# Lærervejledning

## Indholdsfortegnelse

[Indholdsfortegnelse 1](#_Toc136347023)

[Formål og målgruppe 2](#_Toc136347024)

[Oversigt over undervisningsmaterialet 2](#_Toc136347025)

[Til læreren 2](#_Toc136347026)

[Til eleverne 2](#_Toc136347027)

[Baggrund 2](#_Toc136347028)

[Oversigt over øvelsen 3](#_Toc136347029)

[Introduktion til øvelsen 4](#_Toc136347030)

[Råvarer og udstyr 4](#_Toc136347031)

[Vejledning til vurdering af emulsionens sammensætning 5](#_Toc136347032)

[Vejledning til valg af de fire parametre 6](#_Toc136347033)

[a) Valg af emulgator 6](#_Toc136347034)

[b) Koncentration af paraffinolie 6](#_Toc136347035)

[c) Koncentration af emulgator (til vandfase) 7](#_Toc136347036)

[d) Fremstillingsmetode og blandingstid 7](#_Toc136347037)

[Efter øvelsen - diskussionsspørgsmål 8](#_Toc136347038)

## Formål og målgruppe

Med dette undervisningsmateriale bliver lærere og elever i stand til at fremstille og vurdere, hvordan forskellige sammensætninger af stoffer (lægemiddelstof og hjælpestoffer) samt fremstillingsmetoder påvirker et produkts (i dette tilfælde et lægemiddels) stabilitet og compliance. Eleverne skal fremstille orale emulsioner indeholdende paraffinolie, som anvendes mod forstoppelse.

Målgruppen er gymnasieelever på HTX og STX med kemi B/A eller bioteknologi A. Materialet er tænkt som supplerende materiale, der berører kemiens og bioteknologiens anvendelsesorienterede aspekter.

## Oversigt over undervisningsmaterialet

Undervisningsmaterialet er gratis og indeholder følgende materialer, som er tilgængeligt online.

### Til læreren

* Denne Lærervejledning

### Til eleverne

* Teorivideoer
	+ Video 1: *Lægemidler, lægemiddelfremstilling og den orale administrationsvej*
	+ Video 2: *Emulsioner, emulgatorer og fysisk stabilitet*
	+ Video 3: *Introduktion til øvelsen – ”Fremstil dit eget lægemiddel”*
* Øvelsesvejledning, inklusive diskussionsspørgsmål
* Skemaer til øvelsen, inklusive eksempel på fremstillingsplan
* Begrebsordbog
* Supplerende læsemateriale: ’Fra molekyle til menneske’, som forklarer om alle trin i lægemiddeludvikling. Dette undervisningsmateriale berører særligt trin 4 (formulering), som er beskrevet i læsematerialet.

## Baggrund

I denne øvelse benytter vi paraffinolie, som virker blødgørende. Paraffinolie anvendes medicinsk til behandling af bl.a. tør hud relateret til eksem og kan også anvendes mod forstoppelse ved at blødgøre afføringen. I øvelsen fremstiller eleverne orale emulsioner med paraffinolie mod forstoppelse. Til behandling af forstoppelse med markedsført paraffinolie emulsion (styrken er 480 mg paraffinolie/ml) anvendes doser til voksne på 15-45 % v/v paraffinolie. Emulsionen sammensættes og fremstilles, så 1) medicinbrugeren har lyst til at indtage paraffinolie, 2) emulsionen er stabil, og 3) dosis kan udtages og administreres korrekt. For at opnå dette skal eleverne undersøge forskellige sammensætninger af stoffer og fremstillingsmetoder.

## Oversigt over øvelsen

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Forberedelse | Se teorivideoerne og læs Øvelsesvejledningen | 2 x 45 min | Eleverne skal: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. Læse Øvelsesvejledningen
 |
| Før øvelsen | Planlægning | 45 min | Før fremstillingen af emulsionerne, vælger eleverne i grupper deres sammensætning af stoffer eller fremstillingsmetode. Deres fremstillingsplan godkendes af en lærer, før de påbegynder øvelsen. I vedlagte skema kan eleverne finde et eksempel på en fremstillingsplan.  |
| Øvelsen | Fremstil emulsioner | 2 x 45 min | Efter planlægning fremstiller eleverne emulsionerne iht. deres fremstillingsplan og derefter skal de vurdere emulsionerne. |
| Vurder emulsionerne |
| Efter øvelsen | Besvar diskussionsspørgsmål  | 2 x 45 min | Der er i øvelsesvejledningen inkluderet diskussionsspørgsmål. I kan vælge at besvare disse i fællesskab i klassen, ved gruppepræsentationer eller ved en skriftlig aflevering. |

##

## Introduktion til øvelsen

Hver gruppe skal fremstille 2 orale emulsioner af 100 ml indeholdende paraffinolie. Eleverne skal med baggrund i teorien forklaret i videoerne beslutte sammensætning af stoffer til deres emulsion, vælge blandingsmetode og blandingstid (altså elevernes fremstillingsplan, som de laver før øvelsen). Eleverne skal overveje ønsket viskositet. Viskositeten af emulsionerne øges med mængden af paraffinolie og mængde emulgator. De skal også overveje, om det er hensigtsmæssigt at tilføje smags – og farvestoffer ift. patientgruppen.

Når eleverne har gjort dette, skal de vælge én af de fire nedenstående parametre (a-d), som de vil undersøge i deres emulsioner:

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.

Vi anbefaler, at mindst én gruppe er tilkoblet hver parameter, så eleverne kan dele/diskutere resultaterne med hinanden*. Vejledning til valg af de fire parametre* er beskrevet senere i teksten.

## Råvarer og udstyr

Tabel 1 indeholder en liste over de råvarer, som anvendes til øvelsen samt angivelse af, hvor de kan købes. Tabel 2 indeholder en liste over udstyr, som anvendes til øvelsen.

Tabel 1 Råvarer til øvelsen

|  |  |
| --- | --- |
| **Råvare** | **Link til forslag til leverandør** |
| Ionbyttet vand | Ikke relevant |
| Paraffinolie | Kan købes hos [Frederiksen Scientific](https://www.frederiksen-scientific.dk/webshop/paraffinolie-1) i 1 L flasker. |
| Emulgator til vandfase | Kan købes hos [Frederiksen Scientific](https://www.frederiksen-scientific.dk/webshop/fedt-m-f-emulgator). |
| Emulgator til fedtfase | Kan købes hos [Frederiksen Scientific](https://www.frederiksen-scientific.dk/webshop/fedt-v-e-emulgator). |
| Smagsstoffer | Smagsstoffet vanillin kan købes hos [Frederiksen Scientific](https://www.frederiksen-scientific.dk/webshop/vanillin-ren).Andre smagsstoffer (f.eks. fra Urtegaarden) kan købes i butikker fysisk eller online. |
| Farvestoffer | Farvestoffer til vandfasen (f.eks. fra Urtegaarden) kan købes i supermarkeder eller diverse butikker. |

I vælger selv, om der anvendes smags- og farvestoffer til øvelsen. Smags- og farvestoffer kan gøre øvelsen mere interessant for eleverne, da eleverne i højere grad kan anvende sanserne (syn og lugt) til vurdering af emulsionerne. Af sikkerhedsmæssige årsager anbefales det ikke, at eleverne smager på de fremstillede emulsioner. Det er vigtigt at pointere, at de fremstillede emulsioner ikke er farlige, men at glasudstyret kan være forurenet.

*Tabel 2 Udstyr til øvelsen.*

|  |  |
| --- | --- |
| **Udstyr** | **Funktion** |
| Måleglas (10 ml og 100 ml) | Til afmåling af paraffinolie og ionbyttet vand |
| Bægerglas (50 ml og 100 ml) | Til blanding af ingredienser under fremstilling |
| Klar glasflaske med låg (100 ml) | Til de fremstillede emulsioner |
| Afvejningsske eller pipette | Til afvejning af emulgator og tilsætning af aroma/farvestof |
| Vægt, som kan afveje mellem 0,5 og 0,5 g | Til afvejning af emulgator |
| Magnet og magnetomrører | Til fremstilling af emulsion |
| Skål + piskeris | Til fremstilling af emulsion |
| Infrarødt termometer | Hvis I bruger magnetomrører med varme |
| Centrifuge + rør | Til at bestemme koncentration af paraffinolie |
| Lineal | Til måling af fasehøjde |
| Ethanol 70% v/v | Til at fjerne sprittusch med, hvis der skrives på glasudstyret |
| Mikroskop | Til vurdering af dråbestørrelse og emulsionstype |

## Vejledning til vurdering af emulsionens sammensætning

Figur 1 viser et oversigtsskema, hvor koncentrationen af emulgator til vandfasen (% w/v) er indikeret på x-aksen, og koncentrationen af paraffinolie (% v/v) er indikeret på y-aksen. Som lærer kan du bruge skemaet til at estimere, hvorledes de sammensætninger, eleverne har designet, forventes at opføre sig, så du kan vejlede dem. Der bør ikke anvendes koncentrationer af emulgator på over 2% w/v.

Figur 1 Skema til vurdering af sammensætning af emulsion.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Koncentration af paraffinolie (% v/v)** | 100 |  |  |  |  |  |
| 90 |  |  |  |  |  |
| 80 |  |  |  |  |  |
| 70 |  |  |  |  |  |
| 60 |  |  |  |  |  |
| 50 |  |  |  |  |  |
| 40 |  |  |  |  |  |
| 30 |  |  |  |  |  |
| 20 |  |  |  |  |  |
| 10 |  |  |  |  |  |
|  0 |  |  |  |  |  |
|  | 0 | 0,5 | 1,0 | 1,5 | 2,0 |
| **Koncentration af emulgator (% w/v)** |
|  | Ikke tilstrækkelig emulgator til at danne en stabil emulsion |
|  | Ikke tilstrækkelig paraffinolie for dosis (15-30% v/v) |
|  | Stabil emulsion dannes efter rystning 3 min |
|  | Stabil emulsion dannes efter rystning 1 min |
|  | Dannelse af v/o-emulsion (fasevending) |

## Vejledning til valg af de fire parametre

Eleverne kan vælge at undersøge en af de fire parametre: a) valg af emulgator, b) koncentration af paraffinolie, c) koncentration af emulgator (til vandfasen) og d) fremstillingsmetode og blandingstid.

### Valg af emulgator

Hvis eleverne vælger at undersøge valg af emulgator, skal de fremstille én emulsion, hvor de anvender emulgator til vandfase, og én emulsion, hvor de anvender emulgator til fedtfase.

Ved anvendelse af en emulgator til vandfasen og indhold af paraffinolie op til 65% v/v vil det resultere i o/v-emulsioner, der gerne skulle ligne noget, der kan drikkes. Vandfase emulgatoren er bedre til at stabilisere o/v-emulsioner, og bør tilsættes i vandfasen inden blanding. Anvendelse af en emulgator til fedtfase kan resultere i ustabil v/o-emulsion, som kan have varierende viskositet og konsistens. Den fremstillede emulsion vil højst sandsynligvis se uappetitlig ud, og kan til dels ligne en creme.

Eleverne skal tage højde for, at der ønskes en o/v-emulsion og ikke en v/o-emulsion, da denne er lettere at indtage  øget compliance.

### Koncentration af paraffinolie

Hvis eleverne vælger at undersøge koncentrationen af paraffinolie, skal de fremstille én emulsion, hvor koncentrationen af paraffinolie er mindre end 50% v/v, og én emulsion, hvor koncentrationen af paraffinolie er over 50% v/v. For at kunne observere en forskel anbefales det, at eleverne vejledes, så koncentrationen af paraffinolie i emulsionerne er betydeligt forskelligt (mere end 30% v/v forskel), og at én af emulsionerne indeholder mere end 65% v/v paraffinolie, så der sker fasevending.

En koncentration af paraffinolie op til 65% v/v vil resultere i o/v-emulsioner. Ved en koncentration af paraffinolie på 70% v/v eller derover, vil emulsionen blive en v/o-emulsion uanset type og koncentration af emulgator. Dette kan ses ved mikroskopi, eller ved at farve de to typer emulsioner, se Figur 2. Koncentrationen af paraffinolie bestemmes ved at benytte en centrifuge. Se dokumentet *Vejledning til vurdering af emulsioner.*

Figur 2 o/v- og v/o-emulsion med vandopløselig rød farve.



v/o-emulsion

o/v-emulsion

Eleverne skal overveje hvilket volumen af paraffinolie, som er passende at administrere i relation til dosis (15-45% v/v paraffinolie). De fremstillede emulsioner (100 ml) skal indeholde mindst 15 ml paraffinolie/100 ml emulsion, da det svarer til én enkelt dosis, og her vil hele emulsionen (100 ml) skulle indtages. Jo mere paraffinolie emulsionen indeholder, jo lavere et volumen skal medicinbrugeren indtage for at få den korrekte dosis.

### Koncentration af emulgator (til vandfase)

Hvis eleverne vælger at undersøge koncentration af emulgator, skal de fremstille én emulsion, hvor koncentrationen af emulgator er 0,5% w/v eller mindre, og én, hvor koncentrationen af emulgator er større end 0,5 w/v. For at kunne observere en forskel indenfor tidsrummet anbefales det, at eleverne vejledes, så der er mindst 0,5 procentpoint forskel i koncentration af emulgator i de to emulsioner.

Emulgatorkoncentrationer på mere eller lig med 2% w/v vil resultere i stabile o/v-emulsioner ved en koncentration af paraffinolie op til cirka 65% v/v uanset fremstillingsmetode og blandingstid.

Emulgatorkoncentrationer på 0,5-1,5% w/v vil resultere i stabile o/v-emulsioner ved en koncentration af paraffinolie op til cirka 65% v/v og en blandingstid der varer 3 min eller længere uanset fremstillingsmetode.

Uden emulgator vil en fysisk stabil emulsion ikke kunne fremstilles uanset fremstillingsmetode.

### Fremstillingsmetode og blandingstid

Hvis eleverne vælger at undersøge fremstillingsmetode og blandingstid, skal de anvende mindst to forskellige fremstillingsmetoder eller blandingstider til fremstilling af emulsionerne.

Eleverne vil kunne vælge mellem fire fremstillingsmetoder: rystning, piskning, magnetomrører og magnetomrører m. varme (40-50˚C).

Den opnåede stabilitet ved de forskellige fremstillingsmetodernes kan rangeres således:
magnetomrører m. varme (40-50˚C) > magnetomrører > piskning > rystning.

Overopvarmning af emulsionerne (højere end 50˚C) kan medføre faseadskillelse.

Jo længere blandingstiden er, jo mindre bliver dråbestørrelsen og jo mere stabil bliver emulsionerne.

Fremstillingsmetoden og blandingstiden har en begrænset betydning for stabiliteten af emulsionerne, så længe koncentrationen af emulgator er over 0,5% w/v og blandingstiden på mere end 1 min. For at kunne se en forskel, anbefaler vi, at eleverne enten undersøger en kort blandetid (1-3 min) vs. lang blandetid (10-15 min) eller rystning vs. magnetomrører. Forskellen vil primært kunne ses i dråbestørrelsen, som kan ses ved mikroskopi.

## Efter øvelsen - diskussionsspørgsmål

Efter fremstilling og vurdering af emulsionerne, skal eleverne besvare følgende diskussionsspørgsmål, som også er inkluderet i deres øvelsesvejledning. Vi har inkluderet stikord til svarmuligheder *i kursiv*, som du kan bruge til at vejlede eleverne.

1. Beskriv resultaterne af de undersøgte parametre.
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 strukturformler for de to emulgatorer, og angiv de funktionelle grupper samt hvordan de to emulgatorer adskiller sig i hydrofilicitet og lipofilicitet.
* *Sodium stearoyl lactylate: 2 x ester, deprotoneret carboxylsyre.*
* *Glycerol monostearat: 1 x ester, 1 x 1° alkohol, 1 x 2° alkohol.*
* *De to emulgatorer adskiller sig ved at sodium stearoyl lactylate er et anionisk grænsefladeaktivt stof, og har mulighed for flere hydrogenbindinger, hvorimod glycerol monostearat er et nonionisk grænsefladeaktivt stof og hovedsagelig er lipofilt.*
1. Diskuter hvorfor vi ikke ”bare” bruger en vegetabilsk olie, fx solsikkeolie fra madlavningen i stedet for den mineralske olie, paraffinolie.
* *Solsikkeolie vil blive nedbrudt at kroppens enzymer, hvorimod kroppen ikke har enzymer, der nedbryder mineralske olier. Vi ønsker netop ikke at få nedbrudt paraffinolie, da det så ikke kan udøve sin virkning i tarmen.*
1. Beskriv kemisk stabilitet og fysisk stabilitet, og hvordan I kan forbedre den fysiske stabilitet i jeres emulsioner.
* *Kemisk stabilitet: Stabiliteten af lægemiddelstoffet, og kan fx nedbrydes under påvirkning af lys, hydrolyseres under fugtighed, oxideres eller reagere i nærvær af sure hjælpestoffer.*
* *Fysisk stabilitet: Her snakker vi hele emulsionen som fx kan sætte fod, danne fløde, lave fasevending og danne koalescens. Emulsionen kan stabiliseres ved viskositetsforøgende stoffer, emulgatorer og opløselighedsfremmende stoffer.*
* *Den fysiske stabilitet kan forbedres ved af ændre på: valg af emulgator, koncentration af paraffinolie, koncentration af emulgator, fremstillingsmetode, blandingstid.*
1. Paraffinolie er et godt eksempel på et lægemiddel 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) 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.
* *Grundet risiko for vitaminmangel, da paraffinolie nedsætter optagelse af D-vitamin og andre fedopløselige vitaminer.*