

# FYSIKAALISEN FARMASIAN XII SYMPOSIUMI

25.01.2001

## BIOMATERIAALIT JA BIOMATERIAALITUTKIMUS

Esitysten lyhennelmät  
Posterien abstraktit



Fysikaalisen farmasian yhdistys r.y.

ISSN 0788-6004

**FYSIKAALISEN FARMASIAN XII  
VUOSITTAINEN SYMPOSIUMI**

**BIOMATERIAALIT JA  
BIOMATERIAALITUTKIMUS**

**25.01.2001**

Viikki, Biokeskus  
Helsinki

**Ohjelma ja tiivistelmät**

Toimittanut:  
Katja Koistinen

**Järjestäjä:**

**Fysikaalisen Farmasian yhdistys r.y.**

# SISÄLLYSLUETTELO

<b>Ohjelma</b>	<b>1</b>
----------------	----------

## LUENNOT

<b>Aerosol Synthesis of Nanocrystalline Fine Particles for Inhalation Drug Delivery</b> Esko Kauppinen, VTT, Kemian teknologia	<b>2</b>
---	----------

<b>Antibioottia vapauttavat biohajoavat implantit</b> Pertti Törmälä, TTKK, Biomateriaalitekniikan laitos	<b>7</b>
--	----------

<b>Biohajoavien polymeerien farmaseuttiset sovellukset</b> Kristiina Järvinen, Farmasian teknologian ja biofarmasian laitos, Kuopion Yliopisto	<b>8</b>
--	----------

<b>Kasviterolien vaikutusmekanismit ja annostelumuodot</b> Leena Christiansen, Farmasian laitos, Farmasian teknologian osasto, Helsingin yliopisto	<b>11</b>
--	-----------

<b>Titaanidioksidipinnoitteiden <i>in vitro</i> bioaktiivisuus</b> Reeta Viitala, Åbo Akademi, Fysikaalisen kemian laitos	<b>12</b>
--	-----------

## POSTERIT

<b>Eräiden materiaalien sorptio ja desorptio isotermejä</b> Pauliina Ahokanto, Niina Jänismäki, Eero Suihko ja Jarkko Ketolainen	14
<b>Syöttönesteen etanolipitoisuuden vaikutus sumukuivatun laktoosin amorfisuuteen</b> Päivi Harjunen, Vesa-Pekka Lehto, Jouni Välisaari, Petteri Paronen, Kristiina Järvinen	15
<b>Takriinin annostelu transdermaalisella iontofooresilla</b> Tarja Jaskari, Raimo Sulkava, Marja Vuorio, Kyösti Kontturi ja Jouni Hirvonen	16
<b>CCD-Raman-spektroskopian käyttö rakeistuksen aikaisten muutosten seurannassa</b> Anna Jørgensen, Jukka Rantanen, Milja Karjalainen, Eetu Räsänen ja Jouko Yliruusi	17
<b>Hiukkaskoon vaikutus muokattujen tärkkelysasettaattien jauhe- ja tablettiominaisuuksiin</b> Ossi Korhonen, Anu Luoranen, Petteri Paronen ja Jarkko Ketolainen	18
<b>Free films prepared from amylose rich corn starch</b> Karin Krogsars, Jyrki Heinämäki, Paulus Seitavuopio, Jouko Yliruusi	19
<b>Classification of pharmaceutical wet masses using principal component analysis</b> Pirjo Luukkonen, Fridrun Podcizek, Jukka Rantanen, Mike Newton, Torben Schæfer and Jouko Yliruusi	20
<b>Staattisen sähköön vaikutus ja mittaus inhalaatioannostelussa</b> Matti Murtooma, Velipekka Mellin, Tapio Lankinen, Ensio Laine ja Vesa-Pekka Lehto	21
<b>The effect of temperature on sorbitan surfactant monolayers</b> Leena Peltonen, Jouni Hirvonen and Jouko Yliruusi	22
<b>Elastisten ominaisuuksien arvioinnista tabletin puristuksessa</b> Pasi Raatikainen, Ossi Korhonen ja Eero Suihko	23
<b>Eri huokoisuus-paine yhtälöiden soveltuvuus plastisten materiaalien puristuskäyttötymisen kuvaamiseen</b> Eero Suihko ja Jarkko Ketolainen	24
<b>Lääkeaineen vapautumisen säätely tärkkelysasettaattipäällysteen avulla</b> Maarit Tarvainen, Päivi Tiihonen, Riitta Sutinen, Hannu Mikkonen Soili Peltonen, Petteri Paronen	25
<b>Poly(kaprolaktoni) ja poly(laktidi) johdannaisien hydrolyttinen ja entsymaattinen hajoaminen</b> Tommy Tarvainen, Minna Malin, Tanja Suutari, Jukka Tuominen, Jukka Seppälä ja Kristiina Järvinen	26
<b>BSA:n vapautuminen tärkkelysasettaattikalvoista</b> Laura Tuovinen, Soili Peltonen, Tapani Suortti ja Kristiina Järvinen	27
<b>OSALLISTUJALUETTELO</b>	28

# FYSIKAALISEN FARMASIAN XII VUOSITTAINEN SYMPOSIUM

## BIOMATERIAALIT JA BIOMATERIAALITUTKIMUS

Aika: Torstaina 25.1.2001 Helsingissä  
Paikka: Helsingin Yliopiston Farmasian laitos  
Viikinkaari 5 E  
Luentosali 1041

### Ohjelma

- 8.30 – 9.30 Ilmoittautuminen ja aamukahvi
- 9.25 Symposiumin avaus
- 9.30 – 10.30 Esko Kauppinen, VTT: Nanohiukkaset
- 10.30 – 11.30 Pertti Törmälä, TTKK: Antibioottia vapauttavat makroskooppiset biohajoavat implantit
- 11.30 – 11.45 Posterisittelyjä
- 11.45 – 13.00 Lounas
- 13.00 – 13.15 Posterisittelyjä
- 13.15 – 14.15 Kristiina Järvinen, KY: Biohajoavien polymeerien farmaseuttiset sovellukset
- 14.15 – 14.45 Kahvitauko
- 14.45 – 15.15 Leena Christiansen, HY: Kasvisterolien vaikutusmekanismit ja annostelumuodot
- 15.15 – 15.45 Reeta Viitala, ÅA, fysikaalisen kemian laitos: Titaanidioksidi-pinnoitteiden *in vitro* bioaktiivisuus
- 15.45 – 16.00 Parhaan posterin palkitseminen (Polymer Corex, Kuopio) ja Päätössanat
- 16.00 – 19.30 Buffet sekä mahdollisuus tutustumiskierrokseen farmasian teknologian osastoon

## **AEROSOL SYNTHESIS OF NANOCRYSTALLINE FINE PARTICLES FOR INHALATION DRUG DELIVERY**

Esko I. Kauppinen , Wiwik S. Watanabe, P. Petri Ahonen and David P. Brown\*  
VTT Chemical Technology, Aerosol Technology Group, P.O. Box 1401, FIN-02044 VTT,  
Finland; \* StreamWise, 5860 Leeland St. S., St Petersburg, FL 33715, USA

### **ABSTRACT**

This paper aims to provide a simple and efficient method which can produce consistent and controlled particle properties, including particle size and size distribution, shape, crystallinity, polymorphic phase, surface roughness and chemical purity. Such particles are particularly well suited for drug delivery by inhalation. An aerosol synthesis method, which is a one-step continuous process and able to directly produce a desirable particle size range, is employed in the experiments. Compared to the conventional spray drying method, the aerosol synthesis method provides better control of the initial droplet size distribution (and thus the particle size distribution), the temperature history and residence time of each droplet and product particle, and the product purity. Furthermore, the one-step continuous flow process prevents a decrease in product yield due to losses in each process stage and variability in the product formed in different batches. A corticosteroid used for asthma treatment is chosen as an experimental sample. A vertical tube, passing through an oven, is used to dry and crystallize the droplets, which are produced by an ultrasonic generator. Computational Fluid Dynamics (CFD) calculations are used to optimize the configuration, heating and flow rates. An electrostatic precipitator is used for collecting the resulted particles. Particle size distribution is measured by an electrical low pressure impactor (ELPI). Initial solution concentration, oven temperature and residence time, are varied to examine their effects on the particle size, morphology and crystallinity. It is observed that the particle size varies with initial solution concentration and that the resulting particles have a narrow size distribution. The morphology, crystallinity and purity of particles collected are analysed using SEM, XRD and HPLC, respectively. Fine uniform crystalline spherical uncharged particles with a narrow aerodynamic particle size distribution between 1 to 5  $\mu\text{m}$  and rough surfaces, are obtained. The HPLC analysis shows 100% purity of the corticosteroid.

### **INTRODUCTION**

An ideal drug particle system for dry powder inhalers (DPIs) requires particles which flow sufficiently well as a powder to maintain uniformity of the dose, and are able to generate aerosol particles within a 'respirable' size range during aerosolisation in the DPI to ensure deep penetration into the lungs [1-4]. The two requirements are

Fysikaalisen farmasian XII symposiumi, 25.01.2001, Helsinki

somewhat conflicting, i.e. coarse particles are required for effective DPI discharge, but fine particles are required for deep lung penetration. One solution to fulfil the two requirements is to mix the small active particles with large carrier particles. With this formulation, the adhesion and detachment forces play an important role in determining a successful drug delivery to the targeted sites. The adhesion forces which include Van der Waals, capillary, Coloumb and electrical (double layers) forces, significantly influence powder flowability (and thus dose repeatability), aerosolisation of the powders and drug and carrier particle deagglomeration during delivery. It is well acknowledged that the adhesion and detachment behavior of particles is significantly dependent on particle size, shape, surface roughness, electric charge and hygroscopicity. Therefore, the expected powder should have a hydrophobic surface to eliminate capillary action, a sufficiently rough surface to increase the effective separation distance, a curved surface to reduce the contact areas, an uncharged surface and interior to reduce Coloumb and electrical forces, and a certain aerodynamic size range to ensure an accurate drug delivery (1 to 5  $\mu\text{m}$  for delivery into the lungs).

Various techniques have been used to generate drug powder inhalation. The most common technique is precipitation or crystallisation followed by drying and milling. However, the high energy milling operation generates particles, which are highly charged, and thus very cohesive. Furthermore, the milling process introduces surface and crystallographic damage, which raises concerns regarding the powder stability, and often results in particles with irregular fragments that could form strong aggregates. The process also generates flat faceted surfaces that contain many corner sites for condensation to occur, thus increasing adhesion forces and leading to inefficient drug-particle break-up. In addition, the multi-step processing causes a significant loss of materials during production as well as variability of product properties generated from different batches. The spray-drying method is another technique used to produce the inhalation powder [5]. The technique is a one-step continuous process, which can directly produce desirable particle size range and is capable of controlling the particle size and size distribution, particle shape and particle density, by manipulating the process conditions. However, solid state properties (particularly crystallinity) are difficult to control and the particles produced are usually amorphous, and thus unstable.

This work aims to provide simple and efficient method which is able to produce consistent and controlled particle properties, including particle size and size distribution, shape, crystallinity, polymorphic phase, surface roughness and chemical

purity. The technique used in this research is called an aerosol synthesis method. It is a one-step continuous process, which can directly produce desirable particle size range. Compared to the conventional spray drying method, the aerosol synthesis method provides better control of the droplet size distribution, and thus the particle size distribution. More importantly, the heated tube reactor is placed in the oven, which is maintained at a constant temperature, and the droplets are already suspended in the carrier gas when fed into the reactor. Therefore, temperature history and residence time of each droplet and product particle can be better controlled and excellent uniformity of the resulted particles can be ensured. In addition, we can control the crystallite growth with each particle. Also, the product purity can be well controlled as it only depends on the solution precursor purity.

## **EXPERIMENT**

The method involves preparing the precursor solution, atomising the solution to create droplets, passing the droplets suspended in the carrier gas through a heated tubular flow reactor for solvent evaporation as well as drug molecule crystallization, and collecting the particles produced. An anti-inflammatory agent (a corticosteroid) for asthma therapy is used as a sample and ethanol was selected as a solvent. The corticosteroid was then dissolved in ethanol with various solution concentrations to obtain the desired particle size and size distribution. The solution precursor was then atomised using an ultrasonic nebuliser to form droplets. The droplets suspended in the carrier gas (nitrogen) are passed through a tubular flow reactor, which is maintained at a constant temperature, to evaporate the solvent and to allow the crystallisation process to complete. The particles formed are then collected using an electrostatic precipitator.

Based on CFD (Computational Fluid Dynamics) calculations a vertical tubular flow reactor is used to minimise buoyancy effects and related losses due to recirculating flow. Moreover, the calculations also indicate that the aerosol flows against gravity insures more uniform temperature and flow fields in the hot zone of the reactor and that flow in any other direction tends to produce undesirable reactor conditions.

## **RESULTS AND DISCUSSIONS**

The resulting particle size distribution was measured by an electrical low pressure impactor (ELPI). The particles exiting the tubular tube were passed into a diluter with a dilution ratio of 1:10, before entering the ELPI. To minimise the temperature gradient, and thus to reduce the moisture condensation, the diluter, the line



to the diluter and the gas line into the diluter were heated to temperature higher than that of the solution dew point. Figure 1 shows normalised mass size distributions of corticosteroid particles, produced from solution precursor concentration of 0.05M, as measured gravimetrically. A narrow size distribution within the range of the aerodynamic particle size of interest, i.e. at around 1-5  $\mu\text{m}$ , was obtained.

Crystallinity and polymorphism of the sample was studied by X-ray powder diffraction (Diffractometer D500, Siemens GmbH, Karlsruhe, Germany). The polymorphism of the powder was determined by comparing the diffraction pattern of the powder to that of a reference corticosteroid powder. The patterns obtained were identical. There were not significant differences in peak positions and additional peaks were not observed either. The relative degree of crystallinity of the powder was also determined based on the x-ray powder diffraction patterns. The maximum intensities were sharp and well above background intensities, which indicates that the powder is well crystalline.

Individual particles were deposited on the surface of a holey carbon film TEM grid after particle collection. The morphology of the particles were then imaged using a field emission low voltage scanning electron microscope (FE-SEM) operated at 2 kV acceleration voltage. The image is shown in Figure 2. It can be seen that the particles are spherical with rough surfaces as desired for optimal drug delivery to the lungs.

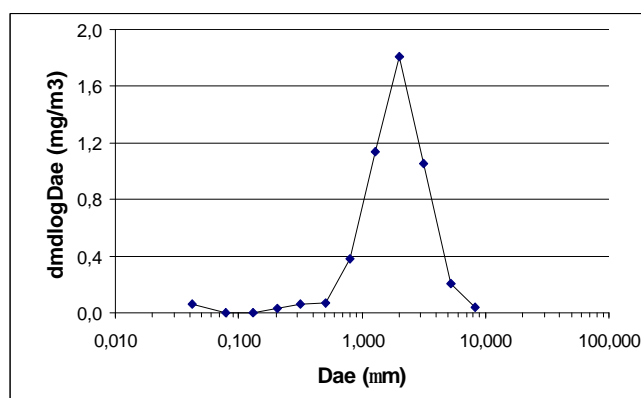
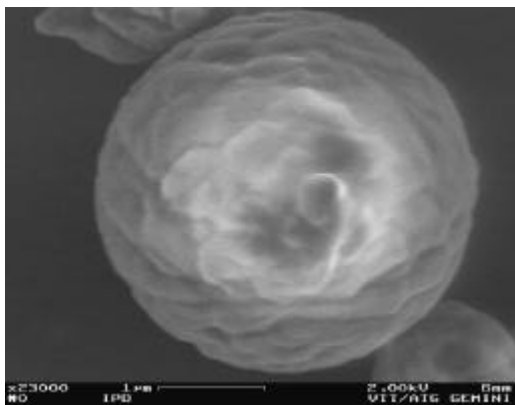


Figure 1: Normalised mass size distribution of corticosteroid particles (solution precursor: 1 gram corticosteroid dissolved in 40 ml ethanol and dried at 150°C).



*Figure 2: A SEM image of nanocrystalline corticosteroid particles.*

The product purity was analysed using Hewlett-Packard HP 1090 Liquid Chromatograph equipped with diode array detector. The analysis results showed that the purity of resulted powder is 100%.

## REFERENCES

1. Hickey, A. J., Concessio, N. M., Van Oort, M.M. and Platz, R.M. (1994). "Factor Influencing the Dispersion of Dry Powders as Aerosol." *Pharm. Tech.*, **18**: 58-82.
2. Byron, P. R. (1993). "Physicochemical Effects on Lung Deposition of Pharmaceutical Aerosols." *Aerosol Science and Technology*, **18**: 223-229.
3. Byron, P. R., Naini, V. and Phillips, E.M. (1996). "Drug Carrier Selection-Important Physicochemical Characteristics." *Respiratory Drug Delivery V*, Phoenix, Arizona, Interpharm Press, Inc.
4. Staniforth, J. N. (1995). "Performance-Modifying Influences in Dry Powder Inhalation Systems." *Aerosol Science and Technology*, **22**: 346-353.
5. Sacchetti, M. and Van Oort, M. M. (1996). "Spray Drying and Supercritical Fluid Particle Generation Techniques". in *Inhalation Aerosols: Physical and Biological Basic for Therapy*. A. J. Hickey ed. New York, Marcel Dekker. **94**: 337-415.

## ANTIBIOOTTIA VAPAUTTAVAT BIOHAJOAVAT IMPLANTIT

Pertti Törmälä, Esa Suokas ja Minna Veiranto  
TTKK, Biomateriaalitekniikan laitos

Tutkimusprojektissa kehitetään antibioottia kudolosuhteissa vapauttavia biohajoavia implantteja, kuten sylinterimäisiä pellettejä, joita voitaisiin käyttää syvän luutulehduksen (osteomyeliitti) hoitoon sekä ortopedisia ruuveja infektioiden luunmurtumien hoitoon. Implanttimateriaali muodostuu biohajoavasta polymeerimatriisista sekä siihen seostettavasta antibiootista. Matriisipolymeerina käytetään amorfisia, biohajoavia termoplastisia polymeerejä: poly L-laktidi-ko-DL-laktidi (P(L/DL)LA 70:30; Resomer LR 708) ja poly D,L-laktidi (PDLLA 50:50; Resomer R 206). Antibioottina käytetään siprofloksasiinia, jonka terapeuttinen konsentraatio mikro-organismista riippuen vaihtelee välillä 1.0-6.3 mikrog/ml.

Valmistettiin PDLLA pellettejä; joissa oli 4,6 ja 8 p-% antibioottia. Valmistettiin P(L/DL)LA ruuveja (halk. 2.4 mm), joissa oli 8 p-% antibioottia. Antibiootin vapautumista tutkittiin fosfaattipuskuriliuoksessa (pH 7.4) 37 C lämpötilassa. Vapautuneen antibiootin määrää seurattiin UV –spektroskooppisesti. Näytteitä karakterisoitiin lisäksi mikroskooppisesti (SEM), Mw määrittäminen (GPC ja IV), ja kalorimetrisin (DSC) mittauksin. Merkittävää antibiootin vapautumista pelleteistä alkoi tapahtua n. 2kk hydrolyysin jälkeen. Vapautuminen on pysynyt terapeuttisella tasolla yli 200 pv. Viikon kestäneen alkuburstin jälkeen antibiootin vapautuminen ruuveista heikkeni ja alkoi taas voimistua 3 kk hydrolyysin jälkeen. Siprofloksasiinia vapauttavia P(L/DL)LA ruuveja voitaneen käyttää profylaktisesti luunmurtumien hoidossa, mutta osteomyeliitin hoitoa varten pitää pellettejä kehittää nopeammin antibioottia vapauttaviksi.

## BIOHAJOAVIEN POLYMEERIEN FARMASEUTTISET SOVELLUKSET

Kristiina Järvinen

Farmasian teknologian ja biofarmasian laitos, Kuopion yliopisto , PL 1627, 70211 Kuopio

### *Biohajoavien polymeerien farmaseuttiset ja lääketieteelliset sovellukset*

Biohajoavilla polymeereillä, jotka pilkkoutuvat elimistössä turvallisiksi yhdisteiksi ja poistuvat elimistöstä luonnollisesti esimerkiksi keuhkojen kautta tai erittymällä virtsaan, on modernissa farmasiassa ja lääketieteessä monia tärkeitä sovellusmahdollisuuksia. Eräitä keskeisiä sovellusmahdollisuuksia on esitetty allaolevassa taulukossa.

Biohajoavien polymeerien sovelluksia	Esimerkkejä
Lääkeaineen säädely vapauttaminen	Pitkävaikutteiset ehkäisyvalmisteet, pitkävaikutteiset injektioartikkelit
Lääkeaineen kohdentaminen	Nanopartikkelit, jotka kuljettavat lääkeaineen solun sisään.
Lääkeaineen annostelu muutoin kuin ruuansulatuskanavan kautta	Esim. peptidiä ja proteiineja ei voida annostella systeemiseen verenkiertoon per oraalisesti vaan on käytettävä vaihtoehtoisia annostelureittejä (polymeeripartikkelit).
Lääkeaineen per oraalinen annostelu	Rokotteet (polymeeripartikkelit)
Kirurgia	Suukirurgia, ortopedia , keinokudokset, solutransplantaatio, geenihoido kirurgian yhteydessä

On kiistatonta, että biohajoavat polymeerit ovat tulossa yhä tärkeämmäksi lääkkeellisen polymeeritekniikan kehittämisessä. Erityisesti on huomattava, että biohajoavilla polymeereillä on valtavat mahdollisuudet tulevaisuudessa peptidien ja proteiinien ja geenien annostelussa, joiden perinteisen per oraalisen annostelun estää se, että ne yleensä hajoavat ruuansulatuskanavassa eivätkä ne imeydy ruuansulatuskanavasta riittävän hyvin systeemiseen verenkiertoon. Viime vuosina biohajoavia polymeerejä on alettu käyttää solu/kudostransplantaatioissa; huokoinen biohajoava polymeeri toimii tukimateriaalina jakaantuville soluille ja hajoaa uuden kudoksen kasvaessa (1).

### *Polymeerien hajoaminen elimistössä*

Polymeerien hajoamisella tarkoitetaan polymeeriketjujen pilkkoutumista aluksi oligomeereiksi ja lopulta monomeereiksi. Biohajoavien polymeerien tärkein hajoamismekanismi on hydrolyyttinen hajoaminen veden vaikutuksesta. Polymeerit voivat hajota myös entsyymaattisesti, jolloin spesifinen entsyymi katalysoi polymerin

hajoamista. Tyypillisesti synteettiset biohajoavat polymeerit hajoavat passiivisen hydrolyysin seurauksena ja luonnon biohajoavat polymeerit entsyymaattisesti. Mekanismit, joilla biohajoavat polymeerit hajoavat, on esitetty yksityiskohtaisesti esimerkiksi Hellerin (1980) (2) ja Tuovisen (2000) (3) julkaisuissa.

Poly(maitohappo), poly(maitohappo-glykoli-happo) sekapolymeerit, polyanhydridit, poly(ortoesterit), poly(alkyyliisanoakrylaatit) ja poly( $\epsilon$ -kaprolaktoni) ovat esimerkkejä synteettisistä polymeereistä, joiden soveltuvuutta farmaseuttisiin sovelluksiin tutkitaan intensiivisesti. Edellä luetelluista polymeereistä polyanhydridit ja poly(ortoesterit) hajoavat nopeimmin (4). Suomessa on markkinoilla useita lääkevalmisteita, joissa lääkeaineen vapautumista säätelee poly(maitohappo), poly(maito-happo-glykoli-happo) sekapolymeeri tai poly(anhydridi).

Luonnon polymeereistä on tutkittu laajasti erityisesti polysakkaridien, kuten tärkkelyksen ja hyaluronihapon, farmaseuttisia sovelluksia.

#### *Lääkeaineen vapautuminen biohajovasta polymeeristä*

Lääkeaineen vapautuminen biohajovasta polymeeristä voi olla lääkeaineen passiivisen diffuusion tai polymeerin eroosion säätelemää. Polymeerin eroosiolla tarkoitetaan oligo- ja monomeerien sekä muiden polymeerien osasten irtautumista polymeeristä, jolloin polymeeristä valmistetun valmisteiden massa vähenee.

Jos lääkeaineen vapautuminen biohajovasta valmisteesta on diffuusion säätelemää, vapautuneen lääkeaineen määrä valmisteiden pinta-ala-yksikköä kohti ajassa  $t$  voidaan laskea Higuchin diffuusioyhtälöstä (5). Jos lääkeaineen vapautumista biohajovasta valmisteesta säätelee diffuusio, kohdekudoksessa ei saavuteta tasaista lääkeainepitoisuutta, koska lääkeaine ei vapaudu tasaisella nopeudella vaan lääkeaineen vapautuminen hidastuu ajan funktiona.

Polymeerin eroosio voi olla ns. pintaeroosiota tai bulk-eroosiota. Pintaerodoituvaa polymeeriä liukenee kerros kerrokselta pinnasta ytimeen päin eikä polymeerin molekyyli-paino muutu eroosion aikana. Esimerkiksi poly(anhydridit) ja poly(ortoesterit) ovat pintaerodoituvia polymeerejä. Bulk-erodoituvaa polymeeriä hajoaa tasaisesti joka puolelta sen jälkeen, kun polymeerin molekyyli-paino on pienempi kuin ns. kriittinen molekyyli-paino. Esimerkiksi poly(maitohappo), poly(maitohappo-glykoli-happo) sekapolymeerit ja poly( $\epsilon$ -kaprolaktoni) hajoavat bulk-eroosiolla. Jos

lääkeaineen vapautumista pintaerodoituvasta valmisteesta säätelee polymeerin eroosio, kohdekudoksessa saavutetaan tasainen lääkeaine-pitoisuus, koska lääkeaine vapautuu valmisteesta vakionopeudella.

*Biohajoavien polymeerien tutkimus Kuopion yliopiston farmasian teknologian ja biofarmasian laitoksella*

Kuopion yliopiston farmasian teknologian ja biofarmasian laitoksella tutkitaan uusia biohajoavia polykaprolaktoni-, polymaitohappo- ja tärkkelysjohdoksia. Polymeerit syntetisoidaan Teknisessä korkeakoulussa (polykaprolaktoni- ja polymaitohappojohdokset) ja VTT:llä (tärkkelysjohdokset). Perinteisistä polykaprolaktonista ja polymaitohaposta valmistettujen lääkevalmisteiden ongelmana on biohajoavuuden vaikea kontrolli, mikä vaikeuttaa lääkeaineen vapautumiskinetiikan hallintaa. Prof. Jukka Seppälän tutkimusryhmä (TKK) on kehittänyt näistä polymeereistä uusia johdoksia, joiden avulla lääkeaineen vapautumista valmisteesta voidaan mahdollisesti kontrolloida paremmin. Tärkkelysjohdoksiin liittyvissä hankkeissa selvitetään systemaattisesti, miten tärkkelyksen kemiallinen modifiointi vaikuttaa polymeerin entsymaattiseen hajoamiseen, lääkkeen/geenin vapautumiseen polymeereistä ja polymeerien soluun kuljetukseen.

Kirjallisuus

1. Murphy WI, Mooney DJ: Controlled delivery of inductive proteins, plasmid DNA and cells from tissue engineering matrices. *J Periodont Res* 34: 413-419, 1999.
2. Heller J: Polymers for controlled parenteral delivery of peptides and proteins. *Adv Drug Deliv Rev* 10:163-204, 1993.
3. Tuovinen L: Biohajoavien polymeerien farmaseuttisia sovelluksia. *Dosis* 16:199-211, 2000.
4. Göpferich A: Mechanisms of polymer degradation and elimination. Kirjassa: *Handbook of biodegradable polymers*, s. 451-471. Toim. Domb AJ, Kost J, Wiseman DM. Harwood academic publishers, Amsterdam 1997.
5. Martin A: *Physical pharmacy*, s. 324-356. Lea & Febiger, USA, 1993.

## KASVISTEROLIEN VAIKUTUSMEKANISMIT JA ANNOSTELUMUODOT

Leena Christiansen  
Farmasian teknologian osasto,  
Farmasian laitos  
PL 56  
00014 Helsingin yliopisto

Kasvisterolit ovat kaikissa kasveissa esiintyviä aineita, joilla on kolesterolin kaltainen rakenne. Yleisimmät kasvisterolit ovat sitosteroli ja kampesteroli sekä näiden tyydyttyneet muodot sitostanoli ja kampestanoli. Normaalissa länsimaisessa ravinnosta saadaan 200-400 mg kasvisteroleita päivässä. Suuremmilla annoksilla, 1-3 g vuorokaudessa, on todettu olevan seerumin kolesterolipitoisuuksia laskevaa vaikutusta. Huolimatta kasvisterolien ja kolesterolin samankaltaisesta rakenteesta, niiden imeytyminen on hyvin erilaista. Ohutsuoleen saapuvasta kolesterolista imeytyy noin 50%, kun taas yleisin kasvisteroli,  $\beta$ -sitosteroli, imeytyy vain noin 5% ja sen tyydyttynyt muoto,  $\beta$ -sitostanoli, on lähes imeytymätön.

Kasvisterolien kolesterolia laskeva teho johtuu niiden kolesterolin (sekä endogeeninen että eksogeeninen) imeytymistä estävästä vaikutuksesta ohutsuolessa. Vaikutusmekanismia ei täysin tunneta, mutta kasvisterolien tiedetään laskevan kolesterolin liukoisuutta sappihappomiselleihin, joihin liukeneminen on edellytys kolesterolin imeytymiselle. Liukoisuuden laskusta seuraa ylimääräisen sterolin (kolesterolin + kasvisterolit) kiteytyminen ja täten imeytyminen estyy. Myös kolesterolin + kasvisteroli sekakiteen muodostumisella uskotaan olevan vaikutusta imeytymisen estoon.

Vaikutusmekanismista johtuen maksimaalinen teho saavutetaan kun kasvisterolit ovat tasaisesti dispergoituneena ohutsuolen massaan. Kasvisterolien annostelussa ongelmia ovat niiden kiinteä, hydrofobinen olomuoto sekä huono liukoisuus. Öljyihin ne liukenevat vain 2-3 % ja veteen ne ovat käytännössä liukenemattomia. Käytettyjä annostelumuotoja ovat olleet jauhemaiset valmisteet, öljysuspensiot joko sellaisenaan tai pakattuna kapsleihin. Esteröimällä kasvisterolit rasvahappojen kanssa, saadaan ne öljyliukoiseen muotoon. Esteröityjä kasvisteroleita on helppo lisätä esim. elintarvikkeisiin. Farmasian teknologian osastolla on kehitetty mikrokiteinen kasvisterolisuspensio, jota voidaan käyttää sekä lääkevalmisteiden että elintarvikkeiden raaka-aineena.

## TITAANIDIOKSIDI PINNOITTEIDEN *IN VITRO* BIOAKTIIVISUUS

<sup>1</sup>Reeta Viitala, <sup>2</sup>Timo Peltola, <sup>1</sup>Johanna Gustafsson, <sup>3</sup>Michel Langlet ja <sup>1</sup>Jarl Rosenholm

<sup>1</sup>Åbo Akademi, Fysikaalisen kemian laitos, Porthaninkatu 3-5, 20500 Turku

<sup>2</sup>Turun yliopisto, Hammaslääketieteen laitos, Lemminkäisenkatu 2, 20520 Turku

<sup>3</sup>INPG-ENSPG, Laboratoire des Matériaux et du Génie Physique - UMR 5628 CNRS, B.P. 46, 38402 Saint Martin d'Hères, Ranska

Luu-bioaktiivisten materiaalien pinnalle adsorpoituu kudospäristössä hydroksiapatiitti-kerros.<sup>i</sup> Tämän kerroksen avulla materiaalit sitoutuvat kemiallisesti luuhun. Potentiaalisia bioaktiivisia materiaaleja testataan ensin *in vitro* olosuhteissa simuloidussa kudospäristössä (SBF). SBF sisältää kudospäristeen epäorgaaniset ionit. Kalsium-fosfaatti-kerroksen muodostuminen materiaalin pinnalle SBF:ssä on ensimmäinen merkki materiaalin mahdollisesta bioaktiivisuudesta. Bioaktiivinen lasi keksittiin vuonna 1960 ja nykyään sitä on saatavilla myös kliiniseen käyttöön. Apatiitin muodostuminen lasin pinnalle kudospäristössä on nopeaa, lasilla on kuitenkin heikot mekaaniset ominaisuudet. Tämän vuoksi on pyritty kehittämään bioaktiivisia pinnoitemateriaaleja, joilla voitaisiin parantaa metalli-implanttien kemiallista sitoutumista luuhun. Hydroksiapatiittipinnoitteet ovat luu-bioaktiivisia ja paksuudelta noin 25 µm. Niiden ongelmana on kuitenkin ollut huono adheesio metallipintoihin.<sup>ii</sup> Myös bioaktiivisia lasipinnoitteita kehitetään.

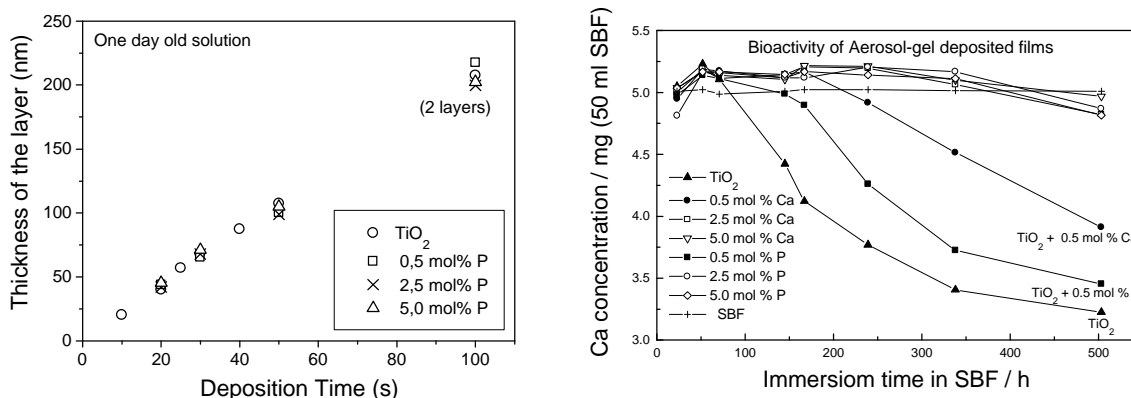
Sooli-geeli tekniikalla voidaan valmistaa ohuita noin 0.5 µm paksuja *in vitro* bioaktiivisia titaanidioksidi-pinnoitteita.<sup>iii</sup> Lähtöaineina käytetään metallialkoksiedeja. Alkoksidit hydrolysoituvat ja kondensoituvat vesi-happo-etanoli –seoksessa muodostaen soolin, jonka viskositeetti kasvaa ajan funktiona polymerisoitumisen ja partikkeleiden aggregoitumisen myötä. Soolin rakenteeseen vaikuttavat vesi/alkoksidi –suhde, liuoksen pH, lähtöaineiden konsentraatio sekä lämpötila. Soolista voidaan valmistaa pinnoitteita esimerkiksi kastopinnoitus- sekä aerosooli-geeli- tekniikoilla.

Aerosooli-geeli -tekniikalla valmistettiin seitsemän kalsiumilla tai fosfaatilla seostettua pinnoitetta. Tarkoituksena oli tutkia seostuksen vaikutusta *in vitro* bioaktiivisuuteen. Näytteet analysoitiin ellipsometrillä, röntgendiffraktiolla (XRD), atomivoimamikroskoopilla (AFM) ja FTIR-spektroskopiolla. Lisäksi *in vitro* bioaktiivisuus testattiin simuloidussa kudospäristössä.

Pinnoituksen aikana aerosooli johdetaan substraatin pintaan, minkä jälkeen näytteet poltettiin 500 °C asteessa 10 min. Pinnoitteiden paksuudet riippuivat lineaarisesti pinnoitusajasta (kuva 1.). FTIR mittauksien perusteella polttamattomissa soolimaisissa pinnoitteissa oli jäljellä vielä etanolia sekä etoksiryhmiä, jotka ovat peräisin alkoksiedeista, kun taas polton jälkeen pinnoitteet sisälsivät verkottunutta TiO<sub>2</sub>:ta. XDR



rakennetutkimuksien perusteella pinnoitteet olivat lähinnä amorfista titaanidioksidia, mutta osassa oli myös anataasi kiteitä.



Kuva 1. Pinnoitteiden paksuus riippuu pinnoitusajasta (vas.). Oikealla kalsium-konsentraation muutokset simuloidussa kudostesteessä *in vitro* kokeessa eri näytteille.

AFM-mittausten avulla tutkittiin pintojen nanorakennetta. Todettiin, että mitä enemmän soolissa on kalsiumia sitä tasaisempia pinnat ovat. Pinnoitteiden *in vitro* bioaktiivisuutta tutkittiin simuloidussa kudostesteessä, jossa näytteet olivat 3 viikkoa. Tänä aikana liuoksen kalsiumpitoisuutta seurattiin ajan funktiona (kuva 1). Kalsiumpitoisuuden lasku liuoksessa tarkoittaa kalsiumin adsorptiota näytteen pintaan, jota voidaan pitää indikaationa näytteen *in vitro* bioaktiivisuudesta. TiO<sub>2</sub>, sekä 0.5 Ca että 0.5 P mol % seostettujen titaanidioksidi pinnoitteiden pinnoille muodostui hydroksiapatiittia simuloidussa kudostesteessä. Ero bioaktiivisuuksissa johtuu lähinnä materiaalien erilaisista pintarakenteista sekä erilaisesta kemiallisesta koostuksesta.

<sup>i</sup> L.L. Hench ja J. Wilson, "Surface-Active biomaterials", Science 226 (1984) 630-636.

<sup>ii</sup> H. Hero, H. Wie, R.B. Jorgensen ja I.E. Ruyter, "Hydroxyapatite coatings on Ti produced by hot isostatic pressing", J. Biomed. Mat. Res. 28 (1994) 343-348.

<sup>iii</sup> M. Pääsi, J. Hautaniemi, H. Rahiala, T. Peltola ja I. Kangasniemi, "Bonding strengths of titania sol-gel derived coatings on titanium", J. Sol-gel Sci. Tech. 11 (1998) 55-66.

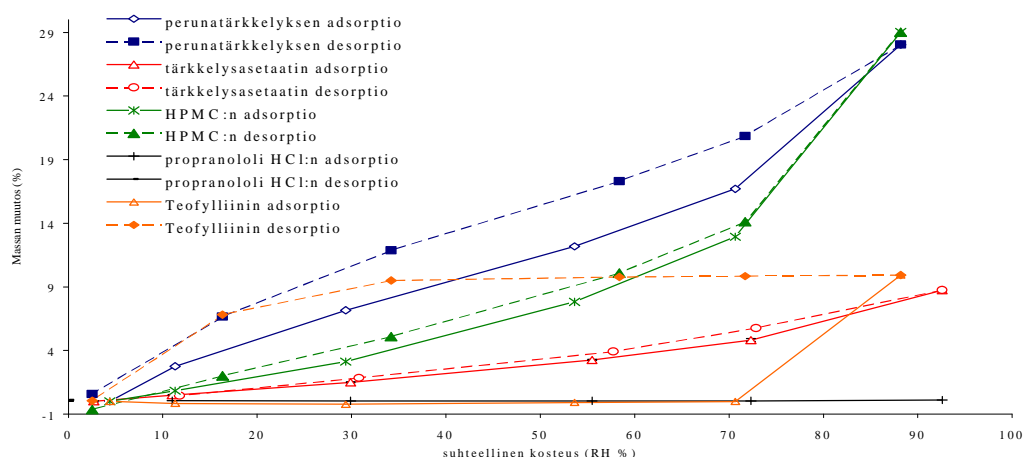
## ERÄIDEN MATERIAALIEN SORPTIO JA DESORPTIO ISOTERMEJÄ

Pauliina Ahokanto, Niina Jänismäki, Eero Suihko ja Jarkko Ketolainen  
Farmasian teknologian ja biofarmasian laitos, Kuopion yliopisto, PL 1627, 70211 Kuopio

Ympäröivän ilman suhteellinen kosteus on yksi tärkeimmistä tekijöistä, mikä vaikuttaa jauhemaisten materiaalien käsiteltävyyteen. Tässä työssä tutkittiin kolmen tabletti-apuaineen, perunatärkkelyksen, tärkkelysasettiin ja hydroksipropyylimetyyliselloosan (HPMC), ja kahden lääkeaineen, propranololihydrokloridin ja teofylliinin, hygroskooppisuutta.

Hygroskooppisuutta tutkittiin massan muutoksia mittaavalla laitteella, HMA-8 (Puuman Oy, Kuopio). Käytetyt lämpötilat olivat 25°C ja 40°C ja suhteelliset kosteudet (RH) noin 11, 33, 58, 75 ja 97%, mitkä saatiin aikaan kylläisillä suolaliuoksilla. Laitteen etuna on sen tekemien mittausten suuri määrä ja se, että mittaus tapahtuu kontrolloidussa olosuhteissa.

Perunatärkkelys imee itseensä vettä nopeimmin suhteellisen kosteuden noustessa ja sen desorptio eroaa sorptiovaiheesta. HPMC imee vettä yhtä paljon kuin perunatärkkelyskin RH:n ollessa yli 90%. Vähiten apuaineista vettä imee tärkkelys-asetti ja sen desorptio on hyvin samanlainen kuin sorptiovaihe (kuva 1). Tärkkelyksen asetylointi siis vähentää materiaalin hygroskooppisuutta. Apuaineiden isotermit ovat tyyppiä II (1). Propranololi ei käytännöllisesti katsoen ime lainkaan kosteutta itseensä. Teofylliini alkaa imeä kosteutta RH:n noustua 75 prosentista yli 90 prosenttiin, jolloin anhydraatti muuttuu monohydraatiksi. Dehydraatio alkaa RH:n pudottua 33 prosentista 11 prosenttiin.



Kuva 1. Apu- ja lääkeaineiden massan muutos (%) suhteellisen kosteuden (RH%) funktiona, lämpötila 25°C.

1. Umprayn K., Mendes R.W.: Hygroscopicity and moisture adsorption kinetics of pharmaceutical solids: a review. Drug Dev. Ind. Pharm. 13(4&5): 653-693, 1987

## SYÖTTÖNESTEEN ETANOLIPITOISUUDEN VAIKUTUS SUMUKUIVATUN LAKTOOSIN AMORFISUUTEEN

Päivi Harjunen<sup>1</sup>, Vesa-Pekka Lehto<sup>2</sup>, Jouni Välisaari<sup>3</sup>, Petteri Paronen<sup>1</sup>, Kristiina Järvinen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Farmasian teknologian ja biofarmasian laitos, Kuopion yliopisto

<sup>2</sup>Fysiikan laitos, Turun yliopisto <sup>3</sup>Kemian laitos, Jyväskylän yliopisto

Sumukuivaus on yleisesti käytetty farmaseuttisten aineiden modifiointimenetelmä. Partikkelikoon ja –muodon modifioinnin lisäksi sumukuivaimella voidaan valmistaa rakeita ja mikrokapseleita sekä sitä voidaan käyttää erilaisten kompleksien muodostamiseen (1). Sumukuivaus voi muuttaa aineiden fysikaalis-kemiallisia ominaisuuksia, koska sumukuivauksessa voi tapahtua kiteiden uudelleen järjestäytymistä tai kiteinen aine voi muuttua osittain tai kokonaan amorfiseksi (1, 2). Esimerkkinä voidaan mainita, että huonosti veteen liukenevan lääkeaineen liukoisuus voi lisääntyä, jos lääkeaineesta valmistetaan amorfainen muoto sumukuivaamalla (3). Toisaalta kiteisen muodon muuttuminen amorfiseksi voi olla haitallista, koska amorfisen materiaalin fysikaalinen stabiilius on tyypillisesti huonompi kuin kiteisen aineen.

Tutkimuksessa  $\alpha$ -laktoosi monohydraattia (325 mesh, Focus Inhalation Oy, Suomi) sumukuivattiin Büchi Mini-Spray Drier 190 sumukuivaimella 15 % (m/m) suspensiosta. Eri näytteitä valmistettaessa syöttönesteen etanoli:vesi-suhde vaihteli välillä 0:100-100:0, mutta muut sumukuivauksessa käytetyt olosuhteet olivat vakiot. Sumukuivattujen laktoosinäytteiden ominaisuuksia tutkittiin mikrokalorimetrilla, differentiaali scanning kalorimetrilla, termogravimetrisesti ja elektronimikroskoopi-kuvien avulla.

Tutkimus osoitti, että sumukuivauksessa käytetyn syöttönesteen etanoli:vesi -suhde vaikuttaa sumukuivatun laktoosin partikkelikokoon ja –muotoon ja amorfisuuteen. Partikkelien muoto pyöristyi ja partikkelikoko pienentyi, kun veden määrän lisääntyä syöttönesteessä. Täysin pyöreitä ja halkaisijaltaan <10  $\mu$ m partikkeleita muodostui puhtaan veden ollessa syöttönesteinä. Sumukuivatun laktoosin kiteisyys vaihteli välillä n. 0 – 100 % syöttönesteen etanolipitoisuudesta riippuen. Sumukuivattu laktoosi oli täysin amorfista, kun syöttöneste oli puhdasta vettä ja täysin kiteistä laktoosia saatiin, kun syöttöneste oli absoluuttista etanolia. Kun sumukuivatun laktoosin amorfisuus oli > 10 %, näytteet olivat amorfisen laktoosin, laktoosi monohydraatin ja laktoosi anhydraattien seoksia. Hyvin kiteiset näytteet sisälsivät pääosin laktoosimonohydraattia.

1. Broadhead, J., Edmond Rouan, S.K., Rhodes C.T: Drug Dev. Ind. Pharm. 18, 1169-1206, 1992

2. Briggner, L.E., Buckton, G., Bystrom, K., Darcy, P: Int. J. Pharm. 105, 125-135, 1994.

3. Hancock, B.C., Parks, M: Pharm. Res. 4, 397- 404, 2000.

## TAKRIININ ANNOSTELU TRANSDERMAALISELLA IONTOFOREESILLA

Tarja Jaskari<sup>1</sup>, Raimo Sulkava<sup>2</sup>, Marja Vuorio<sup>3</sup>, Kyösti Kontturi<sup>3</sup> ja Jouni Hirvonen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Helsingin Yliopisto, Farmasian teknologian osasto, PL 56, 00014 Helsingin Yliopisto

<sup>2</sup>Kuopion Yliopisto, Kansanterveystieteen laitos, PL 1627, 70211 Kuopio

<sup>3</sup>Teknillinen korkeakoulu, Fysikaalisen kemian ja sähkökemian laboratorio, PL 6100, 02015 TKK

Takriini on reversiibeli asetyylikoliiniesteraasin estäjä, jota käytetään oraalisesti lievän Alzheimerin taudin hoitoon (1). Takriinin oraalisesa annostelussa ongelmina ovat voimakas alkureitin metabolia ja maksatoksisuus (2). Ihon kautta annosteltuna pystyttäisiin vähentämään alkureitin metaboliaa, maksatoksisuutta ja saavuttamaan lähes vakaat lääkeainepitoisuudet elimistössä (3). Lisäksi oletetaan, että vakioidulla takriinipitoisuudella aivoissa voidaan maksimoida sen vaikutus (2). Ioninvaihto-kuituun perustuvan lääkelaastarin avulla pyritään kontrolloimaan lääkeaineen kulkeutumista elimistöön ja vähentämään lääkeainepitoisuuksien hajontaa eri ihmisten välillä. Takriini ei penetroidu riittävässä määrin ioninvaihtokuidusta passiivisesti ihon läpi, mistä johtuen takriinin annostelussa ioninvaihtokuidusta ihon kautta käytetään hyväksi myös iontoforeesia (4,5). Tämän työn tarkoituksena oli tutkia takriinin annostelua ihon kautta ioninvaihtokuidusta *in vitro* ja *in vivo* iontoforeesia hyväksikäyttäen, määrittää, päästäänkö iontoforeesilaastarilla kliinisiin takriini-pitoisuuksiin elimistössä *in vivo* ja verrata miten hyvin *in vitro* permeaatiotulokset korreloivat *in vivo* imeytymistuloksiin. Ioninvaihtokuituna kokeessa oli Smopex<sup>®</sup>-102 (-COOH ioninvaihtoryhmät). Kokeet tehtiin sekä takriinin liuosformulaatiolla (*in vivo* kokeessa geeli) että kuituformulaatiolla. Kliinisessä kokeessa oli mukana kymmenen tervettä vapaaehtoista miestä tai naista. Plasmanäytteet konsentroidtiin uuttamalla ja sen jälkeen lääkeainepitoisuudet analysoitiin HPLC-llä.

Sekä geeli- että kuituformulaatiolla päästiin kliinisesti relevantteihin takriinipitoisuuksiin (5-30 ng/ml) *in vivo*. *In vitro* lääkeaineen virtausnopeuden perusteella määritettiin laskennallinen lääkeainepitoisuus elimistössä. Korrelaatio *in vitro/in vivo* tulosten välillä oli hyvä geeli-/liuosformulaatiolla, mutta kuituformulaatiolla *in vitro* pitoisuudet olivat huomattavasti pienempiä kuin vastaavat pitoisuudet *in vivo*.

- 1) Alhainen K, Väitöskirjassa Anticholinesterase drug, tacrine (THA), in Alzheimer disease, Kuopion yliopistopaino, 1992
- 2) Sathyan G, Ritschel WA ja Hussain AS, Int. J. Pharm. 14: 75-83, 1995
- 3) Ranade VV, J. Clin. Pharmacol. 31: 401-418, 1991
- 4) Conaghey OM, Corish J ja Corrigan OI, Int. J. Pharm. 170: 225-237, 1998
- 5) Jaskari T, Vuorio M, Kontturi K, Urtti A, Manzanares JA ja Hirvonen J, J. Control. Rel. 67: 179-190, 2000

## CCD-RAMAN-SPEKTROSKOPIAN KÄYTTÖ RAKEISTUKSEN AIKAISTEN MUUTOSTEN SEURANNASSA

Anna Jørgensen<sup>a</sup>, Jukka Rantanen<sup>b</sup>, Milja Karjalainen<sup>b</sup>, Eetu Räsänen<sup>a</sup> ja Jouko Yliruusi<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Farmasian teknologian osasto, Farmasian laitos, PL 56 (Viikinkaari 5E), 00014 Helsingin Yliopisto; <sup>b</sup>Viikki Drug Discovery Technology Center (DDTC) (osoite sama kuin yllä)

Raman-spektroskopiassa mitataan jauhemaisesta näytteestä siroavan valon taajuuden muutoksia. Mittaukset ovat nopeita (1-10 s) käytettäessä detektorina CCD-kameraa. Siroavan valon taajuuden muutos absorboidun valon taajuuteen verrattuna johtuu molekyylin sidosten värähtely- tai pyörimisliikkeen energiassa tapahtuvasta muutoksesta<sup>1</sup>. Raman-spektroskopian avulla on mahdollista tunnistaa lääkeaineen polymorfimuoto<sup>2</sup>, ja sitä voidaan käyttää myös hydraattien<sup>3</sup> ja muiden solvaattien<sup>4</sup> tutkimiseen. Sitä on sovellettu myös kokonaisista tableteista suoraan tehtäviin pitoisuusmäärittäisiin ja säilyvyysseurantaan<sup>5</sup> sekä kemiallisen reaktion seurantaan<sup>6</sup>. Tutkimuksen tarkoituksena oli seurata teofylliinin ja kofeiinin muuttumista hydraateiksi (pseudopolymorfinen muutos) märkärakeistuksen aikana. Työssä verrattiin kosteita massoja eri kosteustasoilla käyttäen Raman-spektroskopiaa, ja kiderakenteessa tapahtuvat muutokset varmennettiin röntgendiffraktiolla.

Veden tunkeutuminen kidehilan aiheuttaa muutoksia lääkeainemolekyylin sidosten värähtelyssä. Tämä havaittiin Raman-spektreissä sirontamaksimien paikkojen ja intensiteettien muutoksina. Teofylliini muuttui kokonaan hydraatiksi, kun vettä oli lisätty 1,3 moolia yhtä moolia vedetöntä teofylliiniä kohden. Kofeiini ei muuttunut suurimmallakaan kosteuspitoisuudella (2,1 mol H<sub>2</sub>O/ 1 mol kof.) täysin hydraatiksi. Märkärakeistuksen aikaiset pseudopolymorfiset muutokset voitiin havaita Raman-spektroskopian avulla. Koska mittausaika on lyhyt ja näytteen valmistusta ei tarvita, Raman-spektroskopiaa on mahdollista käyttää valmistuksen aikaiseen laadunvalvontaan.

### Viitteet:

<sup>1</sup> Tobin M C, 1971: Laser Raman Spectroscopy. John Wiley & Sons, New York. 1-32.

<sup>2</sup> Taylor L S ja Langkilde F W, 2000: Evaluation of solid-state forms present in tablets by Raman spectroscopy. *J. Pharm. Sci.*, **89**(10), 1342-1353.

<sup>3</sup> Landín M, Rowe R C ja York P, 1994: Structural changes during the dehydration of dicalcium phosphate dihydrate. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2**, 245-252.

<sup>4</sup> Bolton B A ja Prasad P N, 1981: Laser Raman Investigations of Pharmaceutical solids: Griseofulvin and its solvates. *J. Pharm. Sci.*, **70**(7), 789-793.

<sup>5</sup> Wang C, Vickers T J ja Mann C K, 1997: Direct assay and shelf-life monitoring of aspirin tablets using Raman spectroscopy. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **16**, 87-94.

<sup>6</sup> Svensson O, Josefson M ja Langkilde F W, 1999: Reaction monitoring using Raman spectroscopy and chemometrics. *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, **49**, 49-66.

## HIUKKASKOON VAIKUTUS MUOKATTUJEN TÄRKKELYSASETAATTIEN JAUHE- JA TABLETTIOMINAISUUKSIIN

Ossi Korhonen, Anu Luoranen, Petteri Paronen ja Jarkko Ketolainen  
Farmasian teknologian ja biofarmasian laitos, Kuopion yliopisto, PL 1627, 70211 Kuopio

**Tavoite.** Tutkia, hiukkaskoon vaikutusta eri tavoin muokattujen tärkkelysasettaattien jauheominaisuuksiin, sekä tablettien lujuteen.

**Materiaalit.** Tärkkelysasettaatit (ds. 2.7) (VTT, Kemiantekniikka, Rajamäki) muokattiin käyttämällä tärkkelysasettaatin valmistusprosessissa kahta erilaista kuivausmenetelmää. Käytetyt kuivausmenetelmät olivat kontaktivakuumuikuivaus ja lavakuivaus.

**Menetelmät.** Tärkkelysasettaatit fraktioitiin (<88, 149-297 ja 420-710 $\mu$ m) analyysi-seulasarjalla. Saaduista fraktioista tutkittiin suorapuristustabletoitavuuden kannalta keskeiset jauheominaisuudet: ainetiheys, kaato- ja tärytiheys, ominaispinta-ala, sekä kosteus. Jokaisesta fraktiosta puristettiin tabletteja puristussimulaattorilla 190 MPa paineella. Tableteista mitattiin massan ja dimensioiden avulla huokoisuus. Lisäksi tableteista mitattiin murtolujuudet.

**Tulokset.** Taulukko 1. Muokattujen tärkkelysasettaattien eri hiukkaskokofraktioiden jauhe- ja tablettiominaisuudet (Keskiarvo  $\pm$  SD) (n=5-6).

	Ainetiheys (g/cm <sup>3</sup> )	Kaatotiheys (g/cm <sup>3</sup> )	Tärytiheys (g/cm <sup>3</sup> )	Ominaispin- ta-ala (m <sup>2</sup> /g)	Kosteus (%)	Tensile strength (MPa)
<b>Kontakti- vakuumi</b>						
< 88 $\mu$ m	1,40 $\pm$ 0,01	0,26 $\pm$ 0,00	0,38 $\pm$ 0,01	15,6 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,1	5,8 $\pm$ 0,8
149-297 $\mu$ m	1,40 $\pm$ 0,01	0,34 $\pm$ 0,00	0,4 $\pm$ 0,00	11,3 $\pm$ 0,4	1,8 $\pm$ 0,1	8,4 $\pm$ 0,4
420-710 $\mu$ m	1,40 $\pm$ 0,01	0,34 $\pm$ 0,00	0,39 $\pm$ 0,01	12,2 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,1	6,8 $\pm$ 1,3
<b>Lavakuivaus</b>						
< 88 $\mu$ m	1,43 $\pm$ 0,01	0,19 $\pm$ 0,00	0,27 $\pm$ 0,00	15,0 $\pm$ 1,0	2,1 $\pm$ 0,1	11,2 $\pm$ 0,3
149-297 $\mu$ m	1,41 $\pm$ 0,01	0,24 $\pm$ 0,01	0,27 $\pm$ 0,00	11,7 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,1	11,8 $\pm$ 0,1
420-710 $\mu$ m	1,42 $\pm$ 0,00	0,24 $\pm$ 0,00	0,27 $\pm$ 0,00	10,2 $\pm$ 0,2	2,0 $\pm$ 0,1	10,3 $\pm$ 0,4

**Yhteenveto.** Tärkkelysasettaatin jauhe- ja tablettiominaisuuksiin voidaan vaikuttaa valitsemalla sopiva hiukkaskokofraktio ja muokkaustapa. Täten tärkkelysasettaatista saadaan hyvin suorapuristukseen soveltuvaa tablettiapuainetta.

**FREE FILMS PREPARED FROM AMYLOSE-RICH CORN STARCH  
(HYLON VII)**

Karin Krogars, Jyrki Heinämäki, Paulus Seitavuopio, Jouko Yliruusi  
University of Helsinki, Department of Pharmacy, Pharmaceutical Technology Division, P.O.  
Box 56, FIN-00014 University of Helsinki, Finland

To prepare free transparent corn starch films and to study the stability of the films. Amylose rich corn starch (Hylon VII) and purified water were heated in a pressure reactor to 160 °C/4 bar and cooled. Plasticizers were added to the hot 80 °C solution and the solution was poured into Teflon plates and dried in an oven at 70 °C. Fresh free films and films stored for nine months (25 °C, RH 60 %) were studied by scanning electron microscopy (SEM) and atomic force microscopy (AFM). Water-vapor transmission (WVT) and mechanical properties were also determined. Visually estimated the films stored for nine months were the same as the fresh films. The AFM images showed no evidence of changes either. In the scanning electron micrographs of fresh films a very smooth film surface could be seen. In the micrographs of the films stored for nine months, very small particles were seen in some places. The results on WVT showed that the permeability had not changed in nine months. The stress-strain tests of the films showed that the tensile strength increased slightly during storage. This was probably due to the slight loss of water. The elongation of the stored films was the same as for the fresh films. The appearance, water-vapor transmission, and stress-strain properties of the films changed very little during a storage period of nine months. It can be concluded that the present amylose-rich corn starch films showed good stability.

## CLASSIFICATION OF PHARMACEUTICAL WET MASSES USING PRINCIPAL COMPONENT ANALYSIS (PCA)

Pirjo Luukkonen<sup>1</sup>, Fridrun Podczeck<sup>2</sup>, Jukka Rantanen<sup>1</sup>, Mike Newton<sup>2</sup>, Torben Schæfer<sup>3</sup>  
and Jouko Yliruusi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharmaceutical Technology Division, Department of Pharmacy, University of Helsinki,  
Finland; <sup>2</sup>The School of Pharmacy, University of London, UK;

<sup>3</sup>The Royal School of Pharmacy, Copenhagen, Denmark

**Purpose.** To classify different microcrystalline cellulose wet powder masses using principal component analysis (PCA).

**Methods.** Two different microcrystalline cellulose (MCC) grades (Avicel PH 101, Emcocel 50) and silicified microcrystalline cellulose (SMCC, Prosolv 50) were investigated with six different water contents (0.8-1.5 ml g<sup>-1</sup>). The wet powder masses were studied using a mixer torque rheometer (MTR), powder rheometer, capillary rheometer and near infrared (NIR) spectroscopy. The wet masses were pelletised by extrusion and spheronisation (Nica pelletising equipment). PCA was used to study this multivariate data set, and to classify the wet powder masses.

**Results.** The information of variables was reduced to three principal components, and the wet powder masses with similar rheological properties were projected close to each other in the score plot. This plot revealed grouping of the masses into different classes according to their rheological properties. Consequently, variables contributing similar information were grouped together in the loading plot. The data obtained from capillary rheometer experiments were negatively correlated to the other results. However, elastic parameters derived from the capillary rheometer results were positively correlated to powder rheometer and NIR results. Pelletisation was successful with intermediate water levels, which were classified into the same specific region in the score plot.

**Conclusions.** PCA combined and summarised the data obtained from different measurements, and the rheological properties of wet powder masses could be described by one point in the PCA space. This gave a good overview from the results and the wet powder masses could be classified into different classes according to their rheological properties.



## STAATTISEN SÄHKÖN VAIKUTUS JA MITTAUS INHALAATIOANNOSTELUSSA

Matti Murtomaa<sup>1</sup>, Velipekka Mellin, Tapio Lankinen<sup>2</sup>, Ensio Laine ja Vesa-Pekka Lehto  
Fysiikan laitos, Turun yliopisto, 20014 Turun yliopisto  
<sup>1</sup>myös Graduate School of Materials Research, Turku  
<sup>2</sup>Focus Inhalation OY, Turku

Sähköstaattisia varauksia syntyy, kun erilaiset materiaalit tuodaan kosketuksiin toistensa kanssa ja tämän jälkeen erotetaan [1]. Staattisella sähköllä on usein haittavaikutuksia, jotka voivat estää tuotteen valmistuksen, vaikuttaa jauheen valuvuuteen ja pakkaamiseen sekä huonontaa annoskoostumusta [2]. Inhalaattoreissa staattinen sähkö voi kuitenkin parantaa keuhkodepositiota huomattavasti kuten tietokonesimulaatiot [3] ja kliiniset testit [4] ovat osoittaneet.

Depositioon vaikuttavat tekijät ovat a) törmäykset, b) sedimentaatio, c) diffuusio, d) fysikaalinen koko sekä e) sähköstaattiset voimat [5]. Varautuneen aerosolin ja sen indusoiman peilivarauksen aiheuttama sähkökenttä sitoo lääkeaineen tehokkaasti keuhkoihin erityisesti alveolaarisella alueella. Kontrolloimalla varautumista ja hengitystä voi olla mahdollista suunnata maksimaalinen depositio tietylle alueelle [3]. Toisaalta staattinen sähkö voi sitoa lääkeainetta jo inhalaattorin pinnoille tai huonontaa laitteen toimivuutta. Lisäksi varautuneet lääke- ja apuaineet voivat tarttua toisiinsa ja päätyä nielun limakalvoille.

Edellä mainituista syistä on hyvin tärkeää, että aerosolin varaus pystytään luotettavasti mittaamaan. Mittaus voidaan suorittaa Leiraksen kanssa yhteistyössä suunnitellulla ja rakennetulla ACM:llä (Aerosol Charge Monitor). Laitetta on käytetty kahden erilaisen DPI:n, Taifunin (Leiras Oy, Suomi) ja Clickhalerin (Innovata Biomed Ltd., UK.) sekä erilaisten amorfisen osuuden omaavien laktoosien mittaukseen. Inhalaattoreiden erilaiset rakenteet vaikuttivat jonkin verran varaukseen siten, että Taifun varasi laktoosia enemmän. Kiteisyysasteen vaikutus varautumiseen oli kohtalaisen pieni, kunnes amorfisuus ylitti 7 %, jonka jälkeen varautuminen oli voimakasta mutta samalla huonosti toistettavaa. Kiteisten laktoosien ominaisvaraus vaihteli +60 nCg<sup>-1</sup> ja +110 nCg<sup>-1</sup> välillä.

1. W. R. Harper. Contact and Frictional Electrification. Oxford University Press, London, U.K., 1967.
2. J. N. Staniforth. Resp. Drug Delivery IV:303--311 (1994).
3. W. Balachandran, W. Machowski, E. Gaura and C. Hudson. J. Electrostat. 40&41:579--584 (1997).
4. A. H. Hashish, J. S. Fleming, J. Conway, P. Halson, E. Moore, T. J. Williams, A. G. Bailey, M. Nassim and S. T. Holgate. J. Aerosol Sci. 29(1/2):205--215 (1998).
5. I. Gonda. In D. J. A. Crommelin and K. K. Midha (eds.), Topics in Pharmaceutical Sciences 1991, Medpharm GmbH Scientific Publisher, Stuttgart, Germany, 1992 pp.95-115.

## THE EFFECT OF TEMPERATURE ON SORBITAN SURFACTANT MONOLAYERS

Leena Peltonen, Jouni Hirvonen and Jouko Yliruusi  
Pharmaceutical Technology Division, University of Helsinki, P.O. Box 56, FIN-00014  
University of Helsinki, Email leena.peltonen@helsinki.fi

**Purpose.** To determine the effect of temperature on four sorbitan ester monolayers at water-air interface and to investigate the monolayer structure. The covered temperature range was from 22°C to 42°C.

**Methods.** Surface pressure-molecular area isotherms were measured in Langmuir-type instrument. The compressional moduli,  $C_s^{-1}$ , was calculated as a reciprocal of monolayer compressibility,  $C_s$ :  $C_s = (-1/A)(dA/d\pi)$ , where A is the area per molecule and  $\pi$  is the corresponding surface pressure. Studied sorbitan surfactants were sorbitan monolaurate, Span 20, sorbitan monopalmitate, Span 40, sorbitan monostearate, Span 60 and sorbitan monooleate, Span 80.

**Results.** At room temperature Span 40 and Span 60 monolayers were liquid-condensed type, while Span 20 and Span 80 were liquid-expanded. As the temperature was increased all the monolayers became more expanded and the film stability was lowered. As a function of temperature Span 60 monolayer was the most stable. This change could also be seen from the  $C_s^{-1}$ , which was lowered as the temperature increased. Also the collapse pressure was lowered as the temperature was increased.

**Conclusions.** Span 60 formed the most stable films in this temperature range that covers both room temperature and body temperature.

## ELASTISTEN OMINAISUUKSIEN ARVIOINNISTA TABLETIN PURISTUKSESSA

Pasi Raatikainen, Ossi Korhonen ja Eero Suihko  
Farmasian teknologian ja biofarmasian laitos, Kuopion yliopisto, PL 1627, 70211 Kuopio

Farmaseuttisen jauheen puristaminen tabletkiksi tapahtuu tyypillisesti muutaman fysikaalisen muodonmuutosominaisuuden kautta. Näitä ovat plastinen valuminen, murtuminen ja elastinen deformaatio. Perinteisesti farmaseuttisessa tabletin puristuksessa on määritetty puristettavan materiaalin deformaatio käyttäen ns. Heckelin yhtälöllä laskettuja myötöpaineita. Puristusvaiheesta mitattu myötöpaine kuvaa sekä plastista että elastista puristumista. Vähentämällä tästä myötöpaineesta täysin relaxoituneen tabletin arvo saadaan laskettua joko plastisen tai elastisen komponentin osuus. Usein miten juuri puristusvaiheen arvoa käytetään kuvaamaan aineen käyttäytymistä koko tabletin puristusprosessissa. Materiaalien on oletettu seuraavan Heckelin yhtälön mukaista eksponentiaalista etenemistä. Tällainen lähestymistapa on kuitenkin liian yksiselitteinen, kuten on käynyt ilmi kirjallisuudessa esitetystä kritiikistä. Tämän tutkimuksen tarkoitus oli tutkia muutamien farmaseuttisten aineiden käyttäytymistä ja tarkastella prosessia uudella tavalla.

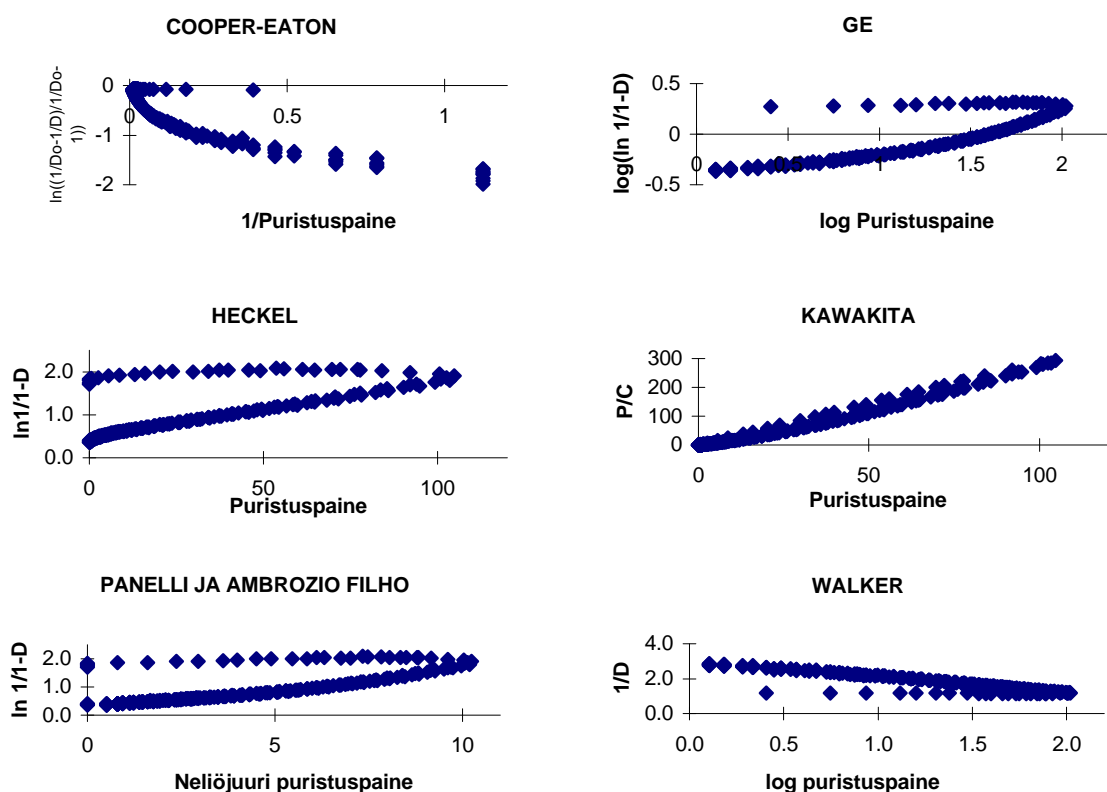
Tutkittavina aineina käytettiin mikrokiteistä selluloosaa, dikalsium fosfaattia, tärkkelysasettaattia ja ibuprofeenia. Tabletit puristettiin puristussimulaattorilla käyttäen ns. sahalaita-puristusprofiilia nopeuksilla 3 ja 300 mm/s. Tulokset käsiteltiin sekä normaalisti Heckelin yhtälöllä että käyttäen materiaalin suhteellisia tiheyksinä arvoja tabletin maksimipuristusvaiheessa ja 24 tunnin kuluttua mitattua arvoa.

Tulokset osoittivat, että pienillä puristusvoimilla mikrokiteinen selluloosa ja tärkkelysasettaatti partikkelit järjestäytyvät voimakkaasti, mikä näkyi selvänä piikkinä kuvaajassa. Deformaatio oli elastista ja kasvoi puristusnopeuden kasvaessa. Tämän jälkeen näkyi selvä tasainen plastinen muodonmuutos ja suurilla voimilla puristuksen lisäys alkoi lisätä elastista deformaatiota. Dikalsium fosfaatti ja ibuprofeeni deformoitui tasaisen plastisesti kunnes hyvin suurilla voimilla esiintyi elastista deformaatiota. Materiaaleista tärkkelykset noudattivat elastisessa muodonmuutoksessa neliöjuurikaavan mukaista käyttäytymistä ja mikrokiteinen selluloosa ja dikalsium fosfaatti enemmän logaritmistä.

## ERI HUOKOISUUS-PAINE YHTÄLÖIDEN SOVELTUVUUS PLASTISTEN MATERIAALIEN PURISTUSKÄYTTÄYMISEN KUVAAMISEEN

Eero Suihko ja Jarkko Ketolainen  
Farmasian teknologian ja biofarmasian laitos, Kuopion yliopisto

Tässä tutkimuksessa arvioitiin eri huokoisuus-paine yhtälöiden soveltuvuutta kuvattaessa ensisijaisesti plastisesti muotoutuvien aineiden tabletoitavuutta ja muodonmuutos-ominaisuuksia. Puristussimulaattorilla puristettiin eri nopeuksilla ja 100 MPa puristuspaineella neljä rinnakkaista tablettia. Kerätty voima-matka tieto sovitettiin Cooper-Eaton (1), Ge (2), Heckel (3), Kawakita (4), Panelli ja Ambrozio Filho (5) ja Walker (6) -yhtälöihin (Kuva 1).



Kuva 1. Eri huokoisuus-paine yhtälöillä kuvattu hydroksiopropyli- $\beta$ -syklodekstriinin tiivistyminen puristuspaaineen vaikutuksesta. Puristusnopeus 60 mm/s, maksimipuristuspaaine 100 MPa.

Kuvaajien perusteella Cooper-Eatonin, Heckelin, Kawakitan ja Walkerin -yhtälöt kuvaavat hyvin tabletin puristusvaihetta. Toisaalta Heckelin, Kawakitan sekä Panelli ja Ambrozio Filhon -yhtälöt kuvaavat hyvin maksimipuristuksen jälkeistä puristusvaihetta.

- (1) Cooper AR, Eaton LE. J Am Cerac Soc, 45: 97, 1966. (2) Ge R. Int J Powder Metall, 27: 216, 1991. (3) Heckel RW. Trans Metall Soc AIME, 221: 671, 1961. (4) Kawakita K, Lüdde K. Powder Technol, 4: 61, 1971. (5) Panelli R, Ambrozio Filho F. Powder Technol, 114: 255, 2001. (6) Walker EE. Trans Faraday Soc, 19: 73, 1923.

## LÄÄKEAINEEN VAPAUTUMISEN SÄÄTELY TÄRKKELYSASETAATTIPÄÄLLYSTEEN AVULLA

Maarit Tarvainen, Päivi Tiihonen, Riitta Sutinen, Hannu Mikkonen\*,  
Soili Peltonen\*, Petteri Paronen  
Kuopion yliopisto, Farmasian teknologian ja biofarmasian laitos,  
\*VTT Kemiantekniikka, Rajamäki

Tärkkelysasettaatti (SA) muodostaa lujan matriksirakenteen suorapuristusprosessissa, mikä mahdollistaa monipuolisen lääkeaineen vapautumisen säätelyn tabletti-valmisteista<sup>1</sup>. Tämän lisäksi SA:n on todettu olevan erinomainen kalvonmuodostaja<sup>2</sup>. Tässä tutkimuksessa selvitettiin, voidaanko lääkeaineen vapautumisnopeutta säätää päällystämällä ydintabletti perunatärkkelysasetaatista (DS 2,8) valmistetulla vesi-dispersiolla.

Kuperat ydintabletit (Ø 7 mm) valmistettiin Fette - rotaatiopuristimella. Tabletit sisälsivät 94 % Avicel PH 101:tä, 5 % propranololihydrokloridia ja magnesiumstearaattia. Tabletit päällystettiin vesipohjaisella SA-dispersiolla, joka sisälsi kalvonmuodostajan lisäksi pehmittimiä ja suojakolloidia<sup>3</sup>. Tässä tutkimuksessa käytettiin yksinkertaistettua päällystysmenetelmää ns. esikokeena ennen dispersion testaamista ilmasuspensiopäällystysprosessissa. Tabletit päällystettiin kastamalla ne dispersioon, minkä jälkeen ne kuivattiin 60 °C:ssa. Lääkeaineen vapautumista tableteista tutkittiin dissoluutiokokeella (korimenetelmä, suolineste ilman entsyymejä pH 7,5, USP 23). Dispersiosta valmistettiin myös sumuttamalla vapaita kalvoja Aeromatic STREA-1 -ilmasuspensiolaitteella. Myös vapaista kalvoista tutkittiin mallilääkeaineena käytetyn propranololin kulkeutumista kalvon läpi diffuusiokokeen avulla.

Päällystämättömistä tableteista lääkeaine vapautui tunnissa. Päällystetyistä tableteista ytimen sisältämästä propranololista vapautui 70 % kahdeksassa tunnissa päällysteen ollessa 80 µm:n paksuinen, mutta vain 30 % sen ollessa 140 µm:n paksuinen (vapautumisnopeus 0,14 mg/h). Myös sumutettu irtokalvo (paksuus 120 µm) hidasti tehokkaasti lääkeaineen kulkeutumista kalvon läpi – vain 2 % propranololista kulkeutui kalvon toiselle puolelle (virtausnopeus 1,13 mg/h).

Tutkimus osoitti, että SA-matriksitablettien ohella myös SA-dispersiosta valmistettua päällystettä voidaan käyttää lääkeaineen vapautumisen säätelyyn ydinvalmisteesta.

<sup>1</sup>Korhonen O, Raatikainen P, Harjunen P, Nakari J, Suihko E, Peltonen S, Vidgren M, Paronen P. Starch acetates – Multifunctional direct compression excipients. *Pharm. Res.* 17:1138-1143,2000

<sup>2</sup>Tarvainen M, Sutinen R, Peltonen S, Tiihonen P, Paronen P. Starch acetate – A novel film-forming polymer for pharmaceutical coatings. *J. Pharm. Sci.* Submitted.

<sup>3</sup>Mikkonen H, Peltonen S, Heikkilä ME, Hamara J. Process for the preparation of polymer dispersions. Patent FI 105566, 2000

## POLY(KAPROLAKTONI) JA POLY(LAKTIDI) JOHDANNAISTEN HYDROLYYTTINEN JA ENTSYMAATTINEN HAJOAMINEN

Tommy Tarvainen<sup>1</sup>, Minna Malin<sup>2</sup>, Tanja Suutari<sup>1</sup>, Jukka Tuominen<sup>2</sup>,  
Jukka Seppälä<sup>2</sup> ja Kristiina Järvinen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Farmasian teknologian ja biofarmasian laitos, Kuopion yliopisto, PL 1627, 70211 Kuopio

<sup>2</sup> Kemian tekniikan osasto, Polymeeriteknologian laboratorio, Teknillinen korkeakoulu,  
PL 6100, 02015 TKK

**Tavoite.** Tutkia polymeerimodifikaatioiden vaikutusta poly(kaprolaktonien) ja poly(laktidien) hydrolyyttiseen ja entsyymaattiseen hajoamiseen.

**Materiaalit.** Tutkitut polymeerit; poly( $\epsilon$ -kaprolaktoni) (PCL), 2,2-bis(oksatsoliini)lla linkattu poly( $\epsilon$ -kaprolaktoni) (PCL-O), poly(*D,L*-laktidi) (PLA) ja 2,2-bis(oksatsoliini)lla linkattu poly(maitohappo) (PEA) syntetisoitiin TKK:ssa.

**Menetelmät.** Polymeerikalvot valmistettiin liuottamalla polymeeri tetrahydrofuraaniin, jonka jälkeen liuos kaadettiin maljalle ja liuottimen annettiin haihtua. Polymeerikalvoista leikattiin 10 mg:n painoisia paloja, joita inkuboitiin (37 °C, 100 rav/min) joko fosfaattipuskurissa (PBS) pH 7.4 tai keinotekoisessa ohutsuolinesteessä (pH 7.5, sisältää pankreatiinia, USP). Polymeerikalvot poistettiin liuksesta tietyin aikavälein ja kuivattiin, jonka jälkeen ne punnittiin sekä niiden molekyylipaino määritettiin SEC:llä.

**Tulokset.** Taulukossa on esitetty polymeerikalvojen molekyylipainot ( $M_w$ ), jäljellä oleva molekyylipaino prosentteina ( $M_w$  %) ja jäljellä oleva kalvon massa prosentteina (m %).

	Aika	PCL			PCL-O			PLA			PEA		
		$M_w$	$M_w$ %	m %	$M_w$	$M_w$ %	m %	$M_w$	$M_w$ %	m %	$M_w$	$M_w$ %	m %
PBS pH 7.4	0 vk	101 100	100	100	88 300	100	100	110 500	100	100	102 000	100	100
	2 vk	102 500	101	99	79 200	90	99	91 100	82	92	51 700	51	94
	4 vk	97 600	97	98	75 800	86	99	90 800	82	89	35 100	34	93
	6 vk	98 800	98	100	67 100	76	100	84 500	76	88	22 100	22	94
	8 vk	95 500	94	100	60 300	68	100	83 400	75	89	15 000	15	94
Keinotekoinen	0 pv	101 100	100	100	88 300	100	100	110 500	100	100	102 000	100	100
Ohutsuolineste	1 pv	-	-	101	84 200	95	93	107 900	98	93	-	-	99
	2 pv	-	-	100	86 700	98	84	107 700	97	76	-	-	97
	3 pv	-	-	102	83 300	94	80	108 700	98	63	-	-	98
	4 pv	102 400	101	101	83 800	95	70	108 400	98	42	88 000	86	97

**Johtopäätökset.** Kummallakin polymeerillä oksatsoliini-linkkaus nopeutti selvästi polymeerin hajoamista PBS pH 7.4:ssä. Polymeerikalvoilla ei kuitenkaan tapahtunut oleellista painon menetystä fosfaattipuskurissa 8 viikon aikana.

PCL-O:n ja PLA:n todettiin erodoituvan nopeasti ohutsuolinesteessä pankreatiinin vaikutuksesta. Hajoaminen oli ainakin suurimmaksi osaksi pelkkää pinta-eroosiota, sillä kyseisten polymeerien molekyylipaino pysyi lähes muuttumattomana 4 vuorokauden aikana.

## BSA:N VAPAUTUMINEN TÄRKKELYSASETAATTIKALVOISTA

Laura Tuovinen<sup>1</sup>, Soili Peltonen<sup>2</sup>, Tapani Suortti<sup>3</sup> ja Kristiina Järvinen<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Kuopion yliopisto, Farmasian teknologian ja biofarmasian laitos, PL 1627,  
 70211 Kuopio, <sup>2</sup>VTT Kemiantekniikka, PL 21, 05201 Rajamäki, <sup>3</sup>VTT Bio- ja  
 elintarviketekniikka, PL 1500, 02044 VTT

**Tavoite:** Tärkkelysjohdoksien käyttöä lääkkeiden kontrolloidussa annostelussa on tutkittu laajasti. Työssä haluttiin selvittää miten perunatärkkelyksen asetylointi vaikuttaa suurimolekyylisen (mp 68000) albumiinin (BSA) vapautumiseen polymeerikalvoista.

**Menetelmät:** Tärkkelyksestä (mp ~ 40\*10<sup>6</sup>) ja tärkkelysasetateista (substituutioasteet DS 1.7; mp ~ 10\*10<sup>6</sup> ja DS 2.6; mp ~ 5\*10<sup>6</sup>) valmistettiin valamalla kalvoja (Ø 8 mm). Kalvoja ravisteltiin (100 rpm) pH 7,4 fosfaattipuskurissa (PBS) 37 °C:ssa ilman entsyymiä ja entsyymien kanssa. BSA analysoitiin spektrofotometrillä (λ 220 nm).

### Tulokset:

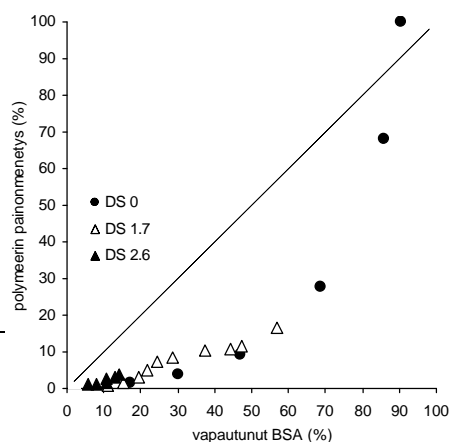
Taulukko 1. Tärkkelys- ja tärkkelysasetateikalvoista vuorokaudessa vapautuneen BSA:n määrä (%).

vapautumis- neste	vapautunut BSA (%)		
	DS 0	DS 1.7	DS 2.6
PBS	60 ± 6	25 ± 2	12 ± 2
α-amylaasi (20U / mg polymeeriä)	90 ± 11	37 ± 3	10 ± 2
amyloglukosidaasi (1U / mg polymeeriä)	92 ± 3	24 ± 1	8 ± 2

(keskiarvo ± S.E.M., n = 3)

Tärkkelyksen asetylointi hidasti selvästi BSA:n vapautumista (Taulukko 1.). α-amylaasi ja amyloglukosidaasi nopeuttivat BSA:n vapautumista tärkkelyskalvosta puskuriliuokseen verrattuna. α-amylaasi, mutta ei amyloglukosidaasi, nopeutti BSA:n vapautumista tärkkelysasetateetti DS 1.7 –kalvosta. Entsyymit eivät vaikuttaneet BSA:n vapautumiseen tärkkelysasetateetti DS 2.6 –kalvosta.

BSA:n vapautuminen tärkkelys- ja tärkkelysasetateikalvoista ei ollut kalvojen eroosion säätelemää, koska BSA vapautui polymeerikalvoista nopeammin kuin kalvot erodoituivat (Kuva 1.).



Kuva 1. BSA:n vapautumisen sekä tärkkelys- ja tärkkelysasetateikalvojen painonmenetyksen välinen suhde α-amylaasiliuoksessa. Katkoviiva kuvaa eroosion säätelemää lääkeaineen vapautumista.

---

## Fysikaalisen Farmasian XII Symposium 25.01.2001, Helsinki

### Osallistujat

Aaltonen Marita	Leiras Oy, Turku
Ahokanto Pauliina	Kuopion yliopisto
Annala Sari	Leiras Oy, Turku
Christiansen Leena	Helsingin yliopisto
Harju Leena-Maija	Orion Pharma, Espoo
Harjunen Päivi	Kuopion yliopisto
Heimonen Nadja	Orion Pharma, Espoo
Heinänen Paula	Orion Pharma, Espoo
Jaskari Tarja	Helsingin yliopisto
Järvinen Kristiina	Kuopion yliopisto
Jørgensen Flemming	Helsingin yliopisto
Jørgensen Anna	Helsingin yliopisto
Kalmi Anna	
Karjalainen Milja	Helsingin yliopisto
Kauppinen Esko	VTT
Kervinen Lasse	Orion Pharma, Espoo
Ketolainen Jarkko	Kuopion yliopisto
Koistinen Katja	Orion Pharma, Espoo
Korhonen Ossi	Kuopion yliopisto
Krogars Karin	Helsingin yliopisto
Latvala Paula	Leiras Oy, Turku
Laukkanen Tuija	Orion Pharma, Espoo
Lehto Vesa-Pekka	Turun yliopisto
Lehtonen Johanna	Leiras Oy, Turku
Lintulaakso Jarmo	Orion Pharma, Espoo
Lintunen Juha	Orion Pharma, Espoo
Luukkonen Pirjo	Helsingin yliopisto
Mellin Velipekka	Turun yliopisto
Murtomaa Matti	Turun yliopisto
Myllyniemi Päivi	Orion Pharma, Espoo



---

Nurmi Tiina	Leiras Oy, Turku
Peiponen Kai-Erik	Joensuun yliopisto
Peltonen Leena	Helsingin yliopisto
Pihlaja Jyrki	Leiras Oy, Turku
Puusniekka Anu	MedFiles Pharma Oy, Kuopio
Raatikainen Pasi	Kuopion yliopisto
Rancken Åsa	Leiras Oy, Turku
Rantala Maria	Leiras Oy, Turku
Rantanen Jukka	Helsingin yliopisto
Seitavuopio Paulus	Helsingin yliopisto
Siren Tiina	Leiras Oy, Turku
Sonck Päivi	Leiras Oy, Turku
Sucksdorff Annette	Leiras Oy, Turku
Suihko Eero	Kuopion yliopisto
Sundell Annika	Leiras Oy, Turku
Talling Christine	Leiras Oy, Turku
Tarvainen Maarit	Kuopion yliopisto
Tarvainen Tommy	Kuopion yliopisto
Tiihonen Päivi	Kuopion yliopisto
Timonen-Heinilä Tuula	Leiras Oy, Turku
Tuovinen Laura	Kuopion yliopisto
Törmälä Pentti	TTKK
Vahervuo Kari	Orion Pharma, Espoo
Valkama Ulpu	Leiras Oy, Turku
Viitala Reeta	Åbo Akademi