# Øvelsesvejledning – Fremstil dit eget lægemiddel

## Oversigt over øvelsen

|  |  |
| --- | --- |
| Forberedelse | 1. Se de tre videoer (hver video tager ca. 10 min):
	1. Lægemidler, lægemiddelfremstilling og den orale administrationsvej
	2. Emulsioner, emulgatorer og fysisk stabilitet
	3. Introduktion til øvelsen – ”Fremstil dit eget lægemiddel”
2. Læs denne Øvelsesvejledning
 |
| Før øvelsen | Vælg sammensætning og fremstillingsmetode |
| Lav jeres fremstillingsplan |
| Øvelsen | Fremstil jeres emulsioner |
| Vurder jeres emulsioner på fremstillingsdagen |
| Efter øvelsen | Besvar og diskuter diskussionsspørgsmål |

## Formål

Mange patienter med stærke smerter medicineres med opioider, fx morfin, der giver bivirkninger som forstoppelse. Derfor er der mange voksne, som har kronisk forstoppelse, og som derfor må tage medicin mod dette over længere perioder.

I denne øvelse skal du og din gruppe sammensætte, fremstille og vurdere et flydende oralt lægemiddel (en emulsion) til voksne, som indeholder paraffinolie til behandling af forstoppelse. Emulsionen skal sammensættes og fremstilles, så 1) medicinbrugeren har lyst til at indtage paraffinolie, 2) emulsionen er stabil, og 3) dosis kan udtages og administreres korrekt.

## Baggrund

Paraffinolie virker blødgørende, og anvendes medicinsk til behandling af blandt andet tør hud ved fx eksem, og til forstoppelse ved at blødgøre afføringen. Til behandling af forstoppelse anvendes doser på 15-45% v/v paraffinolie til voksne. Paraffinolie er uden smag og lugt, men har oliekonsistens. Da de færreste har lyst til at drikke ren olie, markedsføres en oral o/v-emulsion til administration af paraffinolie.

## Forberedelse – se de tre videoer

Inden du påbegynder øvelsen, skal du se de tre videoer på hjemmesiden og læse denne øvelsesvejledning grundigt.

## Før øvelsen – vælg sammensætning og fremstillingsmetode

Som en del af øvelsen, skal I planlægge jeres forsøg i gruppen før udførelsen. I skal fremstille 2 emulsioner med forskellig sammensætning eller fremstillingsmetode. Hver emulsion skal have et endeligt volumen på 100 ml. Ved planlægning af jeres forsøg, skal I vælge at undersøge effekten af én af de følgende fire parametre (a-d):

1. Valg af emulgator
	* Fremstil én emulsion, hvor overvejende emulgator til vandfase anvendes.
	* Fremstil én emulsion, hvor overvejende emulgator til fedtfase anvendes.
2. Koncentration af paraffinolie:
	* Fremstil én emulsion med en koncentration af paraffinolie på under 40% v/v.
	* Fremstil én emulsion med en koncentration af paraffinolie på over 60% v/v.
3. Koncentration af emulgator (til vandfase):
	* Fremstil én emulsion, hvor koncentrationen af emulgator er 0,5% w/v eller mindre.
	* Fremstil én emulsion, hvor koncentrationen af emulgator er større end 0,5% w/v.
4. Fremstillingsmetode og blandingstid:
	* Fremstil to emulsioner med samme indhold
	* Anvend to forskellige fremstillingsmetoder ved fremstilling af emulsionerne eller forskellige blandingstider. De forskellige metoder er gennemgået i teorivideoerne.

Derudover skal I overveje tilsætning af smagsstof og/eller farvestof til emulsionerne.

## Før øvelsen – lav jeres fremstillingsplan

Planen SKAL godkendes af jeres lærer før øvelsens start.

Lav en fremstillingsplan i det vedlagte skema over de sammensætninger eller fremstillingsmetoder, som I ønsker at teste.

### Råvarer

Paraffinolie, ionbyttet vand, hjælpestoffer (emulgator (til fedtfase), emulgator (til vandfase), smagsstof, farvestof).

### Udstyr

Måleglas (10 ml og 100 ml), bægerglas (50 ml og 100 ml), 100 ml klare glasflasker, afvejningsske eller pipette, vægt (0,5-5 g), magnet og magnetomrører, skål, piskeris, infrarødt termometer, centrifuge + rør, lineal, ethanol til at fjerne sprittusch, mikroskop.

## Øvelsen – fremstil jeres emulsioner

Følg jeres fremstillingsplan.

1. To bægerglas mærkes ”1” og ”2”.
2. Ionbyttet vand afmåles i måleglas og overføres til bægerglas ”1”.
3. Evt. smagsstof afmåles og overføres til bægerglas ”1”.
4. Vandfase emulgator afvejes og tilsættes bægerglasset ”1”.
5. Ingredienserne i bægerglas ”1” blandes sammen ved forsigtigt at ryste glasset.
6. Paraffinolie afmåles i måleglasset og overføres til bægerglas ”2”.
7. Bægerglas ”2” tilsættes magnet og placeres på magnetomrører, som startes.
8. Indhold fra bægerglas ”1” tilsættes til bægerglas ”2” under magnetomrøring.
9. Efter 5 min overføres emulsionen til en 100 ml glasflaske med låg.

Husk at opløse eventuelle vandopløselige hjælpestoffer (emulgator til vandfasen, smags - og farvestoffer) i vandfasen og fedtopløselige hjælpestoffer (emulgator til fedtfasen) i fedtfasen (paraffinolien), inden I blander de to faser.

## Øvelsen – vurder jeres emulsioner

Noter jeres vurdering af emulsionerne i vedlagte skema. Vurdering af de fremstillede emulsioner foretages ved:

1. visuel vurdering
2. bestemmelse af dråbestørrelse ved mikroskopi
3. vurdering af emulsionstype (o/v- eller v/o-emulsion)
4. bestemmelse af paraffinoliekoncentrationen i en dosis
5. vurdering af evt. faseadskillelse efter kort henstand

### 1) Visuel vurdering

Ryst emulsionerne ensartet (lige kraftigt og i samme tidsperiode).

Vurder udseendet af emulsionerne:

1. Ser de ens ud?
2. Er de homogene (ensartede)?
3. Kan der observeres dråber eller koalescens?
4. Noter farve og lugt
5. Tag billeder af emulsionerne

Hvis der er andre observationer, noteres disse også.

### 2) Bestemmelse af dråbestørrelse ved mikroskopi

Det er vigtigt at bestemme dråbestørrelser, fordi dråbestørrelsen hænger sammen med den fysiske stabilitet. For at modvirke sedimentation skal dråbestørrelsen være lille. Det er også vigtigt at være opmærksom på, om der er store dråber til stede, da disse er centre for mulig koalescens.

Mikroskopi på emulsionerne foretages således:

1. Omryst emulsionen.
2. Udtag en prøve på omkring 1 ml af emulsionen.
3. Tilsæt en dråbe vandopløseligt farvestof til prøven. Hvis det tilgængelige farvestof er på pulverform, opløses det først i en smule vand før tilførsel.
4. Omrør prøven med farven.
5. Overfør en dråbe af prøven til objektglas og anbring dækglas på prøven.
6. Iagttag emulsionen i mikroskop ved højeste forstørrelse.
7. Noter udseende og andre observationer. Tag eventuelt billeder.
8. Noter om dråberne eller mediet er blevet farvet (se bestemmelse af o/v- og v/o-emulsioner).
9. Bestem dråbestørrelse. Bestem diameteren af mindst 3 repræsentative dråber og beregn gennemsnitsdiameteren.

### 3) Vurdering af emulsionstype (o/v eller v/o-emulsioner)

Om en emulsion er en o/v- eller v/o-emulsion kan bestemmes ved tre forskellige metoder. Dette er vigtigt at undersøge for at vurdere, om I har lavet den ønskede emulsionstype. I kan forsøge jer med alle tre metoder.

Den *første metode* er at undersøge, om emulsionen er blandbar med vand eller olie. En emulsion vil som princip kun blandes med en væske, der er blandbar med emulsionens dispersionsmedie. Kun o/v-emulsioner vil derfor blandes med vand. Hvis du i forbindelse med madlavning har skulle vaske smør af dine hænder, ved du, hvor svært det er. Dette skyldes at smør er et eksempel på en v/o-emulsion, og er derfor ikke blandbar med vand. Ved at blande en lille prøve af en omrystet emulsion med vand, kan det ud fra blandbarheden bestemmes om emulsionen er o/v eller v/o.

Den *anden metode* er ved visuel vurdering efter henstand af emulsionen. Denne metode kan især anvendes ved ustabile emulsioner. Her vil o/v-emulsioner typisk danne fløde, da den disperse fase (paraffinolie) har en lavere densitet end dispersionsmediet (vand) og vil flyde ovenpå. Modsat vil v/o-emulsioner, hvor densiteten af den disperse fase (ionbyttet vand) er højere end dispersionsmediet (paraffinolie) sætte fod af samme grund, da vandet vil sedimentere. Hvis der observeres enten dannelse af fløde eller fod, vil dette kunne bruges som en indikation for om emulsionen er henholdsvis o/v (flødedannelse) eller v/o (foddannelse), se figur 1.

*Figur 1. Flødedannelse vil typisk ses for o/v-emulsioner og foddannelse typisk ses ved v/o-emulsioner.*



Den *tredje metode* til typebestemmelse er ved anvendelse af vandopløseligt farvestof. Dette har du netop gjort i ovenstående øvelse med bestemmelse af dråbestørrelse. Ved at anvende vandopløseligt farvestof, kan det ved mikroskopi bestemmes om emulsionen er o/v eller v/o afhængig om det henholdsvis er dispersionsmediet eller den disperse fase (dråberne), der farves. Nedenfor i figur 2, ses en illustration samt mikroskopi af en o/v- og v/o-emulsion med vandopløseligt rødt farvestof.

*Figur 2 Principskitser og mikroskopibilleder af hhv. o/v og v/o – emulsioner, hvor den vandopløselig røde farve befinder sig i hhv. dispersionsmediet (o/v-emulsion) eller i den disperse fase (v/o-emulsion).*

|  |  |
| --- | --- |
| o/v-emulsion  | v/o-emulsion  |
| Et billede der viser en o/v emulsion  | Fire billeder; de første to viser o/v emulsion, de sidste to en v/o emulsion.  | Et billede der viser en v/o emulsion  | Et billede der viser en v/o emulsion  |

### 4) Bestemmelse af paraffinoliekoncentration i en dosis

Når du fremstiller lægemidler, er det vigtigt at kvalitetstjekke og undersøge om der er dosisvariation.

Fremgangsmåde til bestemmelse af koncentrationen af paraffinolie:

1. Omryst hver emulsion, udtag straks 3 prøver af samme volumen fra hver fremstillet emulsion og overfør til et eppendorfrør/centrifugerør. Husk at notere volumen af de 3 prøver i skemaet.
2. Centrifuger prøverne i 5 min.
3. Observer om der er fuldstændig faseadskillelse mellem vand - og fedtfasen. Hvis dette ikke er tilfældet, centrifugeres prøverne igen. Ionbyttet vand har en højere densitet end paraffinolie, og vil ved fuldstændig faseadskillelse være den nederste fase, mens paraffinolie vil findes som den øverste fase.
4. Afhængig af udstyr kan koncentrationen af paraffinolie bestemmes ved:
	* *Volumenaflæsning* på prøverør. Hvis voluminer kan aflæses på rørene, kan volumenet af faserne og dermed koncentrationen af paraffinolie bestemmes ved én af følgende formler:
	* Anvendelse af *måleudstyr*. Udtag den øverste fase (fedtfasen) af prøven og anvend måleudstyr til at bestemme voluminet af fasen. Beregn derefter koncentrationen ved følgende formel:
5. Noter mængden af paraffinolie i hver prøve i skemaet. Stemmer den bestemte koncentration af paraffinolie i prøverne overens med koncentrationen i emulsionerne?

### 5) Vurdering af faseadskillelse efter kort henstand

Det er vigtigt at vurdere faseadskillelse efter kort henstand for at se, hvor stabil emulsionerne er. Vurdering af faseadskillelse foretages ved først at måle den totale højde af emulsionen ved brug af lineal eller andet måleredskab, hvorefter højden af den disperse fase måles.

Fasehøjden af den udskilte fase i % udregnes for hver af de tre emulsioner:

## Efter øvelsen - diskussionsspørgsmål

Efter fremstilling og vurdering af emulsionerne, skal I besvare følgende diskussionsspørgsmål:

1. Beskriv kort hvad I har undersøgt og jeres resultater.
2. Angiv og begrund jeres valg af sammensætningen af jeres bedste emulsion.
3. Diskuter om dosis udtages korrekt hver gang – altså vurder om koncentrationen af paraffinolie (% v/v) var det samme i alle tre prøver og svarende til indholdet i lægemiddelsammensætningen.
4. Gør rede for om emulsionerne var stabile inden for den testede periode – altså vurder emulsionernes udseende, lugt, fod/flødedannelse eller andet efter fremstilling.
5. Beskriv og begrund om I har lyst til at indtage emulsionerne, og hvordan compliance kunne øges (yderligere).
6. Tegn strukturformel for de to emulgatorer, og angiv de funktionelle grupper samt hvordan de to emulgatorer adskiller sig i hydrofilicitet og lipofilicitet.
7. Diskuter hvorfor vi ikke ”bare” bruger en vegetablisk olie, fx solsikkeolie fra madlavningen i stedet for den mineralske olie paraffinolie.
8. Beskriv kemisk stabilitet og fysisk stabilitet, og hvordan I kan forbedre den fysiske stabilitet i jeres emulsioner.
9. *Paraffinolie er et godt eksempel på et lægemiddelstof som er både effektivt og harmløst for kroppen ved bestemte anvendelser efter lægens anvisning, nemlig når det indtages af voksne gennem munden eller når det indgår i et lægemiddel til huden for at blødgøre og afhjælpe tør hud. Mens det præcis samme lægemiddel kan være ekstremt skadeligt, når det ikke anvendes korrekt. I denne video: [Explainer - Sådan smadrer paraffinolie kroppen (dr.tv)](https://www.dr.dk/drtv/episode/explainer_-saadan-smadrer-paraffinolie-kroppen_367991%22%20%5Co%20%22#AutoGenerate) kan du se, hvordan paraffinolie har haft alvorlige og endda dødelige konsekvenser for personer, som har brugt paraffinolie på en anden måde, nemlig ved at sprøjte det ind i musklerne.* Diskuter, med baggrund i informationerne om bivirkninger i videoen, hvorfor man ikke bør bruge paraffinolie mod forstoppelse til børn.