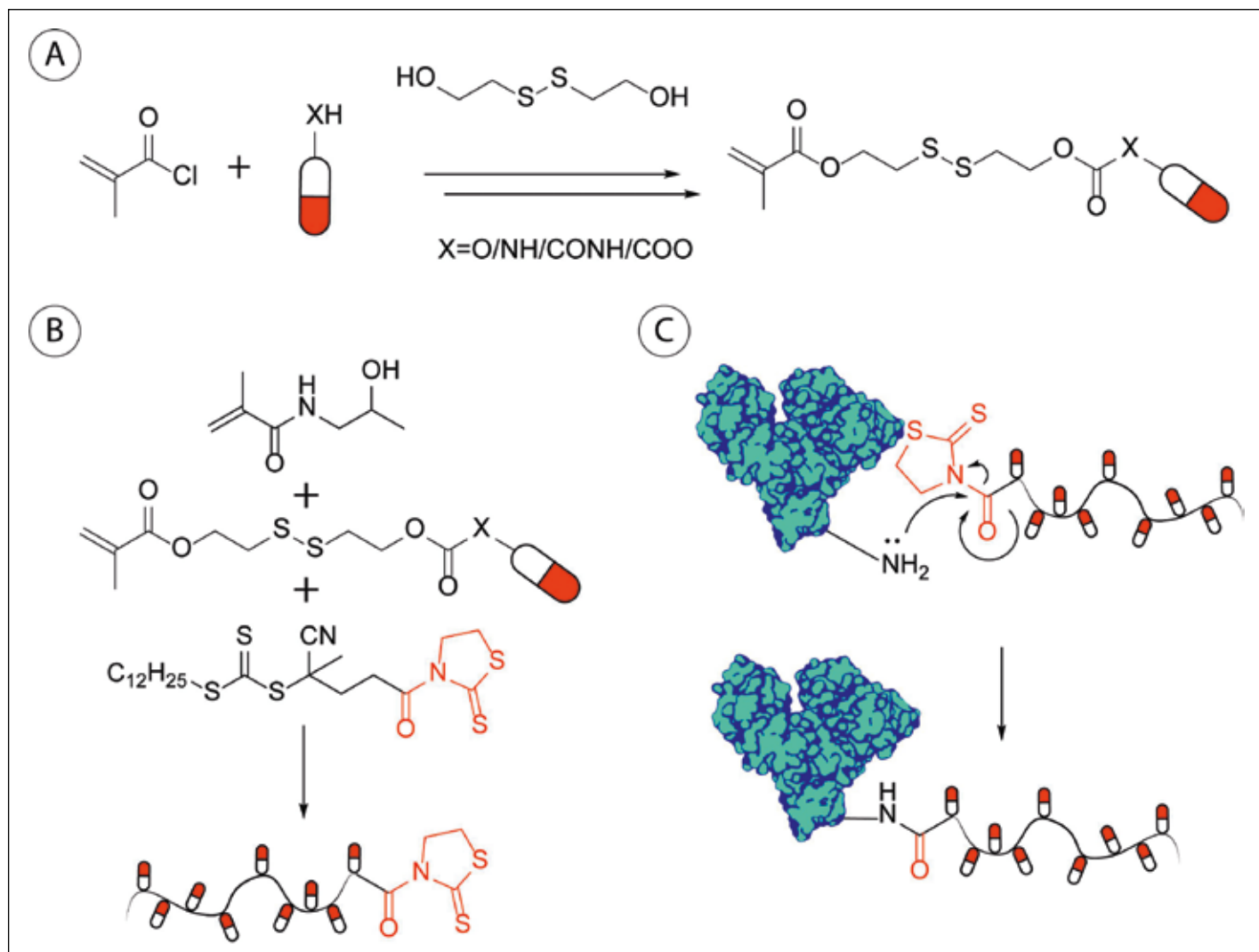
Lægemiddel-albumin-polymerkonjugaterne syntetiseres trinvist. Først syntetiseres i to-tre trin en metakrylatbaseret monomer indeholdende disulfidtriggeren og med lægemidlet for enden, figur 2A. Denne monomer anvendes i en "reversible addition-fragmentation chain transfer" (RAFT) polymerisering. Til polymeriseringen anvendes et særligt "RAFT-agent", som er det stof, hvorfra polymeren vokser, figur 2B. Det specielle RAFT-agent gør det efterfølgende muligt at binde enden af polymeren kovalent til albumin, hvorved lægemiddel-albumin-polymerkonjugatet dannes, figur 2C [5].

Forsøg *in vitro* og *in vivo* underbygger hypotesen

Konjugationen til albumin sker uden kontrol over det eksakte konjugationssite.



Figur 1. Lægemiddelfrigivelsen starter ved, at disulfidbindingen kløves af glutathion i det reductive intracellulære miljø (1), herefter sker en ringslutningsreaktion, hvor lægemidlet fungerer som den udtrædende gruppe. Resultatet bliver, at lægemidlet frigives i sin originale form uden rester fra linkeren.



Figur 2. A) Lægemidlet anvendes i en simpel tretrinssyntese sammen med billige startstoffer, i syntesen af monomeren indeholdende en disulfidbinding. B) Lægemiddelmonomeren kopolymeriseres via en RAFT-polymerisering, hvilket bevirker, at polymeren har en aktiveret endegruppe og indeholder mange kopier af lægemidlet per molekyle. C) Den aktiverede endegruppe reagerer med albumin og det endelige konjugat formes.

En åbenlys faldgrube kunne derfor være, at albumin, pga. konjugationen, mister evnen til at binde til albuminreceptoren (hFcRn). Receptoren er ansvarlig for, at

albumin bliver genanvendt, hvilket danner grund for den lange vævs- og blod-residenstid. Et forsøg blev derfor udført, hvor disse receptorer er immobiliseret på

en chip. Når receptorerne binder albumin, ændrer chippen egenskaber, hvilket kan detekteres, og receptorens affinitet for konjugatet kan bestemmes. Det ob-

NYHED
Laboratorieglass-
udstyr fra GLASSCO

SPAR 15%
Brug koden:
GLASSCO15

Tilbuddet er gældende frem til 31.07.2018

DRIFTON
THE SCIENCE OF DISPENSING

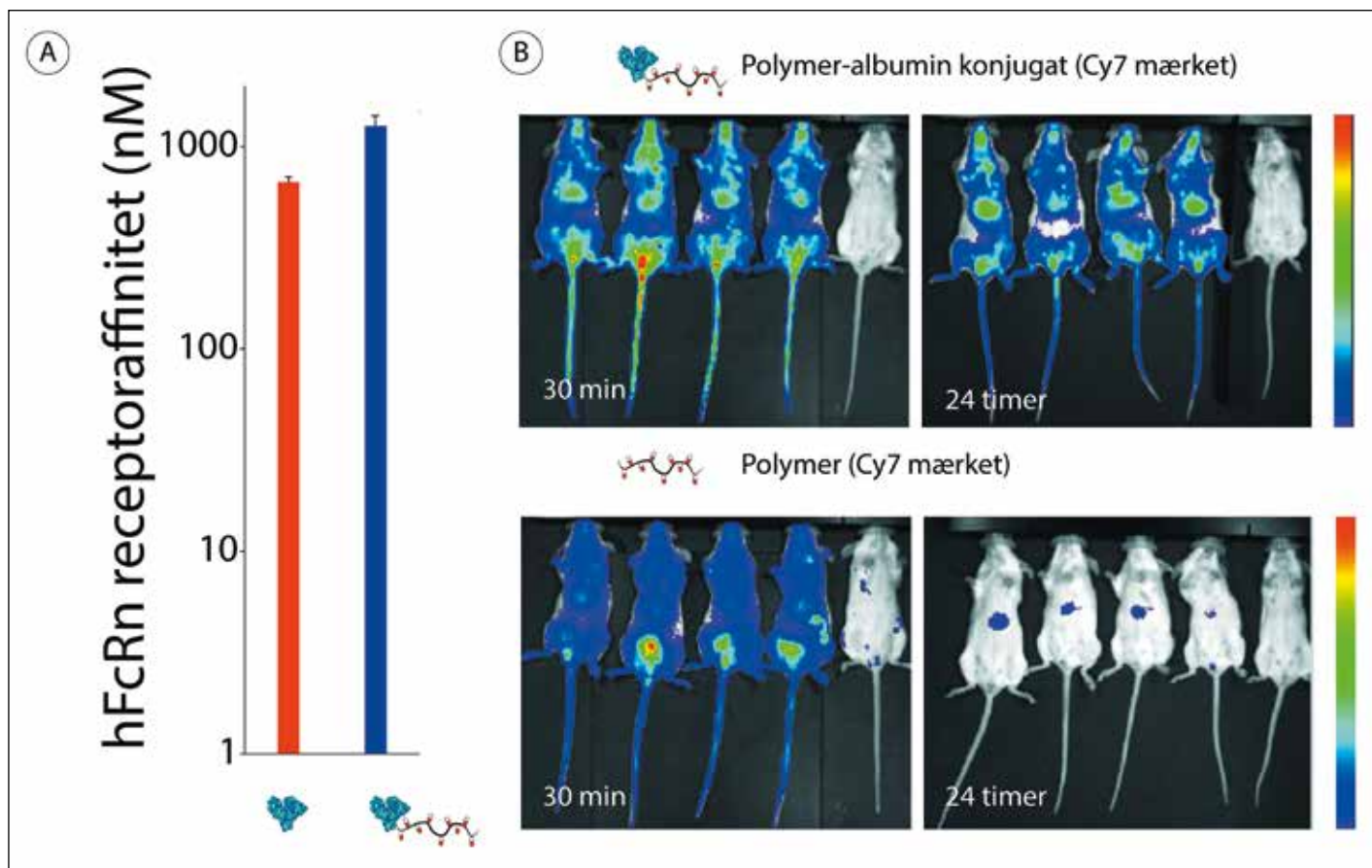
HAR DU BRUG FOR PRÆCIS DOSERING?

DRIFTON TILBYDER ET STORT UDVALG AF PUMPER OG LABORATORIEUDSTYR TIL ATTRAKTIVE PRISER

KONTAKT OS, HVIS DU HAR SPØRGSMÅL ELLER BRUG FOR VEJLEDNING TIL DEN RETTE LØSNING

info@drifton.dk
Telefon 3679 0000

Se udvalget på webshoppen www.drifton.dk



Figur 3. A) Affiniteten af polymer-albumin-konjugatet til hFcRn-receptoren er tilnærmelsesvist uændret sammenlignet med affiniteten af fri albumin, hvilket gør det rimeligt at antage, at polymer-albumin-konjugatet kan benytte sig af de samme genanvendelsesmekanismer som albumin, hvilket resulterer i en forlænget residensid. B) Mus injiceret med hhv. polymer-albumin-konjugat og polymer (begge mærket med fluoroforen Cy7) blev undersøgt vha. en IVIS-scanner efter hhv. 30 min. og 24 timer. Det ses tydeligt, at polymeren i sig selv udskilles inden for 24 timer, hvorimod albumin-polymer-konjugatet forbliver i cirkulation og væv. Musen længst til højre i hver gruppe er kontrol og har modtaget en blank saltvandsinjektion.

serveres, at forskellen i affinitet mellem albumin og polymer-albumin-konjugat er meget lille, og man må derfor forvente, at polymer-albumin-konjugatet vil besidde de samme favorable egenskaber som albumin [5].

For at sammenligne residensiden mellem de små polymerer og de større polymer-albumin-konjugater, blev disse fremstillet mærket med fluoroforen Cy7, hvilket muliggør detektion i levende mus vha. en IVIS-scanner. Musene blev injiceret med stofferne og scannet hhv. 30 min. og 24 timer efter injektion. Det ses tydeligt på billederne, at polymeren efter 24 timer er stort set forsvundet (udskilt via urin og fæces), hvorimod polymer-albumin-konjugatet stadigvæk er til stede spredt ud i hele kroppen. Disse data bakkes desuden op af blodprøvemålinger, som ikke er medtaget her [5].

En bred platform med mange anvendelsesmuligheder

Albumin-polymer-konjugaterne er i vores forskning primært blevet anvendt med henblik på antivirale lægemidler [5,6]. Der er dog ingen indkodede be-

grænsninger i platformen, hvorfor konjugater til andre formål let kan produceres. De simple og få kemiske syntesetrin gør metoden let anvendelig, og muliggør en kombinatorisk tilgang, hvor både lægemidlet og proteinet kan udskiftes. Ved at udskifte proteinet kan man modificere receptoraaffiniteten og dermed kontrollere, hvor konjugatet optages. Ændring af lægemidlet vil gøre det muligt at benytte konjugaterne til andre sygdomme, hvor bl.a. kræft er meget oplagt. En nylig udvidelse af systemet indebærer, at der anvendes flere forskellige lægemidler i det samme konjugat. Herved opnås såkaldt kombinationsterapi, hvilket allerede er meget anvendt inden for behandling med små lægemidler. Fordelen ved konjugater til kombinationsterapi, sammenlignet med små lægemidler, er, at man kan styre ratioen af lægemidler ift. hinanden på cellulært niveau, hvorfor den bedste kombination og dermed højeste effekt kan opnås [5].

E-mail:
Alexander N. Zelikin
zelikin@chem.au.dk

Referencer

1. Duncan R, Vicent MJ. Polymer therapeutics-prospects for 21st century: The end of the beginning. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 65, 60-70 (2013).
2. Sockolosky JT, Szoka FC. The neonatal Fc receptor, FcRn, as a target for drug delivery and therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 91, 109-124 (2015).
3. Kock A, Zuwala K, Smith AAA, Ruiz-Sanchis P, Wohl BM, Tolstrup M, et al. Disulfide reshuffling triggers the release of a thiol-free anti-HIV agent to make up fast-acting, potent macromolecular prodrugs. *Chem Comm.* 50, 14498-14500 (2014).
4. Riber Camilla F, Smith Anton AA, Zelikin Alexander N. Self-Immolative Linkers Literally Bridge Disulfide Chemistry and the Realm of Thiol-Free Drugs. *Adv. Healthc. Mater.* 4, 1887-1890 (2015).
5. Andersen AHF, Riber CF, Zuwala K, Tolstrup M, Dagnæs-Hansen F, Denton PW, et al. Long-Acting, Potent Delivery of Combination Antiretroviral Therapy. *ACS Macro Lett.* 5, 587-591 (2018).
6. Smith AAA, Zuwala K, Pilgram O, Johansen KS, Tolstrup M, Dagnæs-Hansen F, et al. Albumin-Polymer-Drug Conjugates: Long Circulating, High Payload Drug Delivery Vehicles.

Brænderøg og helbred – fra kilde til krop

*Brænderøg og helbred –
fra kilde til krop*

Af Solveig

Czeskleba-Dupont

236 sider med illustrationer, ordlister og litteraturreferencer

ISBN

978-87-970253-0-7

Forlaget CHAS, 2018



I takt med, at luftforureningen i de senere år er blevet begrænset betydeligt fra de mange betydelige, klassiske forureningskilder, som diverse industrier, affaldsforbrændingsanlæg, kraftværker og køretøjer, så er luftforureningen fra de mindre brændeovne, som mange villaejere har opstillet, blevet den største kilde til luftforurening i Danmark med bl.a. partikler, tungmetaller, kræftfremkaldende stoffer og dioxiner.

Brændeovnene forurener samlet langt mere end de mere udskældte biler, og samtidig er luftforureningen oftest koncentreret i sovebyerne rundt om de større byer. Røgen fra brændeovnene er særlig slem, når skorstenen er for lav, under ugunstige vindforhold og om natten, hvor også lugtgener kan være næsten uudholdelige for naboerne. Der er mere end 500.000 danskere, som følger sig generet af brændeovnsrøg, og blandt de mest udsatte danskere dør mere end 500 personer hvert år 10 år for tidligt pga. brænderøgsudsættelsen.

Så når familier flytter fra byen til omegnen, for at børnene kan få en renere luft at vokse op i, så kan de komme fra asken til ilden! For eksempel har luftmålinger vist, at der var mere forurenet med partikler og kræftfremkaldende stoffer i et villakvarter i Gundsømagle end på den tæt trafikkerede H.C. Andersens Boulevard i hovedstaden.

Med mellemrum har brændeovnsproblematikken været oppe i medierne, men glemt igen på trods af, at det er dokumenteret, at mange børn bl.a. har fået akutte luftvejssygdomme af brændeovnsrøg.

Nu har forfatteren og geografen Solveig Czeskleba-Dupont, der har interesseret sig for brænderøgens gener og sundhedseffekter i mange år, skrevet en vigtig debatbog om problemerne med brændeovne. Den kræver ikke teknisk indsigt at læse, og den er samtidigt lige så spændende som en kriminalroman.

Hun mener, at politikerne og myndighederne viger udenom den varme grød og sætter deres lid til, at ny brændeovnsteknologi løser problemerne, men hun dokumenterer, at den nye teknologi kun ændrer forureningens karakter, så der udsendes færre partikler og mere dioxin. Problemerne er vanskelige at løse uden at forbyde brændeovne i villaområder.

Da der er omkring 800.000 brændeovne i brug, vil et forbud møde modstand fra måske 1½ millioner vælgere, så det vil

være politisk selvmord at komme med et sådant forslag, selvom det er bevist, at luftforureningen øger sygeligheden i befolkningen og bl.a. skader lunger og hjerne, og at forebyggelse er det klogeste og mest samfundsøkonomiske på lang sigt.

Så sent som i april kunne man i TV Avisen høre, at hvert tiende barn, eller langt flere børn end tidligere, har psykiske diagnoser, som f.eks. ADHD. Brændeovnsrøgen kan være en af mange vigtige årsagsfaktorer, men i mangel på en ”rygende pistol”, ignoreres dette.

Bogen er velskrevet og fuld af meget fine illustrationer og er generelt fagligt korrekt, men jeg fandt dog nogle småfejl uden betydning for bogens ærinde, men som kunne være undgået ved en mere grundig korrekturlæsning.

Solveig Czeskleba-Dupont, og hendes mand Rolf, er ildsjæle, der i tyve år ihærdigt har interesseret sig for, arrangeret møder om og debatteret om brænderøgens gener og sundhedseffekter. Samtidigt har de været aktive i ”Landsforeningen til Oplysning om Brændeovnsrøg” og ”Foreningen for Duft- og Kemikaliefølsomme”. Begge foreninger har støttet udgivelsen af bogen.

Allan Astrup Jensen, forskningschef, NIPSECT

Svanholm.com

Optimal celle-håndtering hos Svanholm.com

Baker Ruskinn har en hel serie af produkter, der hjælper til at håndtere og opbevare celler under deres naturlige ilt-niveau - så cellernes rigtige egenskaber kan studeres.

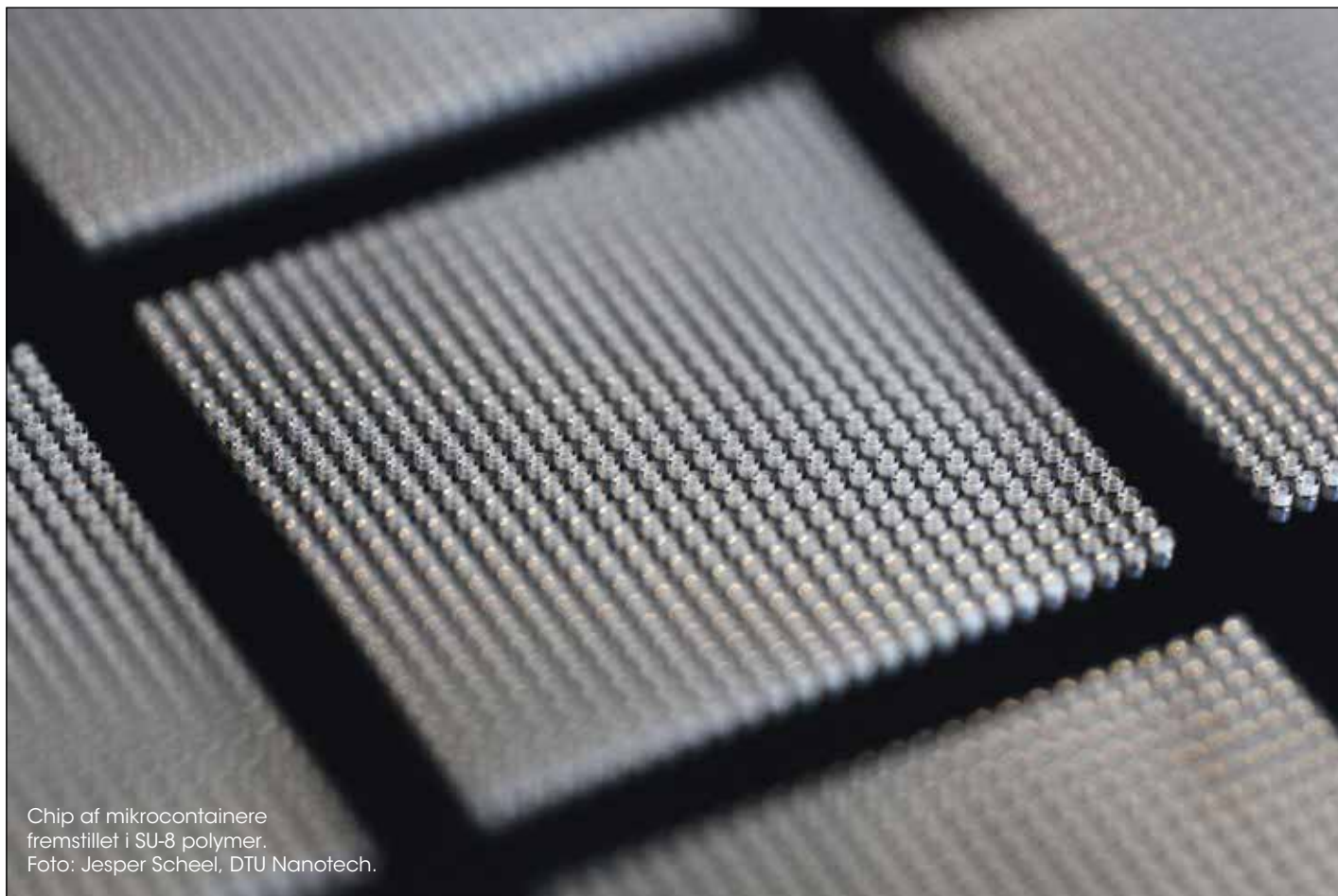
CondoCell sørger for at holde cellerne på den optimale fysiologiske ilt-koncentration.

OxyGenius er et komplet mobilt inkubations system for max tid under *in vivo* forhold.

Ny Invivo 210 liter og Sci-tive 460 liter Hypoksi-isolatorer til optimal celle-håndtering.

Ny 24-kanals cellZscope 2 og cZs+ samt 6-kanals cZSe måler TEER og C_{CL} som drug response på et celle-lag.

Svanholm.com - Jeres cellekultur og biomedical ekspert
www.svanholm.com - Tlf. 7026 5811 - mail@svanholm.com



Chip af mikrocontainere
fremstillet i SU-8 polymer.
Foto: Jesper Scheel, DTU Nanotech.

Små løsninger til store udfordringer

På trods af store medicinske opfindelser i nyere tid har måden, hvorpå medicin bliver leveret, været mere eller mindre uændret. På DTU arbejder en forskningsgruppe med en vision om at kunne erstatte meget af den medicin, der i dag indtages via sprøjte, med små mikrobeholdere – såkaldte mikrocontainere til oral levering af medicin.

Af Zarmeena Abid og Line Hagner Nielsen, DTU Nanotech, Institut for Mikro- og Nanoteknologi

Hvis man har diabetes, skal man i dag stikke sig selv med en kanyle for at få sin daglige insulin. Vi kender det også fra vacciner, enten når ens børn skal have en vaccine, som en del af børnevaccinationsprogrammet, eller når vi skal ud at rejse, så skal vi til lægen og have en indsprøjtning med vaccinen. For at opnå den optimale effekt af denne vaccine, skal man til lægen gentagende

gange for at få den samme vaccine sprøjtet ind i kroppen. Det vil være til stor gavn for patienter og for samfundet, hvis flere typer medicin som f.eks. proteiner, som insulin og vacciner, kan indtages som en tablet eller kapsel, se faktaboks 1. Dette kan sjældent lade sig gøre i dag, da stofferne bliver nedbrudt i maven og desuden har svært ved at passere cellemembranen i tyndtarmen [1]. Det er derfor essentielt at have et drug delivery system, som kan beskytte medicinen i maven og måske også hjælpe med til, at stofferne nemmere kan passere membranen i tarmen.

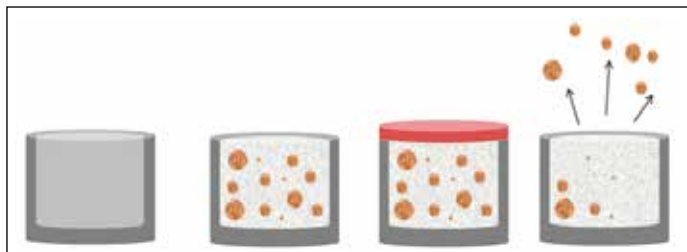
Faktaboks 1

Oral drug delivery

Den foretrukne måde at indgive medicin på er via munden. Oftest er medicinen lavet som tabletter eller kapsler, men kan også være i væskeform til oral indtagelse. Efter indtagelse af den orale medicin, skal det passere igennem maven, og det tager omtrent en time. Da pH-værdien i maven er lav (ca. 2), og der er mange enzymer, kan medicinen nemt blive ødelagt, inden den når ned til tyndtarmen, hvor langt de fleste lægemidler skal optages i blodet for at udøve deres effekt. I tyndtarmen er pH omkring 6-7 og transporttiden igennem tarmen er ca. tre timer. For at lægemidlet kan have en effekt, skal det passere cellemembranen i tarmen, og dette kan være udfordrende, især for store hydrofile molekyler, såsom proteiner, da membranen er lipofil og indeholder en masse enzymer, som også kan nedbryde lægemidlet. Derudover er tarmen belagt med et gel-lag (mukuslaget), som beskytter tarmen og som også kan besværliggøre passagen og optagelsen af lægemidlet.

Mikrocontainere

Mikrocontainere er cylindriske beholdere i mikrostørrelse, som er lukket i bunden og har et hulrum, hvor medicin kan fyldes i. Efter påfyldning af medicinen, kan mikrocontainerne lukkes med et låg. Oftest arbejdes der med pH-følsomme låg, hvilket vil sige, at lågene er intakte, når de passerer igennem mavens pH og først opløses, når mikrocontainerne rammer den højere pH i tarmen. Derefter kan medicinen komme ud af mikrocontaineren og blive optaget igennem tarmen og over i blodet, se figur 1.



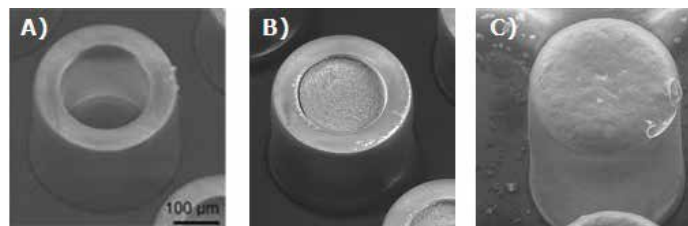
Figur 1. Skematisk af mikrocontainer-konceptet med en tom cylindrisk mikrocontainer, som fyldes med medicin, og derefter pålægges et låg. Når det ønskes, kan medicinen frigives fra mikrocontaineren, ved at låget opløses.

De mikrocontainere, der bruges som et modelsystem, er lavet af den fotosensitive epoxy-polymer SU-8, og de fremstilles i renrummet på DTU ved en to-trins fotolitografi-proces [2]. Mikrocontainerne er lidt mindre end et sukkerkorn, med en indre diameter på ca. 220 μm og en højde på omkring 270 μm . De kan derfor rumme omkring 10 nL i volumen [2], se figur 2.

Faktaboks 2

Biopolymere

Polymere er kemiske forbindelser med høj molekylvægt, som kan danne et stort netværk. Biologiske polymere (biopolymere) kan dannes i biologiske organismer, men kan også laves ved kemisk syntese. Biopolymere kan være en fordel at anvende som drug delivery-system, da de kan nedbrydes i kroppen over tid og derfor er at foretrække. Polysakkarider og cellulose er eksempler på biopolymere, som anvendes meget.



Figur 2. Mikroskopi-billeder af SU-8 mikrocontainere. A) Billedet viser en tom mikrocontainer, B) som derefter fyldes med medicin, C) og til sidst pålægges det pH-følsomme låg, så medicinen kan beskyttes igennem maven og frigives i tyndtarmen.

Mikrocontainerne adskiller sig fra polymer-partikler, som er den mest traditionelle metode at indkapsle medicin på, ved, at de er større og kan fremstilles i en ensartet størrelse og form. Derudover kan medicinen kun komme ud fra én side, modsat partikler, hvor stoffet frigives fra alle sider. Studier har vist, at netop det at medicinen frigives i én bestemt retning, kan fremme absorptionen af medicinen [3]. Ydermere har vores studier vist, at mikrocontainerne graver sig ned i mukuslaget i tarmen, hvorved mikrocontainerne har længere tid til at frigive medicinen i forhold til partikler, som flyder hurtigere igennem tarmen [4].

I øjeblikket arbejdes der med design og produktion af mikrocontainerne i biopolymer, se faktaboks 2. Biopolymere har den fordel, at de kan nedbrydes i kroppen efter at have frigivet medicinen. Derudover udvikles en metode til at producere dem uden for renrummet, hvorved en mere økonomisk og skalérbar proces opnås. Biopolymer-mikrocontainerne fremstilles ved at lave et tyndt lag af biopolymer, hvorefter der bruges en maske med de ønskede dimensioner til at presse ned i polymerlaget med et givent tryk og en given temperatur. Dette efterlader polymerlaget med adskilte 3D-mikrocontainere på et underlag. Metoden bliver kaldt hot punching og er sammenlignelig med processen hot embossing [5,6]. Disse biopolymer mikrocontainere har en diameter på omkring 300 μm og er 100 μm høje.

Fylldning af mikrocontainere og påførelse af låg

Efter fremstilling af mikrocontainerne skal de fyldes med medicin. Dette kan gøres på flere måder og enten i væske- eller pulverform. Hvis mikrocontainerne fyldes med væske, er det en lidt langsommelig proces, da hver mikrocontainer skal fyldes individuelt ved f.eks. at bruge en printer og fylde patronen med en vandig opløsning af medicinen [7].

De bedst-udviklede metoder er at fylde mikrocontainerne



Pipetteservice

Akkrediteret kalibrering
Reparation • Vedligeholdelse

Gilson Center of Excellence • Certificerede teknikere • 20 års erfaring
• Alle førende fabrikater • Elektroniske certifikater • Serviceaftaler



Biolab A/S,
Sindalsvej 29, DK-8240 Risskov,
Tlf: 8621 2866 Fax: 8621 2301
E-mail: pipetteservice@biolab.dk
www.biolab.dk



Cal. Reg. Nr. 482

med medicin i pulverform. Det kan gøres ved manuelt at fylde containerne ved hjælp af en børste. Her hældes pulver ud over en chip med 625 mikrocontainere, og så bruges en børste til at fylde mikrocontainerne, og derefter anvendes en luftpistol til at blæse pulveret imellem mikrocontainerne væk [2,4], se figur 2, side 15.

En anden metode er inspireret af en embossing metode, og her påsættes en maske ovenpå en chip med mikrocontainere, så hullerne i masken passer med hulrummet i mikrocontainerne. Herefter presses chippen med masken ned i medicinen i pulverform, og derefter kan masken fjernes og mikrocontainerne er blevet fyldt [8]. Begge metoder giver ca. 2-4 µg

■ IDUN-projektet

Forskningscenteret IDUN (Intelligent Drug Delivery and sensing Using microcontainers and Nanomechanics) er ledet af professor Anja Boisen fra DTU Nanotech, og er et samarbejde mellem DTU Nanotech, DTU Compute og Institut for Farmaci, Københavns Universitet. Projektet er støttet med 86 millioner kroner fra Danmarks Grundforskningsfond og Villum Fonden og har økonomisk støtte frem til 2021. IDUN er delt i to dele, hvor den ene fokuserer på udviklingen af mikro- og nanosensorer (IDUN sensor), mens den anden del koncentrerer sig om oral drug delivery ved brug af mikrocontainere (IDUN drug).

Læs mere på <http://www.idun.dtu.dk/>.

■ MIMIO-projektet

Anja Boisen er leder af dette projekt, som startede 1. maj 2018, og er støttet med 15 millioner kroner af Novo Nordisk Fonden. Projektet vil løbe til og med 2021 og er et samarbejde med professor Tine Rask Licht på DTU Food. Dette projekt omhandler oral levering af probiotika ved brug af mikrocontainere.

Læs mere på <http://www.idun.dtu.dk/>.

medicin pr. mikrocontainer og kan bruges til alle former for medicin, og kan også anvendes til at fylde polymere ind i mikrocontainerne [9].

Når man fylder mikrocontainerne med polymer først, kan der anvendes mere sofistikerede metoder til at fylde mikrocontainerne med medicin. Én af disse metoder er CO₂-imprægnering, hvor medicinen opløses i CO₂ og trænger ind i polymeren, som på forhånd er fyldt i mikrocontainerne [9].

Efter fyldning skal der lægges et låg på den medicin-fyldte mikrocontainer. For at kunne beskytte lægemidlet igennem maven, benyttes der pH-følsomme polymere, se figur 2. Disse er kommercielt tilgængelige, og kan sprayes ovenpå den fyldte mikrocontainer. Ved at måle hvorvidt lægemidlet frigives i et medie svarende til det, der findes i maven, kan det observeres, at det pH-følsomme låg har den tilsigtede virkning. Når mikrocontainerne flyttes til et medie svarende til det i tarmen, ses en hurtig frigivelse af medicinen fra mikrocontainerne. Derved kan det konkluderes, at låget virker,



Mikrocontainerne skal i det nyeste projekt fyldes med probiotika (f.eks. mælkesyrebakterier), som også findes i eksempelvis yoghurt. Foto: Jesper Scheel, DTU Nanotech.

og vi derfor kun har frigivelse af medicin i tarmen, som vi ønsker.

Proof of concept

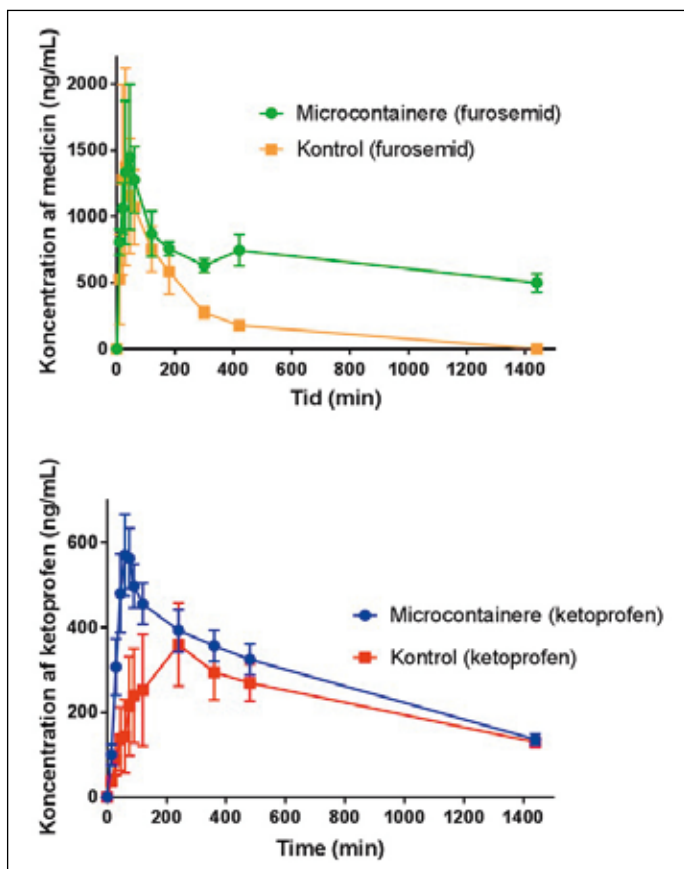
For at påvise om mikrocontainerne senere vil kunne anvendes til f.eks. insulin og vacciner, er de første *in vivo*-studier i rotter udført. Mikrocontainerne er blevet fyldt med små-molekylære medicinske stoffer, og derefter påført et pH-følsomt låg. Her har det vist sig, at der er en forlænget effekt af medicinen furosemid ved at bruge mikrocontainerne i forhold til en kontrol med furosemid i en kapsel, se figur 3 [4]. Desuden kan det observeres, at, ved brug af mikrocontainerne, blev en øget mængde af stoffet ketoprofen absorberet hurtigere sammenlignet med kontrollen, se figur 3 [9]. I forlængelse af disse resultater udfører vi i øjeblikket dyreforsøg for at teste, hvordan mikrocontainerne virker for proteiner, som insulin og vacciner.

Nyeste projekt

I det nyeste projekt omhandlende mikrocontainerne (MIMIO-projektet) arbejdes der på at levere probiotika (gavnige bakterier som f.eks. mælkesyrebakterier) til tarmen ved at benytte mikrocontainerne som leveringssystem. Mange mennesker lider af ubalance i tarmfloraen, og med dette projekt kan vi forhåbentligt få de gode bakterier til at gro i tarmen, så de kan udkonkurrere de bakterier, som skaber ubalance. Da vi ved, at mikrocontainerne graver sig ned i mukuslaget i tarmen, er de en god platform til denne form for levering.

E-mail:

Line Hagner Nielsen: lihan@nanotech.dtu.dk



Figur 3. Effekt af medicinen, furosemid eller ketoprofen, når dette fyldes i mikrocontainerne og indgives til rotter. Det ses, at furosemid i mikrocontainerne har en forlænget virkning, mens ketoprofen i mikrocontainerne har en hurtigere effekt sammenlignet med kontroller.



Mikrocontainerne fyldt i en kapsel, som så er klar til fremtidige dyreforsøg. Foto: Jesper Scheel, DTU Nanotech.

Referencer

1. S. Harloff-Helleberg, L. H. Nielsen and H. M. Nielsen, *J. Control. Release*, 2017, **268**, 57-71.
2. L. H. Nielsen, S. S. Keller, K. C. Gordon, A. Boisen, T. Rades and A. Mullertz, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2012, **81**, 418-425.
3. H. D. Chirra, L. Shao, N. Ciaccio, C. B. Fox, J. M. Wade, A. Ma and T. a. Desai, *Adv. Healthc. Mater.*, 2014, **3**, 1648-1654.
4. L. H. Nielsen, A. Melero, S. S. Keller, J. Jacobsen, T. Garrigues, T. Rades, A. Müllertz and A. Boisen, *Int. J. Pharm.*, 2016, **504**, 98-109.
5. R. S. Petersen, R. Mahshid, N. K. Andersen, S. S. Keller, H. N. Hansen and A. Boisen, *Microelectron. Eng.*, 2015, **133**, 104-109.
6. R. S. Petersen, S. S. Keller and A. Boisen, *Lab Chip*, 2015, **15**, 2576-9.
7. P. Marizza, S. S. Keller and A. Boisen, *Microelectron. Eng.*, 2013, **111**, 391-395.
8. Z. Abid, C. Gundlach, O. Durucan, C. von Halling Laier, L. H. Nielsen, A. Boisen and S. S. Keller, *Microelectron. Eng.*, 2017, **171**, 20-24.
9. C. Mazzoni, F. Tentor, S. A. Strindberg, L. H. Nielsen, S. S. Keller, T. S. Alstrøm, C. Gundlach, A. Müllertz, P. Marizza and A. Boisen, *J. Control. Release*, 2017, **268**, 343-351.

Retsch
Solutions in Milling & Sieving
part of VERDER scientific

The revolution in ultra-fine grinding:
The new E_{max} achieves finer and faster grinding results than any other ball mill!

SKANLAB
NEW!

Kvinderupvej 30 · 3550 Slangerup · Tlf: 4738 1014 · www.retsch.dk

Afslørende kemi i Grønlands og Antarktis' iskerner

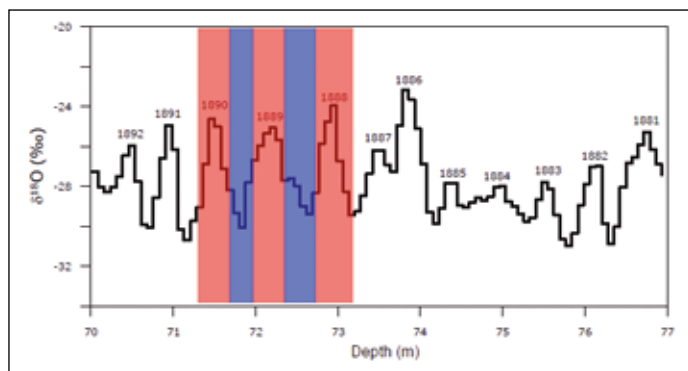
Kontinuerte metoder til måling af kemiske urenheder i iskerner fra Grønland og Antarktis benyttes til en detaljeret kortlægning af klimahistorien mange årtusinder tilbage i tiden. I iskernerne ses fortidens istider, store vulkanudbrud, skovbrande, støvstorme og ændringer i udbredelsen af havis. I nyere tid ses menneskelig aktivitet i form af stærkt forhøjede koncentrationer af urenheder.



Af Anders Svensson og Helle Astrid Kjær,
Niels Bohr Institutet, Københavns Universitet

To til fire kilometer lange iskerner fra de store iskapper på Antarktis og Grønland gemmer på detaljerede oplysninger om klimaet langt tilbage i tiden. I Antarktis rækker iskernerne ca.

800 tusinde år tilbage i tiden, hvor de afslører otte istiders kommen og gåen. Det meste af denne periode har Jorden befundet sig i istider, hvor store iskapper har dækket Nordamerika og Skandinavien. Med cirka 100.000 års mellemrum har der været mellemistider, i stil med den nuværende mellemistid, Holocæn, som Jorden har befundet sig i gennem de sidste 11.700 år. I



Figur 1. Eksempel på årlagstælling i en grønlandsk iskerne ved brug af vand-isotop-termometeret (kaldet $\delta^{18}\text{O}$). Vintre ses som lave værdier (blå) og somre ses som højere værdier (rød). Sæsonvariationen i isotopsignalet kan benyttes til at identificere de enkelte årlag i isen. Det viste dybdeinterval af iskernen fra 70 til 77 m dækker tidsintervallet 1881-1892 AD.

Grønland rækker de ældste kontinuerte iskerner cirka 130.000 år tilbage, hvor de giver et detaljeret billede af den forrige mellemistid (Eem-tiden), den sidste istid og Holocæn.

Den klassiske måling på en iskerne er målingen af isens isotopiske sammensætning, som benyttes til at rekonstruere fortidens temperaturer. På et massespektrometer måler man mængden af tungt vand i isen, dvs. vand med et ilt-18 eller et brint-2 atom i stedet for de mere almindelige ilt-16 og brint-1 atomer. Den relative mængde af tungt vand i isen fungerer som en temperaturindikator. Det virker sådan, at jo koldere klimaet er, desto mindre tungt vand vil isen indeholde. Dette isotop-termometer viser både klimavariationer på langtidsskala, som f.eks. istider og mellemistider, men også hurtige temperaturvariationer som årstiderne, figur 1. Således kan det meste af den Holocæne periode dateres år for år ved at tælle sæsonvariationen i isens isotopiske sammensætning, lidt på samme måde som man tæller årringe i et træ.

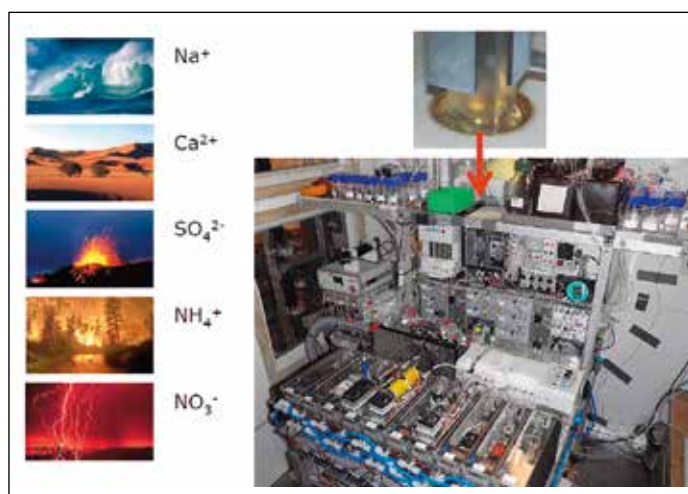
Kemimålinger på isen

Ud over isens isotopiske sammensætning måler man i dag også indholdet af en lang række urenheder i isen, så som indholdet

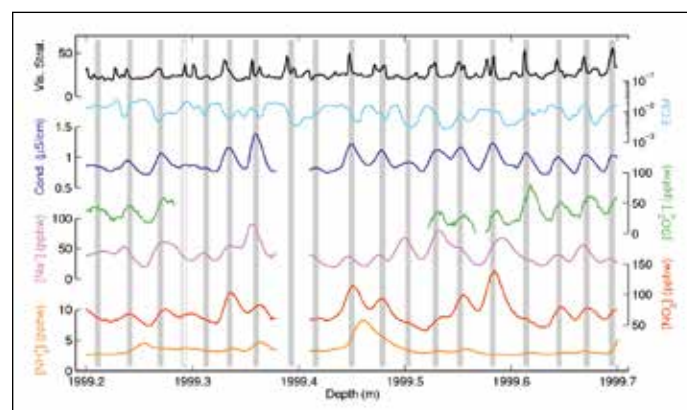
af natrium, calcium, ammonium og sulfat, samt indholdet af sod (Black Carbon) og uopløselige støvpartikler. Tidligere blev urenhederne målt på diskrete prøver, som i temperaturer under frysepunktet skulle skæres og renses enkeltvist for derefter at måles én ad gangen. Dette er tids- og arbejdskrævende og begrænser antallet af målinger, og dermed den tidslige opløsning af målingerne. I dag måles en lang række urenheder imidlertid kontinuert i høj dybdeopløsning. De kontinuerte målinger sker ved, at en stang af iskernen langsomt smeltes på en varmeplade, hvorfra smeltevandet kontinuerligt ledes ind i analyseapparatet, figur 2. Herefter sker de kemiske målinger typisk ved, at en del af smeltestrømmen blandes med et stof, der reagerer på en bestemt urenhed. Målingerne af de normalt meget lave koncentrationer af urenheden kan så ske ved absorption eller fluorescens. Man kan også lede en del af smeltevandet direkte ind i et massespektrometer, som kan måle koncentrationen af en række grundstoffer i isen på én gang.

Årlag i tusindvis

Noget helt særligt ved iskernerne er deres høje tidslige opløsning, som gør det muligt at følge klimaet tilbage i tiden år for år. I det centrale Grønland falder der i dag typisk en halv meter sne om året, som presses sammen til ca. 20 cm is i omkring 100 meters dybde. Årlagene ligger pænt stablet ovenpå hinanden, men på grund af iskappens flydning ud mod isranden, udtynnes årlagene, efterhånden som de synker ned i isen. Tilbage i den sidste istid vil årlagene således typisk være af et par centimeters tykkelse. Som nævnt ovenfor kan det meste af den Holocæne periode dateres ved brug af isotop-termometeret. Går man længere tilbage i tiden, udglattes isotop-signalet så meget af diffusion, at årlagene ikke kan adskilles. Til gengæld kan årlagene stadigvæk ses i de kontinuerte profiler af kemiske urenheder og støvpartikler i isen. Mange af urenhederne har nemlig også en sæsonvariation, der gør, at årene kan identificeres, og typisk diffunderer urenhederne langt mindre end vandmolekylerne. Således er det muligt at tælle de enkelte årlag i grønlandske iskerner mindst 75.000 år tilbage i tiden med en tælleusikkerhed på ca. 5%, figur 3. I de centrale dele af Antarktis er det ekstremt koldt, og der falder så lidt sne, at årlagene er meget tynde og ikke kan adskilles. Til gengæld er der plads til mange årlag i iskappen, hvilket er grunden til, at iskernerne fra det centrale Antarktis rækker så langt tilbage i tiden. Længere ude mod Antarktis' kyst falder der mere sne og her kan årlagene tælles ligesom i Grønland.



Figur 2. Instrumentet til højre benyttes til kontinuert måling af kemiske urenheder i iskerner. En stang af isen smeltes på en varmeplade (øverst), og smeltevandet analyseres kontinuert for en række forskellige urenheder. F.eks. måles koncentrationen af natrium, der hovedsageligt stammer fra havsalt, calcium, som mest kommer fra ørkenområder, sulfat, som har vulkanske og menneskeskabte kilder, ammonium, der bl.a. dannes i forbindelse med skovbrande og nitrat, der dannes ved atmosfæriske processer.



Figur 3. Eksempel på årlagstælling i grønlandsk iskerne ved brug af kemiske urenheder. Kemimålingerne (de farvede kurver) dækker en halv meter iskerne, som er cirka 35.000 år gammel. Sæsonvariationen af de kemiske urenheder viser, at dybdeintervallet dækker over 18-19 år (de grå vertikale linjer). Der findes ikke mange andre typer klimaarkiver, hvor så gamle årlag kan adskilles.



Havsalt, støvstorme og skovbrande

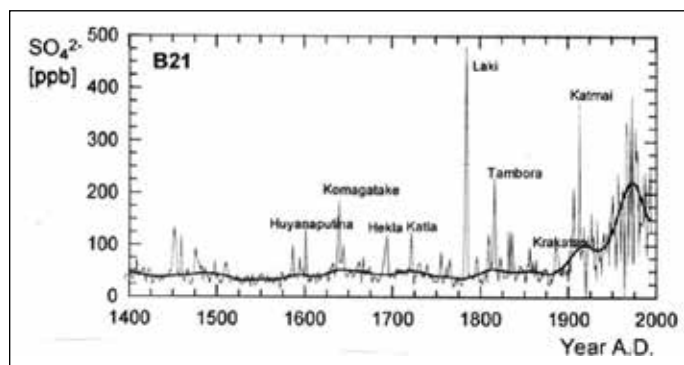
Urenhederne i isen kan give mange informationer om fortidens klimaforhold på Jorden. F.eks. stammer opløseligt natrium hovedsageligt fra havsalt, som bliver løftet fra havoverfladen i forbindelse med stormvejr. Natriumkoncentrationen i isen er således en indikator for stormaktivitet, selvom den også påvirkes af andre faktorer, som f.eks. udbredelsen af havis og afstanden til kildeområderne for nedbøren. Både opløseligt kalcium og uopløselige støvpartikler stammer hovedsageligt fra ørkenområder.

I det centrale Grønland viser sammensætningen af støvet, at størstedelen af det stammer fra det østlige Asien både under sidste istid, men også i dag, hvor støvstormene i Asien hvert forår kan ses på satellitbilleder. Støvet transporteres højt i atmosfæren med vestenvindsbæltet, og en lille del af det ender i Grønland. Kun en mindre del af støvet i Grønland ser ud til at stamme fra Sahara, som ellers er den største atmosfæriske støvkilde på Jorden i dag. Tilsvarende kan det meste støv i isen i Antarktis spores tilbage til tørre ørkener i Patagonien i Sydamerika.

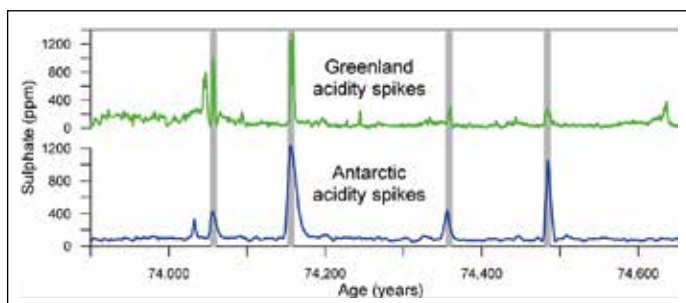
Ammonium dannes ved skovbrande og af bakterier i jorden. Ammoniumsignalet i isen menes derfor at være sammensat af et relativt konstant baggrundsniveau fra bakterierne samt et mere sporadisk sæt af karakteristiske toppe, som dannes ved skovbrande. Mange af urenhederne har ændret sig gennem Holocæn, men særligt under istiderne ses bratte klimaændringer i urenhederne. Det stemmer godt overens med, at det kolde klima under istiden var langt mindre stabilt end det klima, vi kender fra historisk tid.

Vulkaner og fossil afbrænding

Et andet karakteristisk signal i iskernerne er syresignalet, som hovedsageligt skyldes forekomsten af svovlsyre. Syreindholdet i isen har et lavt baggrundsniveau, som lejlighedsvist afbrydes af karakteristiske toppe af et-to års varighed, figur 4. Disse toppe skyldes vulkanudbrud, der sender store mængder af svovlsyre højt op i atmosfæren, hvor den spredes over et stort område, inden den falder ud af atmosfæren og en del af den, ender på iskapperne. I Grønland er det især de islandske vulkaner, der slår hårdt igennem, mens det er lokale vulkaner på Antarktis, der giver anledning til de største syretoppe dér. Er udbruddene store nok, dækker syresignalet hele Jorden, og der ses en syretop fra



Figur 4. Svovlsyreindholdet i en grønlandsk iskerne over de sidste 600 år. Toppene skyldes vulkaner, mens det forhøjede baggrundsniveau i det sidste århundrede skyldes fossil afbrænding.



Figur 5. En eller flere af disse syretoppe, som ses både i Grønland og på Antarktis, stammer sandsynligvis fra et af de største vulkanudbrud på Jorden gennem de sidste par millioner år: Toba-udbruddet på Sumatra i Indonesien, som skete for cirka 74.000 år siden. Der er fundet askepartikler fra udbruddet så langt væk som i Afrika, men ved polerne er det kun svovlsyren, der er nået frem.

det samme udbrud både i Grønland og Antarktis. F.eks. ses der tydelige syretoppe fra Toba-udbruddet, et af de største kendte vulkanudbrud, som skete for 74 tusinde år siden i Indonesien, figur 5. Det sker også, at der lander aske fra vulkanerne på iskapperne, men typisk når asken ikke så langt som syren. I Grønland er der således fundet askepartikler fra en lang række vulkanudbrud på den nordlige halvkugle, sågar helt fra Kina og Japan, men der er endnu ikke fundet aske fra en tropisk vulkan i Grønland.

Industrialiseringen ses også i sulfatsignalet som markant stigning i baggrundsniveauet fra omkring år 1900, figur 4. Ved afbrænding af fossile brændstoffer dannes der svovlsyre, som

spredes sig over et større areal. Syren fra fossil afbrænding spredes dog ikke så langt som det vulkanske signal, da syren ikke sendes så højt op i atmosfæren, men til gengæld kan den have store lokale konsekvenser. I løbet af de sidste årtier er man derfor blevet bedre til at rense røgen fra kul- og oliefyrede kraftværker, hvilket har medført et fald i syreindholdet af isen.

Konklusion

Gennem de sidste årtier er teknikker til detaljeret analyse af iskerner blevet udviklet til dels at måle en række nye parametre, dels at analysere kernerne i højst mulig dybdeopløsning. En af anvendelserne af de nye højtopløste datasæt er, at iskernerne nu kan dateres ret præcist langt ind i sidste istid, hvilket gør det muligt at følge fortidens klimaændringer år for år for en række forskellige parametre. Dette giver en indsigt i "anatomien" af fortidens ofte voldsomme og hurtige klimaændringer og en bedre forståelse af Jordens klimasystem generelt. Mange af de målte dataserier bruges enten som input til klimamodeller, eller de bruges til at evaluere resultaterne af klimamodelkørsler. På den måde medvirker iskernekemien til at forbedre klimamodellerne, som skal fortælle os, hvordan fremtidens klima vil arte sig.

Læs mere:

Is og Klima: <http://www.isogklima.nbi.ku.dk/forskning/>

E-mail:

Anders Svensson: as@nbi.ku.dk



Humane mælkeoligosakkarider, nu ikke kun til babyer!

Humane mælkeoligosakkarider (HMOer) findes i høj koncentration i modermælk og har mange positive effekter. Disse positive effekter er dog ikke længere kun forbeholdt spædbørn, men kan anvendes som ny strategi i forhold til at holde tarmmikrobiotaen i balance hos både børn og voksne.

Af Louise Kristine Vignæs, Glycom A/S

In vitro og kliniske studier i både spædbørn og voksne har vist, at HMOer er i stand til at påvirke tarmmikrobiotaen og stimulere væksten af bifidobakterier, samt reducere antallet af ugunstige bakterier. HMOer er dog mere end blot næringskilde for tarmbakterier. HMOer kan ligeledes sænke tarmepitelpermeabiliteten og stimulere immunregulering.

Tarmmikrobiotaen

Den humane tarmmikrobiota består af op mod 1.000 forskellige arter med 10^{10} - 10^{14} bakterier/ml i tyktarmen [1]. Tarmmikrobiotaen assisterer værten med at nedbryde ufordøjelige kulhydrater, producere vitaminer og andre metabolitter, men kan også hjælpe med at styrke tarmepitelet og fremme et velreguleret immunsystem. *Bifidobacterium* er en dominant bakteriegruppe i mennesket, hvor både antal og typer af arter i den menneskelige tarm varierer alt efter værtens alder. Eksempelvis er arter inden for *B. longum* gruppen (*B. longum* sups. *infantis* og *B. longum* sups. *longum*) og *B. bifidum* blevet fundet hos både spædbørn og voksne, hvor *B. breve* primært findes hos børn under tre år. Arter inden for *B. adolescentis* og *B. catenulatum* grupperne findes primært efter 1 års alderen [2]. Bifidobakterier anses for at være gunstige for den menneskelige sundhed, og ændringer i bifidobakterieantal og artsammensætning er blevet associeret med antibiotika-associeret diarré, irriteret tyktarm og inflammatoriske tarmsygdomme [3].

HMOer og bifidobakterier

HMOer er en familie af ukonjugerede kulhydrater med yderst diverse strukturer, der findes i høj koncentration i modermælk. De udgør den tredjestørste faste komponent i modermælk næst efter laktose og lipider. HMOer er syntetiseret af fem simple monosakkarider: galaktose, glukose, acetylglucosamin, fucose og sialinsyre. Normalvis er strukturen af HMOer i modermælk fordelt som ~ 35–50% fucosyleret, 12–14% sialyleret og 42–55% ikke-fucosyleret neutrale HMOer [4]. HMOer kan ikke i sig selv anvendes som næringskilde for spædbarnet. En meget lille procentdel (<1%) bliver absorberet, mens størstedelen passerer ufordøjet ned til tyktarmen, hvor de tjener som næringskilde for specifikke bakterier, specielt bifidobakterier.

HMOernes biologiske rolle er blevet undersøgt siden deres opdagelse i 1950'erne, og det er specielt deres påvirkning på tarmmikrobiotaen, der har vakt stor interesse [5]. Dyrkning af mono- og fæceskulturer har bekræftet den afgørende rolle, HMOerne har med henblik på at fremme væksten af bifidobakterier. Disse teknikker har ligeledes hjulpet til med at forstå mekanismen bag bifidobakteriernes nedbrydning af HMOerne [6].

Genomanalyser af forskellige arter inden for bifidobakterier indikerer, at bifidobakterierne har forskellige strategier til nedbrydning af HMOerne. Eksempelvis indeholder *B. infantis* en bred palette af kulhydrattransporter, kulhydrat-bindingsproteiner og yderst specifikke intracellulære glykosid hydrolaser. Stammer af *B. bifidum* nedbryder derimod HMOer udenfor cellen vha. ekstracellulære enzymer [7].

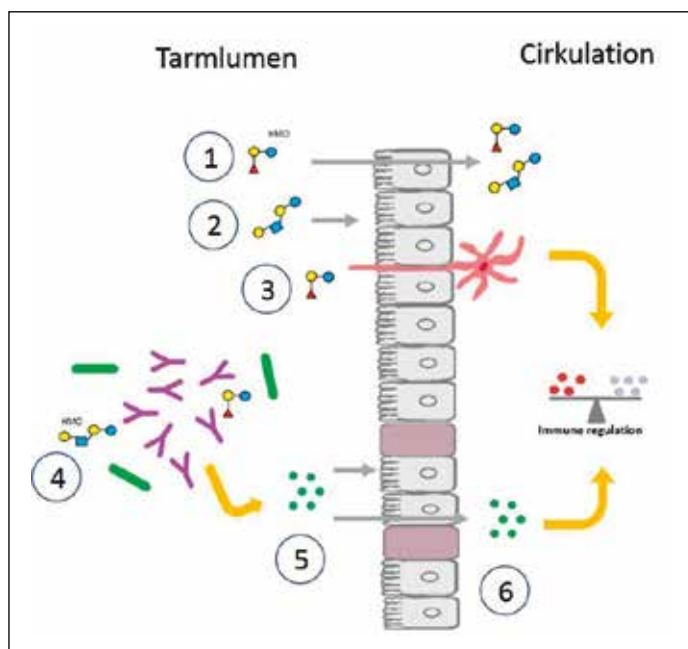
Kliniske studier, i både spædbørn og voksne, har vist, at HMOer er i stand til at påvirke tarmmikrobiotaen, og specielt medføre stigende vækst af bifidobakterier [8,9]. Disse observationer tyder på, at de bifidobakteriearter som spædbørn og voksne har til fælles, ikke mister deres evne til at nedbryde HMOerne, selvom de ikke er blevet præsenteret for dem siden spædbarnsalderen.

Bakterielle metabolitter

Bakterielle metabolitter, såsom kortkædede fedtsyrer (acetat, propionat og butyrat) produceres af sakkaryolytiske bakterier i tarmen under nedbrydning af ufordøjelige kulhydrater. Når bifidobakterier nedbryder HMOerne, bliver der bl.a. dannet acetat. Dette medfører en sænkning af pH i tarmen. Denne ændring af tarmens miljø kan hæmme patogene bakterier, så de ikke er i stand til at gro [10]. Bifidobakterier kan ikke selv producere butyrat, men studier har vist, at butyrat-producerende bakterier kan anvende acetat, produceret af bifidobakterier ved nedbrydning af HMOerne, til at producere butyrat [11]. Butyrat er den primære energikilde for tarmepitelcellerne, og er derved med til at styrke tarmvæggen. Den kan ligeledes bidrage til et velreguleret immunforsvar og virke antiinflammatorisk [12].

HMOernes effekt på tarmepitelet og immunsystemet

Tarmvæggen består af epitelceller, der er forbundet med



Figur 1. Mekanismerne, både direkte og indirekte, hvor HMOerne spiller en biologisk rolle. 1) Lille procentdel af HMOerne absorberes i blodbanen, hvor de kan påvirke immunceller. 2) HMOer kan interagere med tarmepitelet. 3) Interaktion mellem HMOerne og dendritiske celler i tarmlumen, der potentielt kan føre til immunregulering. 4) Fremme væksten af gavnlige bakterier, såsom bifidobakterier. 5) Igennem bakterielle metabolitter, produceret under nedbrydning af HMOerne, påvirke tarmmiljøet og styrke tarmvæggen. 6) Absorberede bakterielle metabolitter kan stimulere immunregulering.

multiproteinkomplekser kaldet "tight junctions". Tarmepitelcellernes primære rolle er at optage næringsstoffer fra tarmen og overføre dem til blodbanen. Derudover samarbejder tarmepitelcellerne også med immunsystemet i forhold til at skelne mellem harmløse og skadelige bakterier. På den måde udgør de en mekanisk og immunologisk barriere mellem kroppens indre miljø og udefra kommende fremmede elementer. En ubalance i tarmmikrobiotaen kan medføre ødelæggelse af "tight junction"-komplekset. Dette kan forårsage forøget tarmepitelpermeabilitet, hvor bakterier, allergener eller toksiske makromolekyler lettere kan passere. Med tiden kan dette medføre betændelse og potentielt skadelige immunologiske reaktioner [13].

HMOernes evne til at styrke tarmvæggen og fremme immunregulering er blevet påvist både at kunne være en direkte interaktion, men også indirekte via bakterier og deres metabolitter. Da HMOernes strukturer er sammenlignelige med strukturer på andre glykaner fundet i mennesket (e.g. på epitelceller og immunceller), giver dette mulighed for en direkte interaktion imellem HMOerne og humane celler. *In vitro* studier har vist, at HMOer tilsat Caco2 celler (humane tyktarmsceller; cellekulturmodel) sænker epitelpermeabiliteten [14]. Det er ligeledes vist, at HMOer kan binde til receptorer på dendritiske celler (immunceller, der kan optage komponenter fra tarmlumen), og derved interagere direkte med immuncellen. Denne interaktion vil evt. kunne føre til inducering af signaler involveret i immunregulering [15].

Den indirekte effekt er blandt andet blevet undersøgt af Chichlowski et al. [16], der kunne konkludere, at bifidobakterier, der groede på HMOer, kunne stimulere højere ekspresion af "tight junctions" og det antiinflammatoriske cytokin IL-10 i Caco2 og tarmepitelceller. Denne effekt udeblev, hvis bifidobakterierne groede på laktose. Figur 1 illustrerer mekanismerne, hvor HMOer kan påvirke mennesket.

Fremtiden med HMOer

Indtil nu har HMOer kun været tilgængelig for spædbørn via modermælk. Men de positive effekter af HMOer behøver ikke længere kun at være forbeholdt spædbørn, da HMOer nu kan produceres i større mængder vha. bioteknologi. En ny strategi kunne være at anvende HMOer til både børn og voksne ved tilstande, hvor der er ubalance i tarmmikrobiotaen med reduceret antal af bifidobakterier og overvækst af ufavorable bakterier, såsom antibiotika-associeret diarré, irritable tyktarm og inflammatoriske tarmsygdomme.

E-mail:

Louise Kristine Vignæs: louise.vignaes@glycom.com

Referencer

- Gill, S.R., et al., Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*, 2006. 312(5778): p. 1355-9.
- Kato, K., et al., Age-Related Changes in the Composition of Gut Bifidobacterium Species. *Curr Microbiol*, 2017. 74(8): p. 987-995.
- Arbolea, S., et al., Gut Bifidobacteria Populations in Human Health and Aging. *Front Microbiol*, 2016. 7: p. 1204.
- Donovan, S.M. and S.S. Comstock, Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal and Systemic Immunity. *Ann Nutr Metab*, 2016. 69 Suppl 2: p. 42-51.
- Kunz, C., Historical aspects of human milk oligosaccharides. *Adv Nutr*, 2012. 3(3): p. 430S-9S.
- Vester Bøler, B.M., et al., In Vitro Fermentation Characteristics of Select Nondigestible Oligosaccharides by Infant Fecal Inocula. *J. Agricult. Food Chem.*, 2013. 61: p. 2109-2119.
- Marcobal, A. and J.L. Sonnenburg, Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota. *Clin Microbiol Infect*, 2012. 18 Suppl 4: p. 12-5.
- Elison, E., et al., Oral supplementation of healthy adults with 2'-fucosyllactose and lacto-N-neotetraose is well tolerated and shifts the intestinal microbiota. *British Journal of Nutrition* - accepted for publication, 2016.
- Puccio, G., et al., Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017. 64(4): p. 624-631.
- Sun, C.Q., et al., The effect of pH on the inhibition of bacterial growth by physiological concentrations of butyric acid: implications for neonates fed on suckled milk. *Chem Biol Interact*, 1998. 113(2): p. 117-31.
- Schwab, C., et al., Trophic Interactions of Infant Bifidobacteria and Eubacterium hallii during L-Fucose and Fucosyllactose Degradation. *Front Microbiol*, 2017. 8: p. 95.
- Canani, R.B., et al., Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol*, 2011. 17(12): p. 1519-28.
- Fava, F. and S. Danese, Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: friend of foe? *World J Gastroenterol*, 2011. 17(5): p. 557-66.
- Holscher, H.D., L. Bode, and K.A. Tappenden, Human Milk Oligosaccharides Influence Intestinal Epithelial Cell Maturation In Vitro. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017. 64(2): p. 296-301.
- Noll, A.J., et al., Human DC-SIGN binds specific human milk glycans. *Biochem J*, 2016. 473(10): p. 1343-53.
- Chichlowski, M., et al., Bifidobacteria isolated from infants and cultured on human milk oligosaccharides affect intestinal epithelial function. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012. 55(3): p. 321-7.

Madlavning ved stuetemperatur

Af Jens Folke, lean6sigma.eu

Jeg har i de foregående artikler i 2018 beskæftiget mig med de lavere temperaturer i køkkenet, der som oftest er afhængig af moderne teknologier såsom en kølekompressor eller lignende. De er opfundet, fordi madlavning ved stuetemperaturer er forbundet med mikrobiologiske risici såsom turistmaver, madforgiftninger og alskens andre dårligheder, som i værste fald kan involvere bedemanden. Se den spændende artikel i sidste udgave af Dansk Kemi [1]. Som jeg skrev i DK 2018(1/2) giver en temperaturforøgelse på 10°C en forøgelse af reaktionshastigheden for biologiske processer med en faktor 2-3, og det betyder altså noget negativt for velbefindendet, hvis sygdomsfremkaldende bakterier er i eksponentiel vækst i restaurantbuffeten ved stuetemperatur.

Svaret fra fødevarerindustrien på at mindske risikoen for madforgiftning har været udvikling af en lang række konserveringsstoffer (med hver sine E-numre fra 200-299) og varmebehandlingsmetoder, som langt hen ad vejen har været meget effektive, evt. i samspil med køle-fryse-teknologier. Bakterier blev efter Pasteur i høj grad set som noget, der skulle slås ihjel eller hæmmes i udviklingen – og retfærdigvis med god grund – Mozart døde af mellemørebetændelse og Beethoven blev døvet af samme.

Chr. Hansens laboratorium blev derfor sat til at udvikle alskens mikrokulturer til alt muligt fra gær til ølbrygning og til ost, kød, fisk og syrnede mælkeprodukter med bakterier og gærsvampe (foruden de senere abiotiske, enzymatiske processer, som også Novozymes excellerer i). Men først skulle fødevareremnet steriliseres/pasteuriseres, så naturlige mikrokulturer blev elimineret – ikke noget med bare tær i druemosten! Råmælks-oste er noget, vi kun må få importeret fra Frankrig; fermenterede, lufttørrede pølser kun fra Italien/Spanien osv. – ikke fra Danmark, før for nyligt (disse mangelfulde kompetencer i vores uddannelse af levnedsmiddel-ingeniører i Danmark må vi altså gøre noget ved – eller er vi overforsigtige, eller ...?).

Glemte er det, at vi har spist og drukket fermenterede fødevarer i hvert fald i 5.000 år; at korn formentlig i det tidlige agerbrug ved overgangen fra jægersamler kulturen blev dyrket mere for at kunne lave øl end for at undgå sult; og at øl i middelalderen var en vigtig vandrensingsproces, som kompenserede for en uhensigtsmæssig omgang med fækalier fra mennesker og dyr. Surkål blev en konserveringsproces, der muliggjorde overlevelse under den i de nordlige agerbrug frygtede vinter, ligesom de fermenterede pølser, kærnemælken, surmælken, smørret, osten – og ikke mindst ensilagen lavet på eng-høet til hesten og de drøvtyggende husdyr.

Men nu er der ved at ske en revolution inden for ernæringsbiologien: Vi har brug for en mangfoldighed af bakterier i vores mave-/tarmsystem for at blive sunde. Vi har opdaget, at moderkagen ikke er så steril endda; at fødende kvinder inokulerer de nyfødte med vaginale og fækale bakterier fra området

omkring deres vagina-anus, hvilket styrker de smås immunforsvar og reducerer risikoen for kolik ift. kejsersnit-børn; at kvinders bryster og også brystmælken er fulde af bakterier, der overføres til barnet; at brystkræft hos kvinder kan fremmes af visse typer bakterier i brystvævet mælkekirtler og hæmmes af andre typer; at tarmbakterier fra raske personer kan overføres i pilleform til patienter med blødende tarm. Der er mange andre eksempler fra de senere år, se f.eks. min omtale i DK 2016(5).

Lige udkommet er en meget spændende bog om pro- og præbiota [2], hvor man ligefrem omtaler mad med levende mikrokulturer som *functional medicin*, altså at visse typer af mad kan bruges som medicin. Probiota er den lille del af tarmbakterierne, der er sundhedsfremmende, eksempelvis bakterier fra fermentering af grøntsager, mælkeprodukter og formentlig også kødprodukter (selv om forfatterne fraråder ukyndige folk i at eksperimentere selv (se dog DK 2015(3 & 4) for en introduktion til fermenteret kød). Præbiota er den mad, de sundhedsfremmende bakterier lever af, og som vi skal sørge for at få i en alsidig kost, så vores samlede mikrobiota holder tarmen sund, og vi undgår allergier, Alzheimer, type-2 diabetes, fedme og næsten alle andre fortrædeligheder. Der er i bogen ligefrem reference til studier, der indikerer, at tarmbakterierne har betydning for nogle former for psykisk sygdom.

Bogen er en fin introduktion til bakteriel taxologi og giver f.eks. en gennemgang af bakterie-storfamilier som *Firmicutes* (F), *Bacteroidetes* (B), *Actinobacteria*, *Verrucomikrobiota* (anti-inflammatoriske) og *Proteobakterier* (med mange sygdomsfremkaldende bakterier). Et stort F/B-forhold i fæces, har jeg tidligere nævnt (DK 2015(12)), kan betragtes som en indikator for mulig fedme og vice versa, men det gøres i bogen klart, at alle bakteriegrupperne er vigtige – også de sygdomsfremkaldende, der holder vores immunforsvar på dupperne.

Jeg skal ikke referere mere fra bogen, som er absolut læseværdig, andet end konklusionen for at få et sundt mikrobiom:

1. Spis fermenteret mad
2. Spis farverig plantemad
3. Spis fødevarer rige på n-3 fedtsyrer
4. Spis fiberholdig mad (frø, kerner, nødder, korn, bælgrugter)
5. Sov godt, bevæg dig og dyrk de gode relationer (kærlighed?)
6. Drik rent vand
7. Kom ud i naturen
8. Kom regelmæssigt på toilettet

Forskningsområdet er som sagt hedt, og man skal modtage alle kategoriske konklusioner med en sund videnskabelig skepsis. Det gælder også nogle af denne bogs. Specielt er svamperigets betydning, mangelfuldt eller fejlagtigt omtalt. Mælkeprodukter er omtalt, men ikke kød-/fiskeprodukter. Hvad er det, der ifølge sagkundskaben gør behandlet kød som bacon



Strandsennep.



Strand-trehage.



Strandsennepblomst.



Kvan.

og pølser usunde? Er det konserveringsstofferne og nitratsaltet? (altså manglen på fermentering af kødproduktet?). Det er et relevant spørgsmål, da det kan undre, at fermenteret protein fra mælk skulle være sundt, når fermenteret sild eller spegepølse skulle være usundt.

For mig er mad og drikke en kilde til nydelse, gerne i samvær med familie og nære venner. Derfor skal præbiota indpasses i menuen på en sansestimulerende måde – og ikke på en medicinerende måde, medmindre man er syg. Korsblomstfamilien er en af de meget sundhedsanpriste plantefamilier med 3.700 arter fordelt på 350 slægter, og det giver mange muligheder i køkkenet, lige fra broccoli og kål til karse, sennep og peberrod. Så ihukommende de ovenstående otte råd, hvad kan være bedre end en tur til stranden her i forårmånederne efter den korsblomstrede strandkål?

Ved samme lejlighed kan man så indsamle kvan, strandsennep, strand-trehage, strandvejbrede og en mangfoldighed af andre spiselige strandplanter – samt lidt strandmalurt og porse til snapsen. Strand-trehage skal man måske passe lidt på med i rå mængder. Den kan ligesom hvidkløver ved stress (tørke) lave nogle cyanogene glykosider, der kan nedbrydes til hydrogen-cyanid. Der er eksempler på forgiftning af kvæg og heste, men vist ikke mennesker. Pluk den derfor i strandkanten og brug den i rå tilstand kun som krydderurt. Ved stuvning damper blåsyren af [3]. Kvan er heller ikke god i rå tilstand, men roden kan om vinteren anvendes til snaps og det samme kan de tidlige forårsskud, men pas på forveksling med andre skærmpplanter – nogle af dem er meget giftige [4].

Koldt-bord menu (med betydelige elementer af tilberedninger ved stuetemperatur):

1. Langtidsmodnet sild med karrydressing på æble og timian
2. Østers med strandurter (østers serveres køleskabskolde!)
3. Fiskefrikadeller med fermenteret strandkålssalat (eller hvidkålssalat)
4. Salat af strandurter med kimchi, ramsløg og vinaigrettedressing på jomfruolie
5. Stilton med valnødder og svesker

Tilbehør og drikke:

- Surdejsrugbrød og landtidshævet hvedebrød (DK 2014(3 & 4); DK 2017(10))
- Kryddersnaps (DK 2015(6/7))
- Hvedeøl, India Pale Ale, klosterøl m.fl.
- Kombucha, kefir m.fl., hvis du vil undgå ethanol

Jeg kan ikke bringe alle disse opskrifter her, men jeg vil bringe nogle stykker af dem hen over sommeren på Facebook-gruppen: Køkkenkemisten. Dog synes jeg denne opskrift på kimchi fortjener et resumé.

E-mail:

Jens Folke: jens.folke@lean6sigma.eu

Kilder

1. A. Detmer, M. Fink, H. Ingmer, C. Jørgensen, J. Kjeldgaard, T.W. Schou & C.S. Vegge: Desinfektion: Sygehus versus fødevareindustri. Dansk Kemi 99(3), 2018.
2. S. Pugliese, A.I. Hollensberg & C.G. Mortensen: Probiota & præbiota – sådan holder du liv i tarmen og forstanden. Musmann Forlag, 2018.
3. P. Mølgaard: Giftige planter. Koustrup & Co. 2014.
4. B. Kristiansen. Danmarks vilde spiseplanter. Gyldendal 2016.

Kimchi

Ingredienser:

- 1 l vand
- 20 g salt
- 1 kinakål (500 g)
- 2 gulerødder (150 g)
- ½ lille kinaradise (300 g)
- 1 bundt forårsløg
- 20 g ingefær (skrællet)
- 20 g gurkemeje (skrubbet)
- 3 fed hvidløg
- 2 spsk. fishsauce
- 2 friske, røde chilier
- Evt. et par spsk. starterkultur fra surkål eller lignende

Fremgangsmåde

Skær kinakål i ¾-1 cm strimler og hæld saltvand over. Lad det trække i kruken under låg i et par timer. Riv gulerødder og kinaradise groft. Skær roden af forårsløg og skær i fine skiver. Finhak ingefær, gurkemeje, hvidløg og chili. Afdryp kålen, men gem noget saltvand. Bland alle ingredienser i kruken, som er blevet steriliseret med kogende vand og stamp grøntet godt, til det safter. Sørg for, at det er dækket af væske (brug om nødvendigt saltvandet) og dæk med låg. Lad det fermentere i 3-4 dage – smag når det har fået nok syrlighed. Sæt det så på køl og nyd det over de næste mange måneder ☺

Vælg den rigtige vakuumteknologi

Følgende kriterier er vigtige, når den rigtige vakuumteknologi til kemiske og farmaceutiske processer skal vælges: Pumpehastighed, følsomhed overfor procesgasser og opfyldelse af alle krav til CIP (Clean in place) rengøring og gasgenvinding.

Her gennemgås de tre vakuumteknologier, der oftest anvendes i kemiske og farmaceutiske behandlingsteknologier:

- Væskeringsvakuumpumper
- Tørtløbende skruevakuumpumper
- Oliesmurte lamelvakuumpumper.

Væskeringsvakuumpumper

Væskeringsvakuumpumper anvendes i mange applikationer.

De er roterende forskydningspumper med et løbehjul, der er excentrisk anbragt i et cylindrisk hus. Vand anvendes normalt som driftsvæske. Pumpehjulets rotation skaber en vækering på indersiden af huset, der forsegler mellemrummet mellem de enkelte lameller. Gassen transporteres i mellemrummet mellem midten, de enkelte lameller og væsken. Takket være den excentriske placering af løbehjulet øges volumen af disse rum, hvorved mediet suges ind gennem indløbet. Da pumpehjulet fortsætter med at rotere, reduceres rummets volumen, hvorved mediet komprimeres og udledes igen gennem udledningen. Væskeringsvakuumpumper kan betjenes som et simpelt kontinuerligt flowsystem, eller som et delvist eller totalt recirkulationssystem.

Væskeringsvakuumpumper har vist sig at være robuste og pålidelige vakuumpumper i kemiske processer. Driftsvæsken i kompressionskammeret afleder kontinuerligt kompressionsvarmen, så vakuumpumpen virker næsten isothermisk. Det betyder, at procesgassen ikke opvarmes i en bemærkelsesværdig grad, og vakuumpumpen virker ved relativt lave temperaturer, hvilket reducerer risikoen for uønskede reaktioner eller en eksplosion. En lav driftstemperatur gør det også lettere at kondensere dampe og gasser, hvilket øger vakuumpumpens nominelle pumpehastighed.

Der benyttes normalt vand til at danne vækeringen inde i pumpen. Ethylenglycol, mineralolier eller organiske opløsningsmidler anvendes også ofte i praksis. Det ultimative tryk i vakuumpumpen afhænger af væskens damptryk og viskositet. Driftsvæskens viskositet vil påvirke vakuumpumpens strømforbrug.

Væskeringsvakuumpumper findes på markedet i forskellige versioner, materialer og akseltætninger.

Fordele ved væskeringsvakuumpumper:

- De er ikke følsomme overfor dampe eller væsker, der kommer ind i systemet
 - De forskellige materialeversioner gør det muligt at tilpasse dem til procesgassen
- Ulemper ved væskeringsvakuumpumper:*
- Eventuel forurening af driftsvæsken med konden-



Driftsprincippet for Huckepack oliesmurt lamelvakuumpumpe, med enkelt olie gennemløb.

sat fra procesgassen gør det nødvendigt at behandle driftsvæsken efterfølgende, inden den bortskaffes

- Højt energiforbrug
- Det ultimative tryk afhænger af driftsvæskens damptryk.

Tørtløbende skruevakuumpumper

Tørtløbende skruevakuumteknologi anvendes også ofte i kemiske og farmaceutiske industrier. Teknologien er dog relativt ny sammenlignet med vækeringsteknologi.

I 1990'erne lancerede Busch den første tørtløbende skruevakuumpumpe på markedet, Cobra AC. Den væsentligste forskel i forhold til væskeringsvakuumpumpen er, at skruevakuumpumper ikke kræver driftsvæsker for at komprimere procesgassen. Derfor kaldes det en "tør" skrue vakuumpumpe.

I en skruevakuumpumpe roterer to skrueformede rotor i modsatte retninger. Det pumpe medium er fanget mellem cylinderen og skruekamrene, det komprimeres og transporteres til gasudløbet. Under kompressionsprocessen kommer skruerotorerne ikke i kontakt med hinanden eller cylinderen. Gennem en præcis fremstilling og minimal afstand mellem de bevægelige dele muliggør dette driftsprincip et lavt ultimativt tryk på <0,1 mbar.

Skruevakuumpumper arbejder ved hjælp af vandkøling, som sikrer jævn



Driftsprincippet for en moderne skruevakuumpumpe.



Driftsprincippet for en to-trins væskeringsvakuumpumper

temperaturfordeling i pumpehuset og dermed termisk stabilitet i hele processen.

Moderne skruevakuumpumper har varierende størrelse skruer, hvilket resulterer i prækompression af procesgasserne. Fordelen er, at både gastemperaturen og strømforbruget i vakuumpumpen kan reduceres betydeligt. I ældre generationer af skruevakuumpumper er skrueens størrelse den samme over hele længden. Det medfører kompression af procesgassen i skrueens sidste halvdrejning, hvilket genererer for stor termisk belastning der. Derfor er det vanskeligere at justere til den ideelle driftstemperatur med vandkøling. Generelt arbejder tørtløbende skruevakuumpumper ved højere temperaturer end væskeringsvakuumpumper. Kondensation af procesgaselementer elimineres i vid udstrækning. Dette gør det muligt for procesgassen at blive transporteret gennem vakuumpumpen uden forurening eller reaktion med en driftsvæske. Støbejern er det standardmateriale, der anvendes til de dele, der er i kontakt med det pumpede medium. Det er enten ubehandlet eller behandlet med en speciel coating, der gør det resistent over for næsten alle kemikalier. Efter processen anbefales det at skylle vakuumpumpen med en egnet rengøringsvæske og rense den med nitrogen for at undgå korrosion og deponering under stilstand.

Med forskellige kompressionssystemer og forskellige belægninger kan skruevakuumpumper fra Busch konfigureres til at være kompatible med ethvert kemikalie.

Fordele ved tørtløbende skruevakuumpumper:

- Tør kompression, ingen kontaminering eller reaktion mulig mellem procesgas og driftsvæske
- Højt vakuumniveau
- Energieffektiv
- Kan konstrueres til næsten alle procesgasser takket være materialevalg og temperaturregulering

Ulemper ved tørtløbende skruevakuumpumper:

- Følsomme over for partikler, der kommer ind i systemet
- Kan ikke anvendes med procesgasser, der er reaktive ved høje temperaturer.

Oliesmurt lamelvakuumpumpe, med enkelt oliegentnemløb

Oliesmurte lamelvakuumpumper er i dag blandt de mest anvendte mekaniske vakuumpumper i branchen. I 1960'erne udviklede Busch Huckepack, en to-trins oliesmurt lamelvakuumpumpe, med enkelt oliegentnemløb specielt designet til kemisk og farmaceutisk processteknologi.

I Huckepack lamelvakuumpumperne er to kompressionstrin stablet og forbundet til hinanden, hvilket letter startkompressionen af procesgassen i det første trin og den sekundære kompression i det efterfølgende andet trin. Derved opnås et lavere ultimativt tryk.

Disse vakuumpumper har en enkelt oliesmøring, hvilket betyder, at en prædefineret mængde driftsvæske, olie eller anden mediekompatibel væske injiceres i kompressionskammeret. Lamelvakuumpumperne er vandkølede, hvilket gør det muligt at regulere driftstemperaturen inden for et bestemt område.

Huckepack lamelvakuumpumper er roterende forskydningspumper. Lamellerne er anbragt i sprækkerne i rotoren, som roterer excentrisk i et cylindrisk hus. På grund af den centrifugalkraft, der opstår ved rotorens roterende bevægelse, glider lamellerne ud af sprækkerne, og de kommer i kontakt med cylindervæggen. Det skaber mellemrum med forskellige volumener, som igen skaber sugnings- og komprimeringseffekten. For at reducere friktionen og forbedre tætningen sendes olie kontinuerligt ind i kompressionskammeret. Denne proces finder sted i begge kompressionstrin, før procesgassen udledes sammen med driftsvæsken via

udløbet og efterfølgende fjernes. Begge faser er vandkølede. Versioner med enkelt vandgentnemløb og vandcirkulation er tilgængelige.

Da smøremidlet kun strømmer gennem vakuumpumpen én gang, kan næsten alle væsker med en viskositet i intervallet 150 centistokes (cSt) anvendes. Disse skyller hele tiden vakuumpumpen under drift, hvilket beskytter mod korrosion og aflejringer. Der tilbydes lameller af tre forskellige materialer for at sikre resistens over for de fleste opløsningsmidler.

Fordele ved oliesmurt lamelvakuumpumpe, med enkelt oliegentnemløb:

- Højt vakuumniveau
- Ekstremt robust og pålidelig
- Nem service
- Velegnet til transport af syredampe og monomerer eller produkter, der fører til polymerisering, når andre vakuumteknologier anvendes

Ulemper ved oliesmurt lamelvakuumpumpe, med enkelt oliegentnemløb:

- Driftsvæsker skal behandles eller bortskaffes korrekt.

Alle de nævnte vakuumteknologier har fordele og ulemper. Der er ingen enkelt ideel løsning til alle applikationer. Det er derfor vigtigt at søge konsultation fra en vakuumekspert og tage højde for alle vigtige parametre i processen. Det begynder med procesbetingelser, procesgasser og integration i processtyring gennem økonomisk effektivitet, sikkerhed og pålidelighed af fremtidig vakuumgenerering. I de fleste tilfælde fører overvejelsen af disse faktorer til et tilpasset vakuumsystem, der er direkte skræddersyet til kravene.

Yderligere information:
Busch Vakuumteknik A/S
Tlf. 87 88 07 77

Ny SmartBlue app

Endress+Hauser præsenterer SmartBlue app, der er en trådløs konfiguration af dit instrument via Bluetooth. SmartBlue appen kan samtidig spare brugeren tid på grund af mobil adgang til diagnostik og procesoplysninger selv i farlige områder. Når man downloader appen, skal man blot være indenfor en radius af 20 meter af instrumentet for at benytte den. Især på steder, der er svære at nå, eller på farlige steder, er det meget fordelagtigt at idriftsætte og betjene instrumentet via SmartBlue appen. Selve opsætningen er meget intuitiv og en del kunder har allerede spa-

ret væsentlig tid bare på selve idriftsættelsen. I forbindelse med vedligeholdelse er alle data altid lige ved hånden i realtid. SmartBlue appen er baseret på trådløs Bluetooth-teknologi, og der kræves ingen separat driver. Dataene sendes i kodet og sikkert format og systemet er godkendt af det anerkendte tyske institut Fraunhofer.

For at øge brugervenligheden har Endress+Hauser valgt at anvende den samme app til flere måleprincipper. I øjeblikket kan man benytte den både på flow og niveau, og det er blot et spørgsmål om kort tid, før flere måleprincip-



per får inkorporeret den nye innovative SmartBlue app.

Yderligere information:

Endress+Hauser

Tlf. 39 55 81 07

E-mail:

oline.westerdahl@dk.endress.com

www.dk.endress.com

Opgraderet omrører

Alfa Laval præsenterer ALTB-omrøreren, som tilbyder en blandingsløsning, der opfylder ethvert krav inden for hygiejneindustriene.

Omrøreren kan dimensioneres til de fleste anvendelsesområder i både atmosfæriske tanke og tryktanke og har stor fleksibilitet i det mekaniske design.

En bundstøtte kan skabe en mere økonomisk konfiguration og ALTB-omrøreren har med en ny opgraderet bundstøtte en række fordele, der kan styrke proceseffektiviteten:

- Mindre friktion = færre slidriller og længere levetid.

- Uafhængig af rotationsretning = sikker drift uden risiko for, at delene går i stykker.
- Hygiejnisk design i henhold til EHEDG-retningslinjerne = fremragende produktsikkerhed.
- Temperaturbestandig op til 150°C = mindre udvidelse og tæthed selv ved høje temperaturforskelle.
- Forbedret hygiejnisk design = nemmere at installere, rengøre, inspicere og vedligeholde. Ingen løft af akslen.

EnSaFoil-pumpehjulet og det specialudviklede EnSaFerm-pumpehjul til fermenteringsbrug reducerer energiforbruget og produktets varmeoptagelse. Pumpehjulenes form er udviklet på

grundlag af omfattende fluiddynamiske undersøgelser og gør dem op til 400% mere effektive end standard pumpehjul.

Ud over at minimere energitabet kører vores pumpehjul med nedsat hastighed uden at nedsætte pumpekapaciteten. Sammenlignet med omrørere med konventionelle pumpehjul reducerer de energiforbruget med op til 80%.

Konfiguration til brug under sterile/aseptiske forhold er også mulig. Dimensionering og tilpasning af omrøreren til den konkrete opgave sikrer optimeret strømforbrug og prissætning.

Yderligere information:

Alfa Laval

Tlf. 79 32 22 00

Kalibrator til luftprøvetagningspumper

Buhl & Bønsøe præsenterer fra Casella, Flow Detective-kalibrator til luftprøvetagningspumper. Produktet er det første i branchen, som kan registrere og måle pulseringer med en batterilevetid på op til 70 timer.

Hvert år registreres mange tilfælde af åndedræts- og luftvejsproblemer. Disse er typisk forårsaget eller forværres af en daglige arbejde. Mange dødsfald som følge af lungesygdomme kan knyttes til eksponering på arbejdspladsen. Det er arbejdsgiverens pligt at beskytte medarbejderens helbred gennem overvågning af blandt andet luftkvalitet. Casellas kalibrator er en oplagt løsning til kontrol og kalibrering af luftprøvetagningspumper for at sikre korrekt pumpeflow med sporbare måleresultater.

Det er en elektronisk kalibrator til

flowmetre, som er designet til at måle og kontrollere flow i luftprøvetagningspumper med en usikkerhed bedre end 2%. Enheden er den første på markedet med Bluetooth-forbindelse via Casellas Airwave App. Airwave appen giver mulighed for fjernkontrol af luftprøvetagningspumper (Apex/flowDetective) og støjmålere, og man kan dermed sende resultater og kalibreringsinformation direkte via e-mail for forbedret sporbarhed og kalibreringsprocedurer.

Udover at registrere luft-hastighed kan der samtidigt måles pulseringer – hvis pulseringen overstiger 10%, vil der komme en advarsel. Luftprøvetagningspumpe skal have et pulseringsniveau på

mindre end 10% for at overholde ISO 13137. Et højere pulseringsniveau giver et ustabil flow og har en negativ indvirkning på adskillelsen af partikelfraktioner ved prøvetagning med cyklon.

Yderligere information:

Tlf. 20 36 03 96

E-mail: dnl@buhl-bonsoe.dk

www.buhl-bonsoe.dk



Leverandørregister

Analyse

A

Automatisk steril prøveudtagning



Svanholm.com
Nordisk Pharma
og Analyzer Center
Tlf. 70 26 58 11 - Fax 69 80 31 33
mail@svanholm.com
www.svanholm.com
Automatisk steril udtag og håndtering
af prøver fra Upstream og Downstream

E

Elektrospinning og elektrospinning



Svanholm.com
Nordisk Pharma
og Analyzer Center
Tlf. 70 26 58 11 - Fax 69 80 31 33
mail@svanholm.com
www.svanholm.com
Coating af partikler/dråber som fibre
og Nano/mikro-partikler. Fra Lab til GMP

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 analyzer
udvalg til lab, pilot og proces

FTIR-udstyr



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

L

Laboratoriearmaturer

Broen LAB A/S
Drejervænget 2
5610 Assens
Tlf. 63 76 63 76
lab@broen-lab.com
www.broen-lab.com

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

Massespektrometre



Svanholm.com
Nordisk Pharma
og Analyzer Center
Tlf. 70 26 58 11 - Fax 69 80 31 33
mail@svanholm.com
www.svanholm.com
MS til fermenterings-offgas samt
styring af farmaceutisk vakuumtørring

N

NIR-analyse/-udstyr



Bruker Optics Scandinavia AB
Vallgatan 5
SE-17067 Solna
Tlf. +46 8 655 25 10 -
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
Online proces NIR til R&D og GMP
i pulvertørring og pulver-opblanding

O

Opvaskemaskiner



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

R

RAMAN-udstyr



Svanholm.com
Nordisk Pharma
og Analyzer Center
Tlf. 70 26 58 11 - Fax 69 80 31 33
mail@svanholm.com
www.svanholm.com
Håndholdte (ID) + transportable
Raman spektrometre med høj
nøjagtighed

S

Sterile CO₂-inkubator arbejdsbænke



Svanholm.com
Nordisk Pharma
og Analyzer Center
Tlf. 70 26 58 11 - Fax 69 80 31 33
mail@svanholm.com
www.svanholm.com
Baker Ruskinn hypoxia Workbench
kombinerer LAF og CO₂-inkubator

Produktion

Ø

Øjenskyll



Help Care Company ApS
Industrivej 19
8881 Thorsø
Tlf. 22 20 30 64
info@helpcarecompany.dk
www.helpcarecompany.com

Service & miljø

P

Patenter



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

Software

A

Arbejdspladsbrugs- anvisninger og etiketter



CHYMEIA ApS

Universitetsparken 2
4000 Roskilde
Tlf. 72 40 16 22
info@chymeia.dk
www.chymeia.dk
APB/SDS software med beregning af
CLP klassificeringer

Har du spørgsmål ang.
leverandørregistret,
så kontakt venligst
Heidi Thode på enten
tlf. 43 24 26 62 eller på
ht@techmedia.dk

Du kan også finde mere
information på vores
hjemmeside:
www.techmedia.dk

Du kan også finde
dansk kemi her:

www.kemifokus.dk

www.facebook.com/
UNG.KEMI



18th Nordic Symposium on Catalysis - NSC2018

Hvornår:
26.-28. august 2018

Tilmeldingsfrist:
26. august 2018

Arrangementsnummer:
1324656

Hvor:
IDA Mødecenter
Kalvebod Brygge 31-33
1780 København V

Link til tilmelding - og meget mere info:
<https://universe.ida.dk/arrangement/18th-nordic-symposium-on-catalysis-nsc2018-324656/>

The Organizing Committee invite you to
participate in the 18th Nordic Symposium

on Catalysis to be held in August 2018 in
Copenhagen.

The NSC conference series is biannual and
organized within the Nordic Catalysis Society
framework.

The aim of the conference is to create a breed-
ing ground for ideas by ensuring meetings
between researchers and catalyst developers,
from academy as well as industry, within all
aspects of catalysis.

The conference will cover catalysis broadly and
will be organized with plenary lectures, Berzelius
lecture and parallel sessions with Nordic keynote
lectures and accepted oral contributions covering
aspects from theory and modelling to applied sci-
ence and engineering. The conference language
will be English.

Ingeniørforeningen, IDA, Kalvebod Brygge 31-33, 1780 København V
Tlf.: 33 18 46 34, Anne Dalgaard
website: ida.dk, e-mail: ada@ida.dk



KEMISK FORENING

Universitetsparken 5
DK-2100 København Ø
www.chemsoc.dk

The Danish Chemical Society
Founded 1879

Sommerudflugt

Dansk Selskab for Historisk Kemi afholder
sin årlige sommerudflugt som en *Historisk-
Kemisk Byvandring* i det centrale København.

Begivenheden finder sted **lørdag den 25.
august 2018** med start kl. **10.30** på **Sølvtor-
vet**. Efter et par timers spadseretur i adstadigt
tempo med besigtigelse af et antal lokaliteter
med historisk betydning for kemien i Dan-
mark vil der være mulighed for at nyde en

traditionel frokost i selskab med kollegerne,
dog for egen regning.

Interesserede bedes for nu notere sig tid og
sted. En fornyet bekendtgørelse med flere detal-
jer vil blive bragt i næste nummer af Dansk
Kemi og på selskabets hjemmeside.

Spørgsmål af enhver art om arrangementet
kan rettes til selskabets sekretær på
turedamhus@outlook.dk



The Danish Chemical Society Annual Meeting 2018

23th of August 2018, Odense,
University of Southern Denmark

Plenary lecture
Prof. Herbert Waldmann
"Evolution-Guided Bioactive Compound Design"

Max Planck Institute (MPI) of Molecular Physiology Dept. of
Chemical Biology and Technical University of Dortmund

The Division of Organic Chemistry/Sektionen for Organisk Kemi

The Division of Pharmaceutics and Biopharmaceutics/Sektionen for Farmaci og Biofarmaci

The Division of Inorganic Chemistry/Sektionen for Uorganisk Kemi

The Division of Theoretical Chemistry/Sektionen for Teoretisk Kemi

Danish Society of Medicinal Chemistry and Chemical Biology/Dansk Selskab for Medicinalkemi og Kemisk Biologi

Society of Chemical Engineering/IDA Kemi

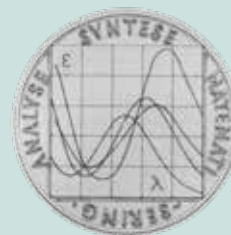
The Division of Analytical Chemistry/Selskabet for Analytisk Kemi

The Danish Society of the History of Chemistry/Dansk Selskab for Historisk Kemi

Danish Society for Molecular Spectroscopy/Dansk Forening for Molekylspektroskopi

Ellen og Niels Bjerrums Kemikerpris 2018/Ellen and Niels Bjerrums Chemistry Award 2018

Free registration - <http://webpay.sdu.dk/system/kf2015/>



Mødekalender (4) 2018

- | | |
|------------------------|--|
| 23.8. 2018 | Kemisk Forening årsmøde. SDU Odense. Se dk 2018, 3. |
| 25.8. 2018 | Dansk Selskab for Historisk Kemi, sommerudflugt. |
| 26.-28. 8. 2018 | Ingeniørforeningen IDA Kemi, 18th Nordic Symposium on Catalysis – NSC2018, IDA Mødeceter, Kalvebod Brygge 31-33, København V. Se dk 2017, 11/12. |

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

HOW **SUITE** IT IS



DSC2500



SDT650



TGA5500

DISCOVER the **BEST**
DSC, TGA & SDT
systems **EVER**
designed.

- Highest sensitivity and flattest baselines
- Most accurate temperature control
- Most flexible and efficient atmosphere control
- Rugged and reliable automation
- Best sample-atmosphere interaction
- Most versatile control and analysis software