

FYSIKAALISEN FARMASIAN XIII SYMPOSIUMI

24.01.2002

KEUHKOLÄÄKINTÄTUTKIMUKSEN SUUNTAUKSIA JA MOLEKYYLIMALLITUKSEN MAHDOLLISUUDET

Esitysten lyhennelmät
Posterien tiivistelmät



Fysikaalisen farmasian yhdistys r.y.

ISSN 0788-6004

ISSN 1458-7106 (verkkoversio)

**FYSIKAALISEN FARMASIAN XIII
VUOSITTAINEN SYMPOSIUMI**

KEUHKOLÄÄKINTÄTUTKIMUKSEN SUUNTAUKSIA
JA MOLEKYYLIMALLITUKSEN MAHDOLLISUUDET

24.01.2002

Pharmacy
Turku

Ohjelma ja tiivistelmät

Toimittanut:
Katja Koistinen

Järjestäjä:

Fysikaalisen Farmasian yhdistys r.y.

SISÄLLYSLUETTELO

OHJELMA	2
LUENNOT	
YLIKRIITTISIIN FLUIDITEKNIKKOIHIN PERUSTUVAT PARTIKKELOINTIMENETELMÄT.....	3
KONTROLLOIDUSTI LÄÄKEAINETTA VAPAUTTAVAT NANOPARTIKKELIT KEUHKOLÄÄKINNÄSSÄ.....	6
BUDESONIDIN JA SALBUTAMOLIN KEUHKOJAKAUTUMINEN <i>IN VITRO</i>	8
CSC:N OHJELMISTO- JA TIETOKANTAVALIKOIMA.....	11
MOLEKYYLIMALLITUSTA JA FYSIKAALISTA FARMASIAA, ENTÄ SITTEEN?.....	13
MOLEKYYLIMALLITUS FARMASIAN TEKNOLOGIAN TYÖKALUNA.....	15
POSTERIT	
HIGH THROUGHPUT POLYMORPH SCREENING USING NEAR-INFRARED (NIR) SPECTROSCOPY.....	18
LÄÄKEAINEEN VAPAUTUMINEN TÄRKKELYSASETAATTI-MATRIKSISTA.....	19
EFFECT OF FORMULATION ON THE HYDRATE FORMATION OF THEOPHYLLINE DURING WET GRANULATION.....	20
AN AMYLOSE-RICH MAIZE STARCH DISPERSION AS A FILM FORMER.....	21
A NOVEL METHOD FOR ASSESSING ELECTROSTATIC PHENOMENA IN MINIATURIZED FLUIDIZED BED.....	22
THE EFFECT OF MOISTURE AND DEGASSING ON SOME PHYSICAL PROPERTIES OF VEGETABLE GRADE MAGNESIUM STEARATE POWDERS.....	23
A NOVEL MICROCALORIMETRIC METHOD FOR CHARACTERIZATION OF SORPTION PROCESSES I: DETERMINATION OF SPECIFIC SURFACE AREAS.....	24
A NOVEL MICROCALORIMETRIC METHOD FOR CHARACTERIZATION OF SORPTION PROCESSES II: MOISTURE INDUCED RECRYSTALLIZATION OF AMORPHOUS LACTOSE.....	25
CHARACTERIZATION OF SPRAY-DRIED LACTOSE USING STEP SCAN DSC AND TEMPERATURE XRPD.....	26
A NOVEL OPTICAL METHOD FOR PARTICLE SIZE MEASUREMENTS.....	27
POPULATION BALANCE MODELING OF MECHANISMS OF GRANULATION.....	28
LIUOTIN- JA VESIDISPERSIOPOHJAISTEN TÄRKKELYSASETAATTIKALVOJEN LÄÄKEAINELÄPÄISEVYYS.....	29
ENTSYYMIN VAIKUTUS FITC-DEKSTRAANIN (MP 4400) VAPAUTUMISEEN POLY(KAPROLAKTONI) JOHDANNAISESTA <i>IN VITRO</i>	30
LÄÄKEAINEEN FYSIKOKEMIAALLISTEN OMINAISUUKSIEN VAIKUTUS SEN VAPAUTUMISEEN TÄRKKELYSASETAATTI-KALVOISTA <i>IN VITRO</i>	31
COMPACTION BEHAVIOUR AND TABLET STRENGTH OF BINARY MIXTURES.....	32
CHITOSAN FREE FILMS PLASTICIZED WITH POLYOLS.....	33
OSALLISTUJAT.....	34

FYSIKAALISEN FARMASIAN XIII VUOSITTAINEN SYMPOSIUMI

KEUHKOLÄÄKINTÄTUTKIMUKSEN SUUNTAUKSIA JA MOLEKYYLIMALLITUKSEN MAHDOLLISUUDET

Aika: **Torstaina 24.1.2002**
Paikka: **Pharmacy, Itäinen pitkäkatu 4, Turku**

Ohjelma

9.30 – 10.00	Ilmoittautuminen ja aamukahvi
10.00	Symposiumin avaus: pj Jukka Rantanen
10.05 – 10.30	N. Tapani Saarinen, Turun Teknoliakeskus Oy: Turun teknoliakeskuksen nykytila ja tulevaisuuden näkymät
10.30 – 11.10	Rainer Huopalahti, Funktionaalisten elintarvikkeiden kehittämiskeskus, TY: Ylikriittisiin fluiditekniikoihin perustuvat partikkelointimenetelmät
11.10 – 11.50	Jouni Hirvonen, HY: Kontrolloidusti lääkeainetta vapauttavat nanopartikkelit keuhkolääkinnässä
11.50 – 12.10	Päivi Harjunen, KY: Budesonidin ja salbutamolin keuhkojakautuminen <i>in vitro</i>
12.10 – 13.15	Lounas
13.15 – 13.45	Posteriesittelyjä
13.45 – 14.30	Tuija Raaska, CSC – Tieteellinen laskenta: CSC:n ohjelmisto- ja tietokantavalikoima
14.30 – 15.15	Kahvitauko ja postereihin tutustuminen
15.15 – 15.45	Antti Poso, KY: Molekyylimallitusta ja fysikaalista farmasiaa, so what?
15.45 – 16.00	Simo Siiriä, HY: Molekyylimallitus farmasian teknologian työkaluna
16.00 – 16.15	Parhaan posterin palkitseminen ja päätössanat
16.15 -	Buffet

YLIKRIITTISIIN FLUIDITEKNIIKOIHIN PERUSTUVAT PARTIKKELOINTIMENETELMÄT

Rainer Huopalahti
Biokemian ja elintarvikekemian laitos, 20014 Turun Yliopisto

Ylikriittisellä hiilidioksidifluidilla on sekä nesteelle että kaasulle ominaisia piirteitä, joita hyödynnetään niin ylikriittisessä uutossa kuin mikropartikkeloinnissakin. Uuttomenetelmiä sovelletaan jo laajalti teollisuudessa, mutta aika näyttää onko myös ylikriittisestä mikropartikkeloinnista perinteisten menetelmien manttelinperijäksi. Kiinnostus menetelmää kohtaan on ainakin herännyt.

YLIKRIITTINEN FLUIDI

Kun aineen paine ja lämpötila nostetaan yli sen kriittisen pisteen saadaan aikaan ylikriittinen fluidi. Ylikriittisessä tilassa kaasu- ja nestefaasin välinen rajapinta on hävinnyt, eikä fluidia enää voida lämpötilaa nostamalla höyrystää kaasuksi tai painetta kohottamalla tiivistää nesteeksi. Näin ollen fluidin fysikaaliskemiallisia ominaisuuksia, kuten tiheyttä, diffuusiokykyä ja viskositeettia voidaan säätää paineen ja lämpötilan avulla vastaamaan kaasun tai nesteen ominaisuuksia ilman faasirajapintojen ylittämistä.

Ylikriittisissä tekniikoissa yleisimmin käytetty fluidi on hiilidioksidi. Lääke- ja elintarviketeollisuuden kannalta ylikriittinen hiilidioksidifluidi on oivallinen 'liuotin', koska se on myrkytön (Generally Regarded As Safe, GRAS), palamaton, halpa, ympäristöystävällinen, helppo poistaa tuotteesta ja sen kriittiset parametrit ovat suhteellisen alhaiset ($T_c = 31,0 \text{ °C}$ ja $P_c = 72,9 \text{ atm}$). Näin ollen ylikriittisellä hiilidioksidifluidilla pystytään prosessoimaan myös lämpölabiileja yhdisteitä niitä tuhoamatta.

YLIKRIITTINEN PARTIKKELINMUODOSTUS

Pienten tasalaatuisten partikkelien merkitys eri teollisuuden haaroille on kasvanut huomattavasti niiden käyttösovellusten lisääntyessä. Kuitenkin nykyisin käytössä olevat

partikkelinmuodostusmenetelmät, kuten paineilma mikronisaatio, sublimaatio, mekaaninen jauhatus tai partikkeleiden kiteyttäminen suoraan liuottimesta ovat sopimattomia mm. tiettyjen lääkeaine-, väriaine- tai räjähdysainepartikkelien valmistuksessa. Ongelmana ovat tuotteeseen jääneet liuotinjäämät, partikkeleiden epätasalaatuisuus, korkeat kustannukset, pitkät prosessointiajat ja mekaanisen jauhatuksen aiheuttamat vauriot. Niinpä kiinnostus 'hellävaraisempia' ylikriittisiä tekniikoita kohtaan on kasvanut. RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions)-tekniikka ja ylikriittinen antisolvent- kiteytys ovatkin osoittautuneet oivallisiksi menetelmiksi esimerkiksi lääkeainepartikkeleiden muodostukseen.

RESS

Ylikriittisten fluidien liuotinoimakkuus riippuu siis fluidin tiheydestä. Koska fluidin kokoonpuristuvuus lähellä kriittistä pistettä on huomattavan suuri, voidaan fluidin liuotinoimakkuutta säädellä pienin paineenmuutoksinkin vastaamaan joko kaasumaisten tai nestemäisten liuottimien ominaisuuksia. Paineen laskun aiheuttama ylikriittisen fluidin laajeneminen johtaa liuotinoimakkuuden heikkenemiseen ja näin ollen fluidiin liuenneiden komponenttien saostumiseen. Mikäli paineen lasku tai vastaavasti fluidin tilavuuden kasvu on erittäin nopeaa (esim. $< 10^{-5}$ s), seurauksena on fluidin välitön, homogeeninen ja erittäin suuri ylikyllästymisen, joka mahdollistaa tasalaatuisten mikropartikkeleiden muodostumisen.

Ylikriittinen antisolvent- kiteytys

RESS- tekniikka soveltuu hyvin hiilidioksidifluidiin liukenevien poolittomien yhdisteiden partikkelointiin. Kuitenkin esimerkiksi useat bioaktiiviset yhdisteet, väriaineet ja lääkeainemolekyylit ovat poolisia, ja näin ollen liukenevat paremmin poolisempiin orgaanisiin liuottimiin. Ylikriittisessä antisolvent- kiteytystekniikassa käytetään hyväksi RESS- tekniikasta poiketen juuri kiteytettävien komponenttien liukenemattomuutta ylikriittiseen fluidiin. Kiteytettävä yhdiste liuotetaan orgaaniseen liuottimeen, joka kiteytysolosuhteissa liukenee myös ylikriittiseen hiilidioksidifluidiin. Kiteyttäminen tapahtuu lisäämällä hiilidioksidifluidia orgaaniseen liuottimeen, jolloin liuotinfasin tiheys laskee huomattavasti ja fluidiin liukenematon yhdiste saadaan kiteytettyä.

MIKROPARTIKKELEITA LÄÄKETEOLLISUUTEEN

Viime vuosina ylikriittiset mikropartikkelointitekniikat ovat herättäneet mielenkiintoa etenkin lääketeollisuuden piirissä. Pienten ja tasalaatuisten partikkeleiden vaikutus usein erittäin pieninä määrinä käytettävien lääkeaineiden imeytymiseen on merkittävä. Etenkin RESS- tekniikan soveltuvuutta lääkeaineiden partikkelointiin ja mikrokapselointiin on tutkittu laajalti. Mikrokapseloinnissa lääkeainepartikkeli kiteytetään esim. polymeerin sisään jolloin lääkeaine voidaan säädellysti vapauttaa elimistöön. Koska useimmat polymeerit eivät kuitenkaan liukene ylikriittiseen hiilidioksidifluidiin, käytetään mikrokapselointiin myös antisolvent- tekniikoita. RESS- tekniikan tutkimus on keskittynyt pitkälti lääkeaineiden kiteytykseen, mutta antisolvent- kiteytystä tutkitaan paljon myös muilla tieteenaloilla

KATSE TULEVAISUUTEEN

Ylikriittiset tekniikat vaikuttavat erityisen lupaavilta volyymiltaan pienissä lääke- ja kosmetiikkateollisuuden prosesseissa kuten mikropartikkeloinnissa, joissa tuotteen korkea hinta kattaa nopeasti kalliit laitteistoinvestoinnit. Orgaanisten liuottimien hinnan nousu ja käyttörajoitukset kasvattanevat kuitenkin jo lähiaikoina paineita ylikriittisiin tekniikoihin siirtymiseen myös mm. elintarviketeollisuuden bulkkituotannossa, jossa lopputuotteen puhtaus olisi selvä myyntivaltti.

Suomessa ylikriittisiä tekniikoita tutkitaan mm. Maatalouden tutkimuskeskuksen Kemian laboratoriossa, jossa on panostettu erityisesti ylikriittiseen uuttoon ja mikropartikkelointiin niin analyttisessä kuin pilottimittakaavassakin.

Viitteet:

1. Knutson, B. L., Debenedetti, P. G. ja Tom, J. W. Teoksessa Smadar, C. toim. Microparticulate Systems for the Delivery of Proteins and Vaccines, Drugs and the Pharmaceutical Sciences 77, Marcel Dekker, 1996.
2. Tom, J. W., Lim, G- B., Debenedetti, P. G. ja Prud'homme, R. K. Teoksessa Kiran, E. ja Brennecke, J. F. toim. Supercritical Fluid Engineering Science, Fundamentals and Applications, ACS Symposium Series 514, Washington DC 1993.
3. Bertucco, A., Pallado, P. ja Benedetti, L. Teoksessa von Rohr, R. ja Trepp, C. toim. High Pressure Chemical Engineering, Process Technology Proceedings 12, Elsevier, Amsterdam, 1996.
4. Sihvonen, M., V. Hietaniemi, E. Järvenpää, & R. Huopalahti, Ylikriittiset tekniikat haastavat perinteiset uutto- ja mikropartikelointimenetelmät, Kemia-Kemi, 26, 300-303, 1999.

KONTROLLOIDUSTI LÄÄKEAINETTA VAPAUTTAVAT NANOPARTIKKELIT KEUHKOLÄÄKINNÄSSÄ

Jouni Hirvonen ja Leena Peltonen

Farmasian Teknologian Osasto ja Viikki Drug Discovery Technology Center, Farmasian
Laitos, PL 56 (Viikinkaari 5 E), 00014 Helsingin Yliopisto

Keuhkot ovat suuren pinta-alansa vuoksi varteenotettava lääkeaineiden annostelureitti, sekä varsinaisesti keuhkoihin tarkoitetuille että myös systeemisesti vaikuttaville lääkeaineille. Keuhkoannostelussa lääkeaineet pääsevät suoraan verenkiertoon ohittaen näin alkuvaiheen metabolian. Monet peptidilääkkeet hajoavat ei-toivotusti oraalisen annon yhteydessä, ja peptidien keuhkoannostelua voidaankin tämän vuoksi pitää varteenotettavana annostelureittinä vaihtoehtona tällä hetkellä ylivoimaisesti eniten käytetylle injektioannostelulle. Injektiomuotoihin verrattuna keuhkoannostelun etuina on noninvasiivisuuden lisäksi käytön helppous.

Vaikka lääkeaineiden ja peptidien annostelu keuhkojen kautta on viime aikoina saavuttanut suurta suosiota, ei itse idea ole kovinkaan uusi: jo 1920-luvulla on tehty ensimmäinen tutkimus insuliinin annostelusta keuhkojen kautta, jolloin *in vivo*-testeillä todettiin inhaloidun insuliinin vaikuttavan veren glukoosipitoisuuteen (1). Kuitenkin suurempi kiinnostus asiaa kohtaan on herännyt uudelleen vasta aivan viime vuosina.

Monien lääkeaineiden puoliintumisaika elimistössä on hyvin lyhyt. Jotta välttyttäisiin jatkuvalta annostelulta, on kontrolloitu lääkeaineen vapautuminen pidemmän ajanjakson aikana toivottua. Kontrolloitu lääkeaineen vapautuminen voidaan aikaansaada esimerkiksi hitaasti liukenevien biohajoavien polymeerien avulla. Polylaktidi (PLA) sekä polylaktidi-co-glykolidi (PLGA) ovat yleisesti käytettyjä polymeerejä kontrolloidusti lääkeainetta vapauttavissa lääkemuodoissa. Muodostamalla lääkeaineesta polymeerien kanssa matriisirakenteisen tai polymeerillä päällystetyn partikkelin ja kohdentamalla tämän valmisteen keuhkoihin, on mahdollista aikaansaada kontrolloitu lääkeaineen vapautuminen kohdekudoksessa.

Kontrolloidusti lääkeainetta vapauttavien nanopartikkeleiden valmistukseen on olemassa useita eri menetelmiä. Käytetty menetelmä tietenkin riippuu sekä käytetyn polymeerin että lääkeaineen ominaisuuksista. Esimerkkinä nanopartikkeleiden valmistusmenetelmästä, jolla voidaan valmistaa kontrolloidusti lääkeainetta vapauttavia nanopartikkeleita esitellään natriumkromoglikaatista ja PLA:sta valmistettujen nanosfäärien valmistaminen.

Mallilääkeaineeksi on valittu natriumkromoglikaatti, joka on bronkiaalisen astman hoitoon käytetty lyhyen puoliintumisajan ja siten usein toistuvan annostelun omaava lääkeaine. Tämän vuoksi natriumkromoglikaatti on optimaalinen kandidaatti kontrolloituun lääkeaineen vapautumiseen.

Natriumkromoglikaatista ja PLA:sta voidaan valmistaa nanopartikkeleita rajapintapolymeroinnilla (2). Tässä menetelmässä PLA ja pinta-aktiivisena aineena toimiva propyleeniglykoli liuotetaan kloroformiin. Tähän liuokseen lisätään veteen ja asetoniin liuotettu natriumkromoglikaatti, jolloin muodostuu dispergoitunut liuos. Tämä dispersio lisätään hitaasti sekoittaen etanoliliuokseen, jolloin alkaa spontaanisti muodostua nanopartikkeleita. Kloroformi ja asetoni poistetaan haihduttaen alipaineella, jolloin partikkelit saadaan vesi-etanoliliuoksessa.

Partikkeleiden analysointi pyyhkäisyelektronimikroskoopilla (SEM) on osoittanut muodostuneiden partikkeleiden olevan hyvin tasakokoisia ja sileäpintaisia, partikkelikoon ollessa muutamia satoja nanometrejä. Erottelevalla pyyhkäisykalorimetrillä (DSC) voitiin havaita, että partikkelit sisälsivät sekä natriumkromoglikaattia että PLA:ta.

Viitteet:

1. Gänsslen, M., 1925. Über Inhalation von Insulin. *Klin. Wochenschrift* 4, 71.
2. Fessi, H., Puisieux, F., Devissaguet, J. Ph., Ammourey, N. ja Benita, S., 1989. Nanocapsule Formation by Interfacial Polymer Deposition Following Solvent Displacement. *Int. J. Pharm.* 55, R1-R4.

BUDESONIDIN JA SALBUTAMOLIN KEUHKOJAKAUTUMINEN IN VITRO

Päivi Harjunen¹, Tapio Lankinen², Vesa-Pekka Lehto³ ja Kristiina Järvinen¹

¹Farmasian teknologian ja biofarmasian laitos, Kuopion yliopisto

²Focus Inhalation Oy, Turku

³Fysiikan laitos, Turun yliopisto

JOHDANTO

Kiinnostus jauhemaisten lääkeaineiden annosteluun keuhkojen kautta sekä paikallisesti että systeemiseen verenkiertoon on lisääntynyt annostelureitin tarjoamien etujen vuoksi. Paikallisessa lääkinnässä lääkeaine inhaloidaan suoraan vaikutuspaikalle, jolloin saadaan nopea vaikutus ja lääkeaineannokset voivat olla pieniä. Systeemisessä lääkinnässä keuhkot tarjoavat lääkeaineille suuren ja runsaasti verisuonitetun imeytymispinta-alan, josta useimmat lääkeaineet pääsevät kulkeutumaan systeemiseen verenkiertoon välttämättä ensikierron metabolian.

Inhalaatiotekniikalla, johon myös hengitysteiden fysiologinen tila vaikuttaa, on merkittävä vaikutus inhaloitujen partikkeleiden aerodynaamiseen käyttäytymiseen ja jakautumiseen hengitysteissä. Inhalaatiolaitteet, joiden avulla inhalaatiojauheet saatetaan hengitysteiden terapeuttille tasolle, eroavat toisistaan mm. aiheuttamansa virtausvastuksen suhteen. Laitteet, joilla on suuri virtausvastus, vaativat voimakkaan sisäänhengityksen ja tämän saattaa tuottaa vaikeuksia joillekin potilaille. Markkinoilla on lukuisia erilaisia jauheinhalaattoreita, joissa lääkeaine annokset ovat joko yksittäin pakattuja tai inhalaatiojauhe on suljettu jauhesäiliöön, josta inhaloitava jauheannos annostellaan inhaloinnin yhteydessä.

Lääkeaineen keuhkojakautumiseen vaikuttaa myös inhalaatiojauheen partikkeleiden väliset koheesio- ja/tai adheesiovoimat. Inhalaatiojauhe koostuu pelkästään lääkeaineesta tai lääkeaineen ja apuaineen seoksesta. Lääkeainepartikkelien aerodynaaminen halkaisija tulee olla 1-5 μm , jotta ne voisivat kulkeutua sisäänhengityksen aikana terapeuttille tärkeille alueille. Pienestä partikkelikoosta johtuen lääkeainepartikkelit ovat hyvin kohesiivisiä ja adheesiivisiä ja omaavat siten usein huonot valumis- ja sekoittumisominaisuudet. Tämän vuoksi usein käytetään inerttiä suurempaa partikkelikokoa omaavaa apuainetta parantamaan näiden pienten lääkeainepartikkeleiden farmaseuttisia ominaisuuksia.

MENETELMÄT

Tässä tutkimuksessa selvitettiin *in vitro*, miten erilaiset kantaja-aineet ja säilytys (40°C / 75 % RH, 1 kk) vaikuttavat lääkeaineen keuhkojakautumiseen. Kantaja-aineena tutkimuksessa käytettiin laktoosi monohydraattia, Pharmatose®110 M ja Pharmatose®325 M (DMV, Holland), mannitolia (Focus Inhalation Oy). Lääkeaineena käytettiin lipofiilistä budesonidia (Focus Inhalation Oy), joka oli täysin kiteistä ja hydrofiilistä salbutamoli sulfaattia (Focus Inhalation Oy), jonka amorfisuusaste oli 10 % isotermaalisella mikrokalorimetrilla määritettynä. Jauheinhalaattorina käytettiin Taifun® inhalaattoria (1,2).

Kantaja-aineiden partikkelikokoa, -muotoa sekä pintaa tutkittiin pyyhkäiselektronimikroskooppikuvien (SEM) avulla. Kaikkien kantaja-aineiden partikkelikoko oli samaa suuruusluokkaa, sen sijaan partikkeleiden muoto samoin kuin pinnanmuoto vaihtelivat kantaja-aineesta riippuen.

Kantaja-aineista ja lääkeaineista valmistettiin formulaatiot märkäsuspensio menetelmällä (3). Lääkeaine: kantaja-suhde oli 1:15,1 (w/w) budesonidia sisältävissä formulaatioissa ja salbutamolia sisältävissä formulaatioissa lääkeaine: kantaja-suhde oli 1:28,8 (w/w). Tasapainottumisen (5-8 vrk, n. 20°C / 33 % RH) ja 1 kuukauden säilyttämisen (40°C / 75 % RH) jälkeen inhalaatiojauheista tutkittiin annostarkkuus ja kaskadi-impaktorilla keuhkojakautuminen olosuhdekaapissa (25°C / 60 %).

TULOKSET

Budesonidia sisältävissä inhalaatiojauheissa annostarkkuustestissä annokset vaihtelivat vähiten, kun kantaja-aineena oli käytetty laktoosia. Kuitenkin budesonidia kulkeutui eniten keuhkoihin, kun kantaja-aineena käytettiin mannitolia. Budesonidin keuhkojautuminen (RF %) lisääntyi laktoosia sisältävissä inhalaatiojauheissa 1 kuukauden säilytyksen jälkeen (40°C / 75 % RH) (taulukko 1).

Tässä tutkimuksessa salbutamolin kantaja-aineeksi sopi parhaiten laktoosi 110 Mesh, jolloin annostarkkuustestin tulokset olivat tasaisimmat ja keuhkoihin jakautuneen salbutamolin osuus oli suurin. Kaikkien salbutamolia sisältävien inhalaatiojauheiden kohdalla säilytys (40°C / 75 % RH) heikensi salbutamolin keuhkojakautumista (taulukko 2).

Tutkimuksen perusteella voidaan sanoa, että lääkeaineen keuhkojakautumiseen voidaan vaikuttaa valitsemalla kullekin lääkeaineelle tapauskohtaisesti sopiva kantaja-aine.

Taulukko 1. Budesonidia sisältävän inhalaatiojauheen toimivuus Taifun[®] jauheinhalattorissa.

Kantaja-aine	Aikapiste	Annoksien keskiarvo ¹		RSD ²	RF ³
		(n=40)	µg	%	%
Laktoosi 325 Mesh	Alkuarvot	95		7	32
	1 kk	91		8	43
Laktoosi 110 Mesh	Alkuarvot	99		7	33
	1 kk	99		9	38
Mannitoli	Alkuarvot	85		7	53
	1 kk	88		12	51

Alkuarvot 20°C/33%RH, 1kk 40°C/75%RH, 1= teoreettinen annos 100 µg, 2= 40 annoksen suhteellinen keskihajonta, 3= < 5,8 µm lääkeainepartikkeleiden massan osuus inhalaattorista tulleesta lääkeaine massasta.

Taulukko 2. Salbutamolia sisältävän inhalaatiojauheen toimivuus Taifun[®] - jauheinhalattorissa.

Kantaja-aine	Aikapiste	Annoksien keskiarvo ¹		RSD ²	RF ³
		(n=40)	µg	%	%
Laktoosi 325 Mesh	Alkuarvot	47		8	40
	1 kk	40		6	31
Laktoosi 110 Mesh	Alkuarvot	47		5	47
	1 kk	46		5	34
Mannitoli	Alkuarvot	38		8	27
	1 kk	42		8	20

Alkuarvot 20°C/33%RH, 1kk 40°C/75%RH, 1= teoreettinen annos 50 µg, 2= 40 annoksen suhteellinen keskihajonta, 3= < 5,8 µm lääkeainepartikkeleiden massan osuus inhalaattorista tulleesta lääkeaine massasta.

Kirjallisuus

1. Pitcairn, G.R., Lankinen, T., Vankila, E., Newman, S.P., 1995. Lung deposition of salbutamol from the Leiras metered dose powder inhaler. *J. Aerosol Med.* 3, 307-311.
2. Pitcairn, G.R., Lankinen, T., Seppälä, O-P., Newman, S.P., 2000. Pulmonary drug delivery from the Taifun dry powder inhaler is relatively independent of the patient's inspiratory effort. *J. Aerosol Med.* 2, 97-104.
3. Lankinen, T., 1999. A method for making a pharmaceutical formulation. Patent WO 99/34778.

CSC:N OHJELMISTO- JA TIETOKANTAVALIKOIMA

Tuija.Raaska@csc.fi
CSC-Tieteellinen laskenta Oy
Tekniikantie 15 a D
02101 Espoo

Etsitkö sopivaa ohjelmistoa ongelmiasi ratkaisemiseksi? Onko joku ehkä syntetisoinut tämän aineen aikaisemmin? Mitä asioita tulisi välttää, jos koetan tuota menetelmää? Mahtaako joku näistä kemikaaleista olla karsinogeeninen? Millaisissa muissa yhdisteissä nämä funktionaaliset ryhmät ovat juuri tällä etäisyydellä? Mikähän on alkeiskopin koko ja tämän yhdisteen kiderakenne? Mistähän löytäisin laskutehoa lisää, jotta voisin simuloida suuremman mallin?

Kun mielessäsi välähtelee tällaisia kysymyksiä, sinulla on aina mahdollisuus kääntyä suomalaisen tieteen tietotekniikkakeskuksen puoleen: meillä on laaja sovellusohjelma- ja tietokantavalikoima jatkuvasti tarjolla. Sinun ei tarvitse ostaa mitään, ei konetta ei sovellusta, eikä huolehtia päivityksistä. Voit kysyä parasta ja sinulle soveltuvinta tietokantaa saman alan ihmiseltä CSC:ssä - meitä on 40 tutkimusmaailmasta asiakaspalveluun siirtynyttä ihmistä, ja tehtävämme on valikoida, hankkia ja ylläpitää suomalaiselle tutkijalle tärkeitä tietoteknisiä välineitä aina valmiina käyttöön. Opastamme käytön alkuun, neuvomme sopivan laskentakoneen valinnassa (konesalistamme löytyy mm. Suomen tehokkain tietokone) ja tulosten esittämisessä. Tietokantavalikoimassamme ovat maailman laajimmat elektroniset kirjastot miljoonine molekyyleineen, reaktioineen ja spektreineen.

Ainoat rajoituksemme ovat seuraavat: toimimme aina ensin yliopisto- ja korkeakoulujen hyväksi, eli kansallisella keskitetyllä rahoituksella hankittujen ohjelmistojen ja tietokantojen lisenssit ovat akateemisia. Ohjelmien ja tietokantojen käyttö on myös yliopisto- ja korkeakoulututkijoille pääsääntöisesti ilmaista. Akateemisen sektorin neuvontapalvelut ovat meidän päätyömme, sillä yhtiön omistaa Opetusministeriö. Teemme yhteistyötä maamme yritysten ja tutkimuslaitosten kanssa, mutta erityisissä yhteisprojekteissa, eri lisenssiehtojen mukaisesti.

Järjestämme vuosittain runsaasti kursseja ja seminaareja. Jotkut kurssit ovat käytännönläheisempiä vaikkapa käyttöliittymäopastuksia, mutta meillä on tarjolla myös laskennallisen tieteen kursseja aloilta, joilla laskenta ei vielä ole niin tuttua. Julkaisemme tutkijoiden luettavaksi kolmea lehteä. @CSC-lehti on käyttäjän lehti, Tietoyhteys kertoo

tutkimusmaailman tuoretta tietoa ja CSC News on englanninkielinen tiedotuskanavamme. Nämä lehdet voi tilata maksutta verkkosivuiltamme.

Ohjelmisto- ja tietokantavalikoimamme kattaa yli 200 sovellusta. Suosituimpia kemian ohjelmistojamme ovat Gaussian ja Cerius2 eri moduleineen, ohjelmistopuolen uusia tulokkaita Turbomole. Tietokannoista ehdoton ykkönen on Beilstein ja Gmelin, tietokantapuolen uutuus on spektritietokanta SpecInfo, Tule kuulemaan luennolle tarkemmin koko valikoimasta ja käyttömahdollisuuksista.

Viitteet

<http://www.csc.fi>

MOLEKYYLIMALLITUSTA JA FYSIKAALISTA FARMASIAA, ENTÄ SITTEEN?

Antti Poso

Farmaseuttisen kemian laitos, Kuopion yliopisto, PL 1627, 70211 KUOPIO

Molekyylimallitus on farmasian piirissä monelle tutkijalle terminä tuttu, mutta sisällöltään yllättävän epämääräinen ilmaisu. Yleensä termillä tarkoitetaan lääkeaineiden tai lääkeaineiden ja niiden kohdeproteiinien tutkimista tietokoneiden ja laskennallisen kemian menetelmien avulla. Farmasian sisällä molekyylimallitus on pääsääntöisesti liitetty farmaseuttisen kemian tutkimusalueeseen. Kuitenkin fysikaalinen farmasia on lähes kokonaan ollut farmasian teknologian ”omaisuutta”, josta johtuen nämä kaksi aluetta eivät ole kohdanneet kovinkaan hyvin tähän mennessä.

Mallituksessa perustana on atomien välisten vuorovaikutusten teoreettinen tarkastelu lähtien liikkeelle joko Schrödingerin aaltoyhtälöstä tai yksinkertaisista paripotentialilausekkeista (steeriset ”6-12” potentiaalit ja elektrostaattiset vuorovaikutukset ”Coulombinen vuorovaikutus”, sekä molekyylin sisäiset vuorovaikutukset harmonisten potentiaalien avulla). Laskennallisen kemian ja molekyylimallituksen menetelmistä puhuttaessa on tärkeää saada kuvaa siitä, minkälaisia kokonaisuuksia ja minkälaisia kysymyksiä on yleensä mielekästä ratkaista. Taulukossa 1 on listattu eräitä menetelmiä sekä niiden soveltuvuutta erilaisten systeemien tutkimiseen.

Menetelmä	Lämpötila-alue	Elektronien käsittely	Koko
Molek Mekaniikka	0 K	-	10 – 10 ⁶ atomia
Molek Dynamiikka	0 – 1000 K	-	10 – 10 ⁶ atomia
Kvanttikemia	0 K	Tarkka	1 – 100 atomia
Car Parinello	0 – 1000 K	Tarkka	1 – 50 atomia

Taulukko 1 Eräitä laskennallisen kemian menetelmiä sekä niiden ominaisuuksia

Taulukon 1 menetelmät ovat luonteeltaan ”yhteen systeemiin” pureutuvia. Tällä tarkoitan sitä, että menetelmälle annetaan syötteenä jokin molekyylisysteemi sekä ne laskennalliset parametrit (lämpö, paine, tilavuus ...) jotka laskun suorittamisen kannalta ovat välttämättömiä. Laskennan tuloksena saadaan tietoa systeemin konformaatiosta ja energioista. Nämä suureet ovat jo itsessään hyvinkin hyödyllisiä fysikaalisen farmasian näkökannalta. On kuitenkin huomattava, että erityisesti lämpötilan saaminen laskentaan (dynamiikka) mahdollistaa koko termodynaamisen yhtälön tutkimisen

Molekyylimallitus ei kuitenkaan rajoitu pelkästään yhden systeemin tutkimiseen, vaan myös usean systeemin/rakenteen kvantitatiivinen vertailu on tärkeä osa-alue. Erityisesti lääkeainesuunnittelussa on pitkään käytetty kvantitatiivisia rakenne-aktiivisuussuhteita mallittavia menetelmiä, joilla molekyylirakenteen ja biologisen vasteen välille pyritään rakentamaan eksakti matemaattinen yhtälö.

Mihin mallitusta sitten voidaan fysikaalisessa farmasiassa käyttää, milloin sitä tulisi käyttää ja mihin sitä tulevaisuudessa tullaan käyttämään? Yksiselitteistä vastausta ei kukaan vakavissaan toimiva tutkija pysty antamaan, mutta siitäkin huolimatta uskallan esittää seuraavaa listaa:

1. polymeerien mallitus ja erityisesti polymeerien ja pienten rakenteiden välisten vuorovaikutusten tutkiminen
2. erilaisten pienimolekyylisten apuaineiden mallitus, tavoitteena löytää/kehittää/optimoida apuaineen ominaisuuksia annetussa systeemissä
3. kidemallitus, polymorfia ja sen ennustaminen, kiteytymisprosessit, eri kidemuotojen ominaisuuksien ennustaminen
4. erilaisten tuotekehitysprosessien osa-alueiden mallitus atomitasolla, esimerkkinä molekyylin kiderakenteiden muutokset paineen, lämpötilan ja ympäröivien rakenteiden funktiona

Tarkoitukseni on esittää provosoiviakin mielipiteitä kustakin näistä kohdista sekä herättää keskustelua siitä, miten tämän alan tutkimusta tulisi jatkossa suorittaa.

MOLEKYYLIMALLITUS FARMASIAN TEKNOLOGIAN TYÖKALUNA

Simo Siiriä
Helsingin yliopisto, Farmasian teknologian osasto

Tässä esityksessä käydään läpi molekyylin mallinnusmenetelmien käyttöä farmasian teknologian apuvälineenä. Esimerkkimolekyylinä on käytetty sulfatiatsolia.

Käsiteltäessä molekyylin kiderakennetta tietokoneella, ensimmäinen tehtävä on hankkia itse kiderakenne. Cerius2 järjestelmän Polymorph-moduulilla voidaan simuloida erilaisia mahdollisia kiderakenteita annetulle molekyylille. Tämä simulaatio tarjoaa yleensä hyvin monia mahdollisia kiderakenteita, joista realististen ehdotuksien valikoiminen ei aina ole yksinkertaista. Mahdollisten polymorfien simuloiminen perustuu paikallisten energiaminimien etsimiseen kiderakenteista. Periaattessa ohjelmisto siis sijoittelee annettuja molekyyliä kaikkiin tunnettuihin kiderakennemalleihin, ja antaa tämän jälkeen mallin hakeutua energiaminimiinsä. Energiaminimin laskeminen ei kuitenkaan ole yksiselitteinen laskutoimitus. Itseasiassa tätä ei kvanttimekaanisella tasolla pystytä viemään lävitse, joten erilaisia approksimaatioita joudutaan käyttämään. Näitä approksimaatiojoukkoja, ns. voimakenttiä on useita mahdollisia, ja voimakentän oikein valinta on oleellista simulaation onnistumiselle.

Useissa tapauksissa kiderakenteen mallinnus alusta asti voidaan ohittaa, sillä on olemassa monia laajoja tietokantoja, joihin on tallennettu tunnettujen aineiden kiderakenteita. Lähdettäessä tutkimaan jonkin aineen rakennetta, on todennäköistä, että ainakin joitain sen kidemuotoja on jo saatavina näistä tietokannoista. Esimerkiksi *Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC)* sisältää useiden lääkeaineiden kiderakenteineen. Luonnollisesti, tutkittaessa kokonaan uusien lääkeaineiden kiderakenteita, ei tietokannoista ole suoraan hyötyä. Tällöinkin lähtökohtien etsimisessä voi hyödyntää tietokantoja etsimällä rakenteita jostain sellaisesta lääkeaineesta, jonka molekyyli rakenne on samankaltainen kuin tutkitulla aineella.

Sulfatiatsolin kiderakennetta tutkittaessa suoritettiin ensin haku CCDC:stä. Täältä löydettiin kuusi erilaista kiderakennetta sulfatiatsolille. Nämä kiderakenteet siirrettiin Cerius2 ympäristöön, jossa niille suoritettiin röntgendiffraktio-simulaatio. Tämä simulaatio on verraten suoraviivainen toimitus, ja pystytään viemään lävitse riittävällä tarkkuudella ilman karkeita approksimaatioita kun kiderakenne tunnetaan (1). Tämän jälkeen simuloitu diffraktiodata siirrettiin Matlab-ympäristöön. Matlabissa rakennettiin makroja, joiden avulla simuloituja diffraktiodatoja voitiin verrata sulfatiatsoli-näytteistä saatuihin diffraktiokuvioihin. Näin pystytään arvioimaan eri kiderakenteiden suhteellisia määriä näytteessä. Tämäkin on verraten yksinkertainen toimitus, sillä kahdesta eri kidemuodosta

syntyvä diffraktiokuva käytännössä summa puhtaiden kiderakenteiden diffraktiokuvioista, suhteutettuna kidemuotojen suhteellisella määrällä. Lähinnä ongelmia tässä menetelmässä aiheuttaa näytteen epäideaalisuus mitattaessa. Esimerkiksi kiteiden pakkautuminen tiettyyn järjestykseen aiheuttaa helposti tilanteen, jossa tietyt heijastukset ovat suhteessa voimakkaampia kun niiden todellisuudessa tulisi olla. Tällaisten ongelmien vuoksi heijastuksien intensiteetit eivät välttämättä ole luotettavia. Kuitenkin heijastusten paikat eivät muutu helposti, vaikka näyte olisi hyvinkin epätäydellinen, joten ainankin näytteessä olevien kidemuotojen tunnistaminen onnistuu huonolaatuisemmilla näytteillä, vaikkakin tällöin niiden suhteelliset määrät voivat jäädä epävarmoiksi.

Toinen, vaikeampi tapa näytteessä olevan kiderakenteen määrittämiseksi voisi periaattessa olla kiteiden morfologian tarkastelu. Tässä menetelmässä hankitaan ensin tavalla tai toisella tiedot mahdollisista kiderakenteista, ja tämän jälkeen simuloidaan näistä syntyvää kideasua. Tämä simulaatio vaatii useita kertaluokkia enemmän laskentatehoa kuin diffraktiokuvion simulointi. Koneelta, joka suorittaa alle sekunnissa diffraktiokuvion simulaation, voi hyvin mennä tunteja tai päiviä morfologian simulointiin. Suurempi ongelma on simulaation luotettavuus. Morfologian ennustaminen perustuu kiteen pintojen sidosenergoiden laskemiseen (2), ja sellaisen pintasetin etsimiseen, jonka kokonaissidosenergia on pienin. Kuitenkin tämän laskeminen kvanttimekaanisella tasolla on jotakuinkin mahdotonta tarkasti, joten monia approksimaatioita joudutaan tekemään jo tässä. Lisäksi ympäristö, jossa kiteytyminen tapahtuu voi vaikuttaa oleellisesti muodostuvaan kiteeseen. Esimerkiksi väliaine, jota kiteytyksessä käytetään saattaa jopa muuttaa kokonaan kiderakenteen. Lisäksi lämpötila ja paine voi suosia eri muotoisia kiteitä. Cerius2:ssa on mahdollisuuksia simuloida joitain näistä vaikutuksista ja laajat vaihtoehdot laskennan optimoimiseen. Kuitenkin mallinnuksen tekeminen luotettavasti on vaikea tehtävä. Etuna tässä menetelmässä olisi, että toimiessaan kiderakenteen määrittelyyn ei tarvittaisi kalliita laitteistoja, kuten röntgendiffraktometriä, vaan määrittäminen voitaisiin ideaalitapauksessa tehdä tietokoneen ja mikroskoopin avulla.

Käytetyt ohjelmistot:

-Cerius2

Accelrys:n molekyylihallinnus ohjelmisto. Muodostuu erillisistä moduuleista jotka soveltuvat monenlaisiin simulaatioihin. Käytettyjä moduuleja olivat:

- Builders 1 (molekyylien, ja kiteiden mallien rakentaminen)
- Analytical 1, OFF Methods (diffraktiokuvaajan simulointi)
- OFF Instruments 1, Morphology (Morfologian simulaatiot)
- OFF Instruments 1, Polymorph (Polymorfien simulointi)

-ConQuest

CCDC:n toimittama hakuohjelmisto, jolla voi etsiä CCDC:n tietokannasta molekyyliä/kiderakenteita.

- Mercury

CCDC:n toimittama imaisohjelmisto molekyyli- ja kidemallien tarkasteluun. (www.ccdc.cam.ac.uk)

-Matlab

The MathWorks inc. ohjelmisto joka soveltuu hyvin datan analysointiin

Viitteet:

1 B. D. Cullity, Elements of X-Ray Diffraction, Addison-Wesley publishing company, inc, 1978

2 Allan S. Myerson, Molecular Modelling Applications in Crystallization, Cambridge university press, 1999

HIGH THROUGHPUT POLYMORPH SCREENING USING NEAR-INFRARED (NIR) SPECTROSCOPY

Jaakko Aaltonen¹, Jukka Rantanen², Simo Siiriä¹, Anna Jørgensen¹, Marja Savolainen¹, Salla Puhakka¹, Marjatta Louhi-Kultanen³ and Jouko Yliruusi^{1,2}

¹ Pharmaceutical Technology Division, University of Helsinki, Finland

² Viikki Drug Discovery Technology Center, University of Helsinki, Finland

³ Department of Chemical Technology, Lappeenranta University of Technology, Finland

Polymorphism, a phenomenon that concerns almost every compound, is a significant factor that affects a number of issues in pharmaceutical systems varying from processing characteristics to bioavailability. Sulfathiazole (STZ) is a well-known antibiotic agent whose crystallographic properties have been studied thoroughly [1]. X-ray crystallography has been the primary method for polymorphism studies, but it is very time-consuming. A relevant high throughput screening (HTS) method would be of use to manufacturers of pharmaceuticals. Near-infrared (NIR) spectroscopy is a quick, non-destructive method of analysis and it requires practically no sample preparation.

STZ was recrystallised from four different solvents (water, ethanol, 1-propanol and acetone). The polymorphic forms of the crystals produced were analysed using x-ray powder diffraction (XRPD). Thereafter, the NIR-spectra of the crystals were measured and second derivatives of the NIR spectra were analysed using principal component analysis (PCA). According to NIR data, three different polymorphs were found (fig. 1). This was verified by XRPD data. NIR spectroscopy combined with chemometrics provides a novel tool for high throughput screening of polymorphic forms.

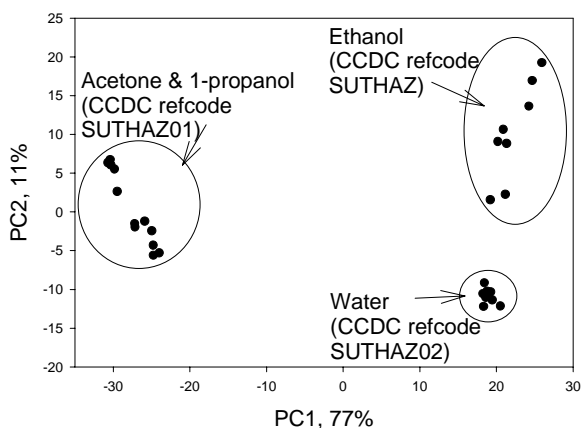


Figure 1. The score plot in the PC1-PC2 plane for the second derivative NIR spectra. Circled areas represent different polymorphs.

[1] Bladgen, N., Davey, R. J., Liebermann, H. F., Williams, L., Payne, R., Roberts, R., Rowe, R., Docherty, R., 1998. Crystal chemistry and solvent effects in polymorphic systems sulfathiazole. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **94** 1035-1044

LÄÄKEAINEEN VAPAUTUMINEN TÄRKKELYSASETAATTI-MATRIKSISTA

Pauliina Ahokanto, Ossi Korhonen, Pirjo Hakkarainen & Jarkko Ketolainen
Farmasian teknologian ja biofarmasian laitos, Kuopion yliopisto,
PL 1627, 70211 Kuopio

Tavoite. Tutkia lääkeaine-apuainesuhteen ja puristusvoiman vaikutusta tabletin fysikaalisiin ominaisuuksiin sekä lääkeaineen vapautumiseen matriksitabletista. Vapautumiskinetiikkaa on arvioitu matemaattisin mallein.

Materiaalit. Matriksin muodostajana käytettiin tärkkelysasettaattia ds 2.7 (VTT, Kemiantekniikka, Rajamäki). Mallilääkeaineiksi valittiin heikkoja happoja ja emäksiä, joilla on erilaiset liukoisuudet. Valitut lääkeaineet olivat propranololi HCl, diltiatseemi HCl, verapamiili HCl ja teofylliininhydraatti (Orion Pharma), atenololi ja diklofenaakki Na (Leiras) sekä metoprololitartraatti (Sigma Chemicals, USA).

Menetelmät. Lääkeaine-apuainesuhteet ja puristusvoimat olivat 15/85% (m/m) ja 20kN, 20/80% (m/m) ja 15, 20 ja 25kN sekä 25/75% (m/m) ja 20kN. Kukin tabletti sisälsi 50mg lääkeainetta. Tabletit puristettiin puristussimulaattorilla (Puuman Oy, Kuopio) käyttäen 10mm:n tasaisia painimia. Tableteista määritettiin massat ja mitattiin dimensiot sekä murtolujuudet vuorokauden kuluttua puristuksesta. Tabletin huokoisuus laskettiin massan, dimensioiden ja materiaaliitiheyden avulla. Dissoluutiokokeet tehtiin USP:n ohjeiden mukaan pyöriväkorimenetelmällä ja vapautuneen lääkeaineen määrä analysoitiin HPLC:lla. Vapautumiskinetiikkaa arvioitiin mm. Higuchin neliöjuuri- ja Korsmeyer-Peppas-lausekkeilla.

Tulokset. Tärkkelysasettaatin määrän tai puristusvoiman kasvaessa tablettien murtolujuudet kasvoivat ja vastaavasti, huokoisuudet pienentyivät. Eri lääkeaineista puristettujen tablettien huokoisuuksissa ei havaittu mainittavia eroja. Lääkeaineen vapautumisnopeuteen ja Higuchin vapautumisnopeusvakioon näyttäisivat vaikuttavan lääkeaineen vesiliukoisuus sekä sen osuus tabletin massasta, tabletin huokoisuus ja murtolujuus. Koska vapautuminen noudattaa lähinnä Higuchin lauseketta, voidaan vapautumisen ajatella tapahtuvan pääasiassa diffuusion perustuen.

Johtopäätöksiä. Lääkeaine-apuainesuhdetta ja puristusparametrejä muuttamalla voidaan vaikuttaa tabletin ominaisuuksiin kuten huokoisuuteen ja murtolujuuteen ja tätä kautta lääkeaineen vapautumisnopeuteen matriksitabletista.

EFFECT OF FORMULATION ON THE HYDRATE FORMATION OF THEOPHYLLINE DURING WET GRANULATION

Sari Airaksinen¹, Pirjo Luukkonen¹, Anna Jørgensen¹, Milja Karjalainen²,
Jukka Rantanen² and Jouko Yliruusi^{1,2}

¹Pharmaceutical Technology Division, Department of Pharmacy,
P.O. Box 56, FIN-00014 University of Helsinki, Finland

²Viiikki Drug Discovery Technology Center DDTC, P.O. Box 56,
FIN-00014 University of Helsinki, Finland

Processing-induced transformations are important to identify to avoid adverse effects during processing, because these may influence the pharmaceutical and biopharmaceutical performance of the finished product. The aim of this study was to investigate whether excipients, such as microcrystalline cellulose and lactose monohydrate can influence the hydration of theophylline. In particular the aim was to study if the excipients could inhibit the formation of theophylline monohydrate during wet granulation and whether spectroscopy methods can be used to identify hydrate formation when the formulation contains excipients.

Theophylline anhydrate, α -lactose monohydrate (Pharmatose 200M) and silicified microcrystalline cellulose (SMCC, Prosolv 50) were investigated with four different water contents (0.03-0.2 g/g). The granulations were performed using a planetary mixer (Kenwood KM400). The wet powder masses were studied using near infrared (NIR) spectroscopy, CCD-Raman spectroscopy and X-ray powder diffractometry (XRPD).

Theophylline anhydrate transformed completely to monohydrate with the addition of water to the formulation, as expected. The results showed that SMCC, compared with lactose monohydrate, delays the hydrate formation of theophylline at low level of water. In the beginning of the granulation, SMCC with water absorbing potential showed a protecting capability against pseudopolymorphic transition. Lactose monohydrate with minimal water absorbing potential was not able to prevent hydrate formation. However, these phenomena occurred with the relatively low water contents in relation to whole granulation process. Even though SMCC is able to take large amounts of water into its internal structure, it could not inhibit the formation of theophylline monohydrate at amounts of water needed to form granules (more than 0.1 g/g of added water).

Addition of the excipients to the formulation of theophylline anhydrate did not inhibit the pseudopolymorphic transition. The result was confirmed by NIR, Raman spectroscopy and powder X-ray diffraction methods.

AN AMYLOSE-RICH MAIZE STARCH DISPERSION AS A FILM FORMER

Karin. Krogars¹, Jyrki Heinämäki¹, Milja Karjalainen¹, Jukka Rantanen^{1,2}, Pirjo Luukkonen¹,
and Jouko Yliruus^{1,2}

¹Pharmaceutical Technology Division, Department of Pharmacy, University of Helsinki,
P.O. Box 56, FIN-00014 University of Helsinki, Finland.

²Viikki Drug Discovery Technology Centre, Department of Pharmacy, University of
Helsinki, P.O. Box 56, FIN-00014 University of Helsinki, Finland.

The aim of the present study was to investigate the effects of precipitating temperature on the structure and physical properties of the amylose maize starch films, and to study the relationship between the film-forming ability and the film structure. The film-forming ability of the precipitates was evaluated with free films plasticized with glycerol and sorbitol, and the films were prepared at an elevated temperature by a casting technique. The solid-state and particle properties of precipitates were investigated by means of X-ray diffraction (XRD), Fourier transform near infrared (FT-NIR) spectroscopy and laser diffraction particle size analysis. Free films were characterized with respect to their appearance, by FT-NIR spectroscopy, and by XRD. Mechanical stress-strain properties were also studied. Increasing the precipitation temperature results in higher crystallinity of the precipitate, thus affecting the film formation ability. Mechanically strong and elastic films can be formed from amylose-rich starch precipitated by ethanol at 40°C. The more crystalline precipitate complex (obtained at 80°C) and the entirely amorphous precipitate (obtained at 10°C) formed non-continuous and cloudy films. The FT-NIR spectra of the films prepared from precipitate formed at low T_p showed a broad band (at 1900–1940 nm), which indicates that there are water molecules in two different energetic states.

A NOVEL METHOD FOR ASSESSING ELECTROSTATIC PHENOMENA IN MINIATURIZED FLUIDIZED BED

Matti Murtomaa^{*}, Eetu Räsänen¹, Ensio Laine, Jouko Yliruusi¹
 Department of Physics, University of Turku, FIN-20014 Turku, Finland
¹Department of Pharmacy, University of Helsinki, FIN-00014 Helsinki, Finland
^{*}also at Graduate School of Materials Research, Turku, Finland

In the pharmaceutical industry fluidization is often used in drying, coating and granulation processes. During the process powder particles contact other particles as well as the walls of the vessel and this leads to generation of electrostatic charges. These charges may result in sparks, dust explosions, fires, deteriorated process efficiency and particle accumulation on the walls. However, the mechanism of the charging is not well understood. In this study, a novel method for charge generation measurement is presented. The system consists of an electrostatic ring probe which allows charge scanning across the miniaturized fluidized bed without disturbing the fluidization process. The probe has been modelled and the experimental data has been simulated using an advanced field solving software.

By scanning the electric field caused by the electrostatic charge it was observed that within the bed volume signals originated both from the column surface and the powder. From the shift of the charging curves the polarity and the magnitude of the generated charge could be obtained. Presented ring probe can also be used to study the charge generation at a chosen location as a function of time.

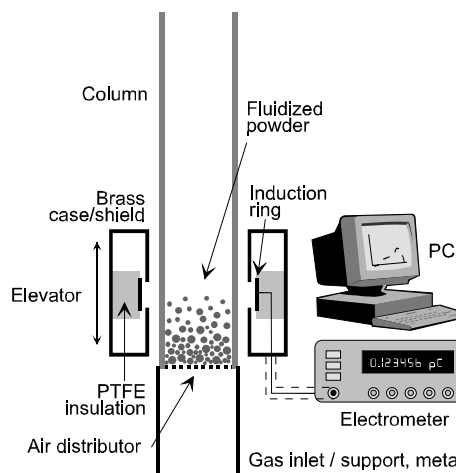


Fig. Schematic image of the measurement setup.

It is suggested that the presented method could be a helpful tool towards better understanding of the complex charging process which takes place in fluidized bed devices. System allows a continuous measurement of charge generation without disturbing the process and this could be used in process and safety control. Computer simulations proved to be an important tool when the charging curves and the probe behavior were analyzed.

THE EFFECT OF MOISTURE AND DEGASSING ON SOME PHYSICAL PROPERTIES OF VEGETABLE GRADE MAGNESIUM STEARATE POWDERS

Mikko Koivisto^a, Hannu Jalonen^b and Ensio Laine^a

^a University of Turku, Department of Physics, FIN-20014 Turku, Finland

^b Orion Corporation, ORION PHARMA, P.O. Box 425, FIN-20101 Turku, Finland

Three vegetable grade magnesium stearates, having different pseudopolymorphic form, have been treated in vacuum drying oven and desiccator at room temperature and 96% RH. The changing of thermal properties as well as surface area and average pore size was studied as a function of degassing temperature or moisture treatment time. Also changing of x-ray powder diffractographs and nitrogen vapor adsorption–desorption isotherms were investigated. The results show that the properties of the studied samples changed as a result of moisture or drying treatment. The changes were biggest in magnesium stearate trihydrate. Drying at high temperatures turned all samples to anhydrate – moisture treatment didn't change the hydration states of the samples. However, the behavior of the samples in humid atmosphere was very interesting.

Measured adsorption–desorption isotherms indicated that the BET or any other theory doesn't work properly with magnesium stearate. That could be one possible explanation for the relatively big change of surface area after different treatments (Table 1). The change of the structure of the samples observed with thermal and x-ray analysis is another explanation. The change of average pore size indicates that the water is possibly condensated in pores. This supports the fact that the measured surface areas of magnesium stearate could be unreliable.

The degassing of samples before surface area measurements should be done at low temperatures. Two hours in vacuum at 40 °C removes the free moisture but doesn't harm the structure of magnesium stearate. However, the lubricating properties of magnesium stearate are most likely described best with the initial water content or the pseudopolymorphic form, not the surface area of the sample.

Table 1. Changing the surface area and average pore size of the studied magnesium stearate samples after different treatments

sample	treatment	surface area (m ² /g)	average pore diameter (nm)
magnesium stearate monohydrate	moisture, 6 weeks	2.4	8.1
	moisture, 3 weeks	2.8	8.7
	as received	2.7	12.1
	degassed at 40 °C	2.7	14.0
	degassed at 50 °C	2.3	14.0
	degassed at 60 °C	2.4	16.9
	degassed at 80 °C	2.2	27.3
	degassed at 105 °C	2.1	26.1
magnesium stearate dihydrate	moisture, 6 weeks	10.1	9.9
	moisture, 3 weeks	10.6	10.3
	as received	13.2	10.0
	degassed at 40 °C	12.5	9.7
	degassed at 50 °C	11.3	10.6
	degassed at 60 °C	5.5	10.8
	degassed at 80 °C	4.7	24.3
	degassed at 105 °C	4.4	18.5
magnesium stearate trihydrate	moisture, 6 weeks	29.3	8.6
	moisture, 3 weeks	28.0	7.9
	as received	27.6	7.9
	degassed at 40 °C	26.3	7.8
	degassed at 50 °C	23.1	7.5
	degassed at 60 °C	12.8	7.4
	degassed at 80 °C	6.6	17.9
	degassed at 105 °C	5.0	23.6

A NOVEL MICROCALORIMETRIC METHOD FOR CHARACTERIZATION OF SORPTION PROCESSES I: DETERMINATION OF SPECIFIC SURFACE AREAS

Vesa-Pekka Lehto and Ensio Laine

Department of Physics, University of Turku, FIN-20014 Turku, FINLAND

Beside that microcalorimetry serves as a sensitive tool to measure the heat evolved from the sorption processes the method can also be used to quantitatively determine the sorption processes. The device constructed in our laboratory (cf. Fig. 1) enables this simultaneous detection of the heat Q_{intg} (J/g) and the quantity of vapor sorption n_{intg} (mol/g) totally calorimetrically so that the sorption rate dn/dt and the corresponding heat flow dQ/dt are obtained with one experiment¹. The integrated values of the signals (Q_{intg} and n_{intg}) can be used to calculate specific surface areas (SSA) through BET equation. When utilizing the sorption uptakes n_{intg} the equation can be applied directly. However, with the heat values of Q_{intg} obtained at any partial pressure x , the modified equation

$$Q_{\text{intg}} = \frac{n_m C (H_1 x + (H_L - H_1) x^2)}{(1 - x) (1 - x + Cx)}$$

must be used. In the equation, n_m is the number of moles of the gas required to form a monolayer on the solid, and the BET constant C equals to $\exp((H_1 - H_L) / RT)$ the factors H_1 and H_L being the heats of adsorption in the first and the subsequent layers, respectively.

In the present study we employed the reference material of glass (SSA = $(5.3 \pm 0.3) \text{ m}^2/\text{g}$) made for SSA measurements with nitrogen adsorption as microcalorimetric samples ($m \approx 70 \text{ mg}$). Water and toluene was utilized as adsorbate for which the cross-sectional areas of the molecules were taken as 12.5 \AA^2 and 33.6 \AA^2 . The aim of the study was to compare the SSA results obtained from the calorimetric adsorption heat and uptake data. Also, the effect of different adsorbates

on the SSA values was evaluated since the nature of the adsorbate reflects the surface properties. The SSA values

measured with water were $(3.2 \pm 0.2) \text{ m}^2/\text{g}$ and $(3.6 \pm 0.2) \text{ m}^2/\text{g}$ for heat and uptake data, respectively (error limits refer to SDs for $n = 4$). The corresponding values obtained with toluene were $(4.8 \pm 0.2) \text{ m}^2/\text{g}$ and $(3.3 \pm 0.4) \text{ m}^2/\text{g}$.

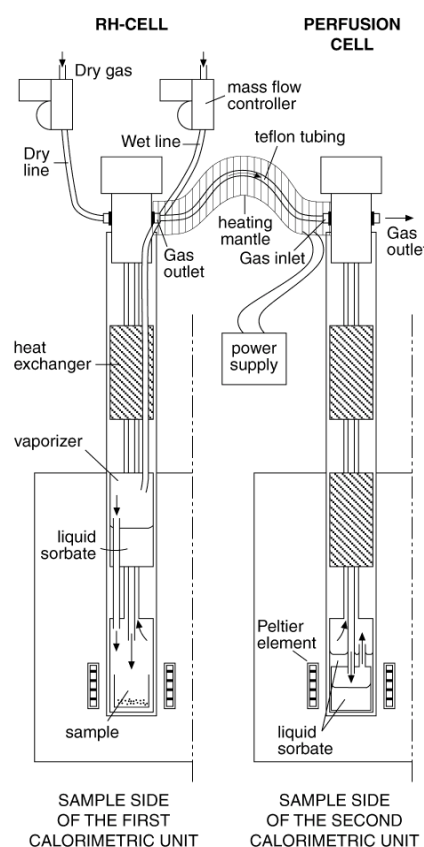


Fig. 1. Schematic drawing of the calorimetric device for sorption studies.

¹ Lehto, V-P. & Laine, E., Simultaneous Determination of the Heat and the Quantity of Vapor Sorption Using a Novel Microcalorimetric Method. *Pharm. Res.*, 16:368-373 (2000).

A NOVEL MICROCALORIMETRIC METHOD FOR CHARACTERIZATION OF SORPTION PROCESSES II: MOISTURE INDUCED RECRYSTALLIZATION OF AMORPHOUS LACTOSE

Vesa-Pekka Lehto, Kalle Vähä-Heikkilä and Ensio Laine
Department of Physics, University of Turku, FIN-20014 Turku, FINLAND

The increasing importance of the amorphous state in pharmaceutical products has been recognized in recent years. It is well known that amorphous and crystalline materials exhibit different physical and chemical properties, and an amorphous content of less than 1% can dominate the interaction of the material with the surrounding. This is because many pharmaceutical preparation methods can produce a thin amorphous layer on the particles. Hence, it is vital for pharmaceutical formulation studies to utilize characterization methods sensitive enough to detect the small variations in the surfaces and, so, to confirm the maximum performance of the formulation.

In the second part of the present study, the novel calorimetric method¹ is employed to investigate the recrystallization mechanism and the stability of amorphous lactose as function of humidity. As water acts as a plasticiser, the spontaneous recrystallization is observed after a certain moisture uptake when the glass transition temperature (T_g) drops below the experimental temperature (25°C) (cf. solid line in Fig. 1). At the same time with the onset of the recrystallization, the sample starts to expel water (cf. dashed line in Fig. 1). The sorption rate dn/dt is corrected for the diffusion taking place when the gas flows from the preceding RH-cell to the perfusion cell with an experimental equation of $(dn/dt)_{\text{corr}} = (dn/dt) + 160 \cdot d(dn/dt)/dt$. However, even if the recrystallization does not yet occur, amorphous lactose undergoes irreversible changes at relative humidities above 25% RH. Thus, to preserve the physical and chemical properties of amorphous lactose the material must be stored at 20% RH or below at room temperature.

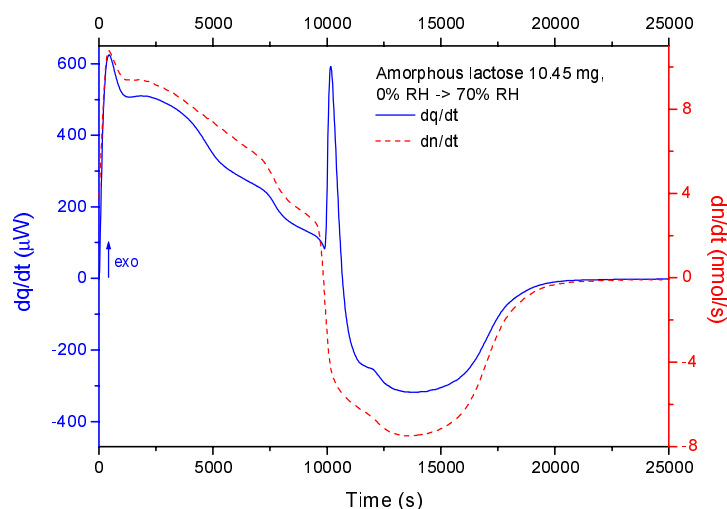


Fig. 1. The heat flow (dq/dt) and sorption rate (dn/dt) signals for the recrystallization process of amorphous lactose measured simultaneously with the microcalorimetric method.

¹ Lehto, V-P. & Laine, E., Simultaneous Determination of the Heat and the Quantity of Vapor Sorption Using a Novel Microcalorimetric Method. *Pharm. Res.*, 16:368-373 (2000).

CHARACTERIZATION OF SPRAY-DRIED LACTOSE USING STEP SCAN DSC AND TEMPERATURE XRPD

Vesa-Pekka Lehto, Teemu Heikkilä, Kalle Vähä-Heikkilä, Päivi Harjunen* and Ensio Laine
Department of Physics, University of Turku, FIN-20014 Turku, FINLAND

*Department of Pharmaceutics, University of Kuopio, FIN-70211 Kuopio, FINLAND

Modulated temperature scanning calorimetry (MTDSC) is a relatively recent development of conventional DSC whereby a modulation is superimposed on the underlying heating signal, thereby facilitating measurement of the experimental glass transition, the relaxation endotherm and the heat capacity, C_p . However, MTDSC has some drawbacks as a routine analytical method since the data analysis and interpretation are difficult, experiment times are long, the choice of experimental parameters affects dramatically the results, and the phase lag problem concerning especially melting.

Most of these disadvantages can be overcome with a traditional approach for measuring the heat capacity, where stepwise heating is combined with subsequent isothermal equilibration phases. The technique permits the separation of DSC results into thermodynamic (reversible) and kinetic (irreversible) components. Kinetic effects are eliminated in the **Thermodynamic C_p** data set, which reflects fast or reversible phenomena, such as the sample's heat capacity (molecular vibration) or T_g (molecular rotation). The StepScan approach also provides the kinetic or **IsoK Baseline** data set, which reflects the irreversible or slow processes.

In the Fig. 1, recrystallization of amorphous lactose is studied with the StepScan DSC, and the C_p and IsoK Baseline curves are compared with the corresponding heat flow curve of the conventional DSC. At the glass transition temperature, T_g ($\sim 115^\circ\text{C}$), a clear step ($\sim 0.5 \text{ J/g/K}$) in C_p is observed as well as a small endothermic relaxation. In conjunction with the recrystallization ($\sim 160^\circ\text{C}$), a downward step in C_p is observed. X-ray powder diffraction data at different temperatures

(TXRPD) reveal that the recrystallization does not take place before 160°C the resulting phase being mainly the α -lactose anhydrate.

As both the ΔC_p and the recrystallization enthalpy values are the measures of the amorphous degree, they can be used for quantitative analysis. In the poster, estimates for the accuracy and sensitivity will be given.

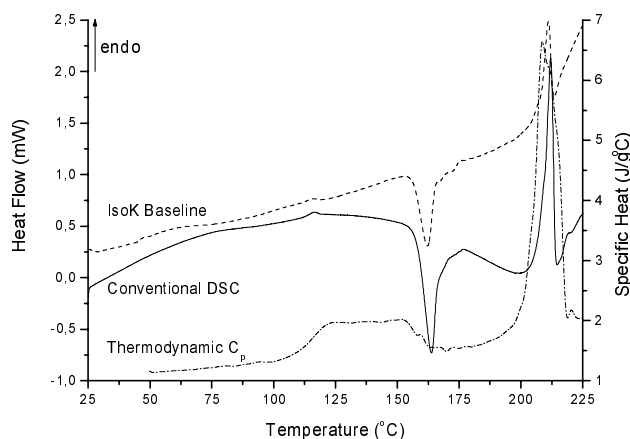


Fig. 1. Heat flow signal of the conventional DSC ($3^\circ\text{C}/\text{min}$, 40 ml/h N_2 flow) compared with the IsoK Baseline and C_p curves obtained with StepScan DSC ($2^\circ\text{C}/\text{step}$, $5^\circ\text{C}/\text{min}$, 1 min time interval, 40 ml/h N_2 flow) for amorphous lactose.

A NOVEL OPTICAL METHOD FOR PARTICLE SIZE MEASUREMENTS

N. Laitinen¹, O. Antikainen¹, and J.Yliruusi^{1,2}

¹ Pharmaceutical Technology Division, University of Helsinki, Finland,

² Viikki Drug Discovery Technology Centre (DDTC), University of Helsinki, Finland

The purpose of this study was to develop a new optical technique for particle size measurements of pharmaceutical powders. A new optical instrument was constructed using a CCD camera with optics and illumination units with stabilized collimated light beams. Surface images were taken of 40 granule batches, which were manufactured with a fluidized bed granulator in varying process conditions. Multivariate modeling (PLS) was then used to create a model between the obtained digital image information and particle size distributions measured with sieve analysis. In this study we used 32 granule batches as model data and 8 granule batches as test data. The 8 test batches were not used in the training of the model.

The results indicate that the particle size distributions obtained with the new optical method interrelate with the results achieved from the size determinations with sieve analysis. The optical method is fast, the instrument is easy to operate and the sample size required can be relatively small ($< 1 \text{ cm}^3$). The sample remains undamaged, thus it enables measurements of valuable samples. According to this present study, the technique is suitable in the particle size range of 50 μms to 2000 μms . Further findings show that the method developed also enables fast measurements of surface roughness. Unlike laser profilometry the developed technique makes the roughness measurements of poorly reflecting surfaces possible.

We have developed a new reliable optical method for particle size and roughness measurements, which provides rapid analysis of powder samples in a wide particle size range. However, more studies are needed to optimize the utilization of digital image information of powder surfaces in particle size determinations.

POPULATION BALANCE MODELING OF MECHANISMS OF GRANULATION

Jukka Rantanen*¹, Osmo Antikainen², Jouko Yliruusi^{1,2} and Ville Alopaeus³

¹ Viikki Drug Discovery Technology Center, Pharmaceutical Technology Division, University of Helsinki; ² Pharmaceutical Technology Division, University of Helsinki; ³ Neste Engineering Oy, P.O.Box 310, FIN-06101, Porvoo

Unit operations related to size enlargement and size reduction processes are of fundamental importance in the field of pharmaceutical manufacture. Large number of formulations together with various sequential unit operations complicate the basic studies aiming at the understanding the kinetics of the size-change processing steps. The understanding and control of these processes are of primary importance with regard to the behavior, handling and safety of the pharmaceutical materials. Granulation is a critical step in the manufacture of solid dosage form. It is also a critical unit operation in the different areas of chemical industry. Granulation can be considered as a combination of three sets of rate processes. All these mechanisms are interacting and further, they are strongly affected by formulation, process and equipment related variables. Therefore, a tool for analyzing size enlargement and size reduction kinetics is needed. Population balance modeling has been introduced for this purpose in the various fields of the chemical industry.

In this study, a population balance model was applied for analyzing the kinetics of the changes in the granule size distribution during fluidized bed granulation. In-line near-infrared (NIR) spectroscopy was applied as one of the variables in the modeling of the coalescence and breakage rates.

The application of population balance model enabled the analysis of different phases of granulation process. The simulated mass mean granule size for both spraying and drying phases was plotted. This information could be used for explaining the varying behavior of formulation under different process conditions. Population balance modeling provides a sophisticated tool for process analysis of fluidized bed granulation.

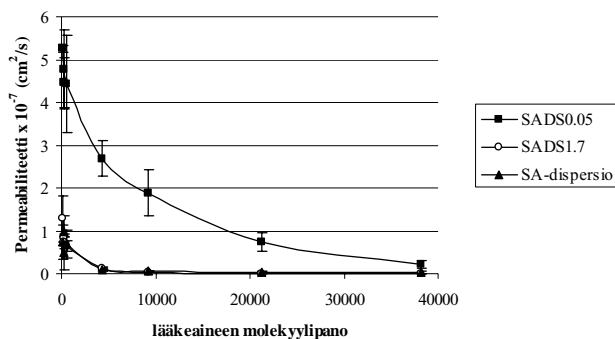
LIUOTIN- JA VESIDISPERSIOPOHJAISTEN TÄRKKELYSASETAATTIKALVOJEN LÄÄKEAINELÄPÄISEVYYS

Maarit Tarvainen, Päivi Tiihonen, Minna Elovaara, Soili Peltonen*, Riitta Sutinen
Kuopion yliopisto, Farmasian teknologian ja biofarmasian laitos, *VTT Kemiantekniikka, Rajamäki

Tärkkelysasettaatti (SA) muodostaa orgaaniseen liuottimeen valmistettaessa lujan ja tiiviin polymeerikalvon.¹ Tässä tutkimuksessa selvitettiin sekä näiden liuotinpohjaisten SA DS 0, 0.05, 1,7 ja 2,8 että SA DS 2,8 -vesidispersiosta² valmistettujen irtokalvojen läpäisevyyttä eri molekyylipainon ja hydrofobisuuden omaaville malliaineille.

Kalvot valmistettiin sekä valamalla että tablettien päällystysprosessia simuloivalla sumutusmenetelmällä. Valukalvot valmistettiin teflon-muoteille ja liuotin (DMSO) / väliaine haihdutettiin 60 °C:ssa. Sumutuskalvot valmistettiin sumuttamalla SA-dispersiota Aeromatic STREA-1 –ilmasuspensiolaitteen sisään asennetulle, pyörivälle teflon-rullalle. Kalvojen läpäisevyys yhdeksälle eri malliaineelle tutkittiin side-by-side -diffuusiokammioilla käyttäen väliaineena USP:n mukaista suolinestettä (pH 7,5; 37 °C).

Liuotinpohjaisten SA-kalvojen lääkeaineläpäisevyys heikkeni substituutioasteen kasvaessa. Natiivista perunatärkkelyksestä valmistettu kalvo liukeni tunnissa, kun taas SA DS 2,8 –kalvo esti lääkeaineiden läpäisyn lähes täydellisesti. SA DS 2,8 -dispersion sisältämien hydrofiilisten apuaineiden liuettua kalvoon muodostui kokeen aikana huokosia, minkä johdosta dispersiokalvojen läpäisevyys oli SA DS 1,7 –liuotinkalvon tasoa (Kuva 1). Mallilääkeaineet kulkeutuivat SA-kalvojen läpi pääasiassa vesihuokosten kautta, sillä lääkeaineen molekyyliin kasvaessa niiden kalvon läpäisykyky heikkeni huomattavasti. Sen sijaan malliaineen logP-arvon ja läpäisevyyden välillä ei havaittu selvää korrelaatiota.



Kuva 1. SA-irtokalvojen läpäisevyys eri molekyylipainon omaaville malliaineille (ka ± SD; n = 3-8).

¹Tarvainen M, Sutinen R, Peltonen S, Tiihonen P, Paronen P. Starch acetate – A novel film-forming polymer for pharmaceutical coatings. J. Pharm. Sci. (In press.)

²Mikkonen H, Peltonen S, Heikkilä ME, Hamara J. Process for the preparation of polymer dispersions. Patent FI 105566, 2000

ENTSYYMIN VAIKUTUS FITC-DEKSTRAANIN (MP 4400) VAPAUTUMISEEN POLY(KAPROLAKTONI) JOHDANNAISESTA IN VITRO

Tommy Tarvainen¹, Minna Malin², Mikko Pöllänen¹, Jukka Tuominen²,
Jukka Seppälä² ja Kristiina Järvinen¹

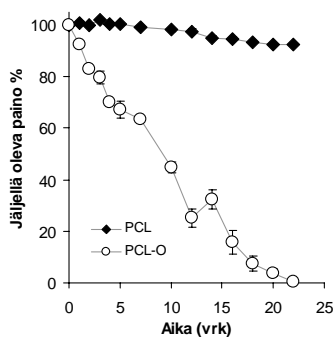
¹ Farmasian teknologian ja biofarmasian laitos, Kuopion yliopisto, PL 1627, 70211 Kuopio

² Polymeeriteknologian laboratorio, Kemian tekniikan osasto, Teknillinen korkeakoulu,
PL 6100, 02015 TKK

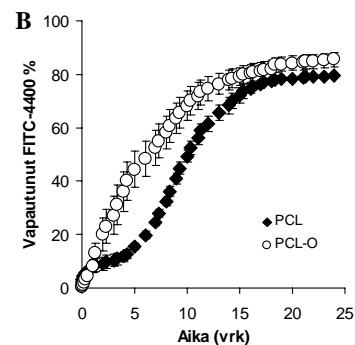
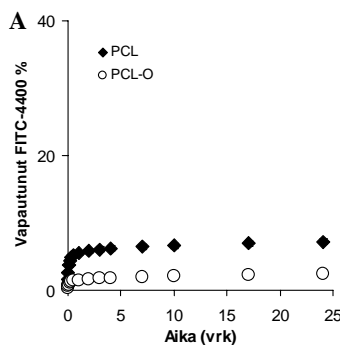
Tavoite. Selvittää pankreatiinin vaikutus poly(ϵ -kaprolaktoni) (PCL) ja 2,2-bis(2-oksatsoliini)lla linkatun poly(ϵ -kaprolaktoni) (PCL-O) kalvojen painonmenetykseen keinotekoisessa ohutsuolinesteessä. Lisäksi tutkia pankreatiinin vaikutus FITC-dekstraanin (mp 4400) vapautumisnopeuteen PCL ja PCL-O mikropartikkeleista.

Menetelmät. Polymeerikalvojen painonmenetyks määritettiin ravistelemalla haihdutusmenetelmällä valmistettuja kalvoja (10 mg) keinotekoisessa ohutsuolinesteessä (pH 7.5, sisältää pankreatiinia, USP). FITC-dekstraanin (mp 4400) vapautuminen v/ö/v-kaksoisemulsio menetelmällä valmistetuista PCL ja PCL-O mikropartikkeleista tutkittiin sekä fosfaattipuskurissa (pH 7.4) että keinotekoisessa ohutsuolinesteessä.

Tulokset.



Kuva 1. PCL ja PCL-O kalvojen hajoaminen keinotekoisessa ohutsuolinesteessä. Kuvassa on esitetty keskiarvo ja SEM.



Kuva 2. FITC-dekstraanin (mp 4400) vapautuminen fosfaattipuskurissa (A) ja keinotekoisessa ohutsuolinesteessä (B) PCL ja PCL-O mikropartikkeleista. Kuvassa on esitetty keskiarvo ja SEM (n = 4).

Johtopäätökset. PCL ja PCL-O eivät kumpikaan menettäneet painoaan fosfaattipuskurissa 4 viikon aikana. Keinotekoisessa ohutsuolinesteessä PCL-O kalvo hajosi kokonaan 22 vuorokauden aikana, kun taas PCL kalvo menetti vain 7 % painostaan samassa ajassa. FITC-dekstraanin (mp 4400) vapautuminen sekä PCL että PCL-O mikropartikkeleista keinotekoisessa ohutsuolinesteessä oli huomattavasti nopeampaa kuin fosfaattipuskurissa.

LÄÄKEAINEEN FYSIKOKEMIAALLISTEN OMINAISUUKSIEN VAIKUTUS SEN VAPAUTUMISEEN TÄRKKELYSASETAATTI-KALVOISTA IN VITRO

Laura Tuovinen¹, Soili Peltonen², Kristiina Järvinen¹

¹Kuopion yliopisto, Farmasian teknologian ja biofarmasian laitos, PL 1627, 70211 Kuopio, ²VTT Kemiantekniikka, PL 21, 05201 Rajamäki

Tavoite: Tärkkelysjohdoksien käyttöä lääkeaineiden kontrolloidussa, parenteraalisessa annostelussa tutkitaan laajasti. Työssä haluttiin selvittää miten lääkeaineen moolimassa ja hydrofiilisyyt vaikuttavat sen vapautumiseen tärkkelysasettaatti (SA) -kalvoista.

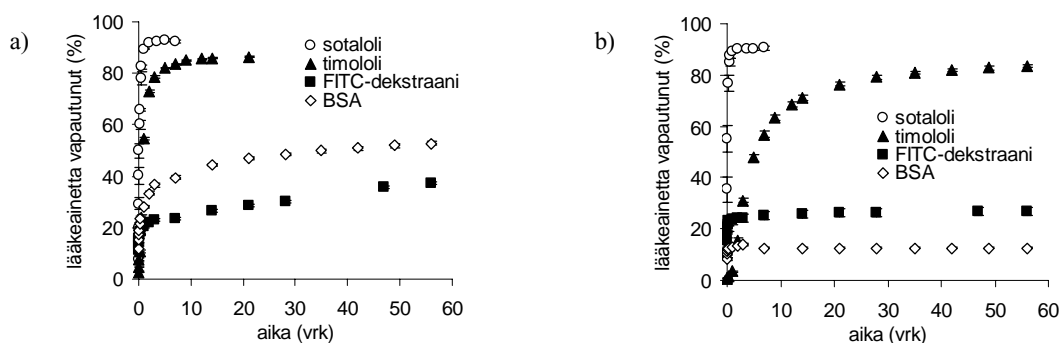
Menetelmät: Tärkkelysasettaateista (substituutioasteet DS 1.9 ja DS 2.6) valmistettiin valamalla kalvoja (Ø 8 mm). Kalvoja ravisteltiin pH 7,4 fosfaattipuskurissa (PBS) (150 rpm, 37°C). Inkubaation jälkeen tutkittiin lääkeainetta sisältämättömien kalvojen turpoaminen ja painonmenetys. BSA (mp 68 000), timololi (mp 332, logP 1.91) ja sotaloli (mp 308, logP -0.62) analysoitiin HPLC:llä ja FITC-dekstraani (mp 4 400) fluorometrillä.

Tulokset:

Taulukko 1. Tärkkelysasettaatti-kalvojen (SA DS 1.9 ja SA DS 2.6) turpoaminen ja painonmenetys 28 vuorokauden inkubaation jälkeen (PBS pH 7,4, 37°C, 150 rpm).

polymeeri	turpoaminen	painonmenetys
SA DS 1.9	34 %	15 %
SA DS 2.6	11 %	13 %

Tutkitut lääkeaineet vapautuivat nopeammin (paitsi sotaloli yhtä nopeasti) SA DS 1.9 -kalvoista kuin SA DS 2.6 -kalvoista (kuva 1). Tämä voidaan selittää sillä, että SA DS 1.9 -kalvot turposivat enemmän kuin SA DS 2.6 -kalvot (taulukko 1). Tutkitut makromolekyylit vapautuivat SA-kalvoista hitaammin kuin sotaloli ja timololi. Hydrofiilisempi sotaloli vapautui molemmista SA-kalvoista nopeammin kuin timololi.



Kuva 1. Sotalolin (8,6 % m/m), timololin (8,6 % m/m), FITC-dekstraanin (0,6 % m/m) ja BSA:n (8,6 % m/m) vapautuminen a) tärkkelysasettaatti DS 1.9 - ja b) tärkkelysasettaatti DS 2.6 -kalvoista PBS:ssä pH 7,4 (37°C).

Johtopäätös: Lääkeaineen moolimassa ja hydrofiilisyyt vaikuttivat selvästi lääkeaineen vapautumisnopeuteen SA-kalvoista PBS:ssä pH 7,4.

COMPACTION BEHAVIOUR AND TABLET STRENGTH OF BINARY MIXTURES

Bert van Veen^a, Kees van der Voort Maarschalk^b, Gerard Bolhuis^a and Erik Frijlink^a

^a *Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy, University of Groningen, The Netherlands.*

^b *N.V. Organon, Oss, The Netherlands*

This poster presents the compaction behaviour of powders consisting of two materials, the eventual tablet strength and their interrelation. The model excipients used in these studies, sodium chloride and pregelatinised starch, are both plastically deforming materials, but have a different densification and relaxation behaviour. The yield pressure of the binary mixtures shows an almost linear relationship. As an effect of their lower yield pressure, starch particles yield earlier than sodium chloride particles. The following enclosure prevents some sodium chloride particles to yield or crack. The harder sodium chloride particles cause deformation of the softer starch particles, resulting in a change in particle shape. The relaxation of the tablets is higher than the relaxation calculated by linear interpolation of the relaxation behaviour of the two pure materials and is expressed as extra porosity expansion. The pore size distribution of tablets compressed from mixtures of sodium chloride and starch is typically that of viscoelastic materials; larger pores are created in tablets compressed from mixtures, while the small pores stay constant in number and size. Therefore, the median pore diameter in tablets compressed from the mixtures is higher than the median pore diameter in tablets compressed from the pure materials. The formation of large pores is the result of the extra porosity expansion of tablets compressed from binary mixtures of sodium chloride and pregelatinised starch. The large pores are most likely the cause of the lower tensile strength of tablets compressed from the mixtures.

Author: Bert van Veen (working at the University of Kuopio, Department of Pharmaceutics under the supervision of Prof. Jarkko Ketolainen until the end of March 2002)

Email: b.van.veen@farm.rug.nl

CHITOSAN FREE FILMS PLASTICIZED WITH POLYOLS

Mirna Fernández Cervera¹, Karin Krogars², Anna Jörgensen², Jyrki Heinämäki²,
Antonio Iraizoz Colarte¹ and Jouko Yliruusi²

¹University of Havana, Institute of Pharmacy and Food, Havana, Cuba

²Pharmaceutical Technology Division, FIN-00014 University of Helsinki, Finland

In the present study, film forming ability and film properties of combinations of chitosan and native starch in aqueous acetic acid (1%) were evaluated with free films. The film properties such as morphology, mechanical strength, solid-state properties and effects of plasticizer were investigated. The aqueous polymer solutions contained 2% (w/w) of the film former (mixture of chitosan and native starch), glycerol or sorbitol as a plasticizer (20% w/w of the polymer weight), acetic acid (1%) and purified water. The relative compositions of chitosan - native starch solutions studied were: 100:0%, 80:20%, 60:40% and 50:50%. All chitosan films were clear and colourless to pale yellow. The films prepared with sorbitol were very brittle. The plasticizer concentration level (20% w/w based on the polymer weight) was sufficient to obtain flexible films with all samples. The incorporation of native starch increased the thickness of the films. Powder X - ray diffraction pattern of chitosan powder showed diffraction peaks at approximately 10° (2θ) and 20° (2θ). High molecular weight chitosan was in crystalline state. When processing chitosan powder into films, the smoother diffraction pattern was observed, indicating an amorphous state of the films, and this was independent of the type of plasticizer used. DSC thermograms of chitosan powder and films exhibited the exothermic peaks at 280 - 300°C indicating polymer decomposition. Processing of chitosan powder into films caused degradation to occur at a lower temperature. The endothermic peaks, at approximately 35 - 160°C, attributable to water loss represent the energy required to vaporise water present in the films samples. Chitosan films had a higher affinity for water compared to the powder, probably because chitosan molecules in the films were protonated, rendering the films more hydrophilic than the powder. Unplasticized chitosan films showed tensile strength and percent of elongation at break lower than plasticized films. The increase of native starch concentration on film composition increased the values of tensile strength, and reduced the values of elongation at break.

Fysikaalisen Farmasian XIII Symposium 24.01.2002, Turku

OSALLISTUJAT

Jaakko Aaltonen	Helsingin yliopisto
Pauliina Ahokanto	Helsingin yliopisto
Sari Airaksinen	Helsingin yliopisto
Anna von Bonsdorff	Helsingin yliopisto
Cervera Mirna Fernández	Helsingin yliopisto
Leena Christiansen	Lääkelaitos
Pirjo Hakkarainen	Kuopion yliopisto
Päivi Harjunen	Kuopion yliopisto
Teemu Heikkilä	Turun yliopisto
Nadja Heimonen	Orion Pharma, Espoo
Paula Heinänen	Orion Pharma, Espoo
Leena Hellén	Orion Pharma, Turku
Jouni Hirvonen	Helsingin yliopisto
Rainer Huopalahti	Turun yliopisto
Inkeri Huupponen	Orion Pharma, Espoo
Kaisa Mari Hämäläinen	Orion Pharma, Kuopio
Hannu Jalonen	Orion Pharma, Turku
Juha Jokinen	Orion Pharma, Turku
Kristiina Järvinen	Kuopion yliopisto
Anna Jorgensen	Helsingin yliopisto
Tarja Kankkunen	Helsingin yliopisto
Ann-Marie Kaukonen	Helsingin yliopisto
Minna Knuutila-Jerkku	Orion Pharma, Turku
Katja Koistinen	Orion Pharma, Espoo
Mikko Koivisto	Turun yliopisto
Meri Kokkala	Orion Pharma, Turku
Ossi Korhonen	Kuopion yliopisto
Hanna Kortejärvi	Orion Pharma, Espoo
Karin Krogars	Helsingin yliopisto
Ensio Laine	Turun yliopisto
Niklas Laitinen	Helsingin yliopisto
Petra Lehtinen	Orion Pharma, Espoo
Vesa-Pekka Lehto	Turun yliopisto
Veli-Matti Lehtola	Hormos Medical Corporation

Liisa Lindeman	Orion Pharma, Espoo
Juha Lintunen	Orion Pharma, Espoo
Matti Murtomaa	Turun yliopisto
Anne Palander	Orion Pharma, Kuopio
Leena Peltonen	Helsingin yliopisto
Antti Poso	Kuopion yliopisto
Juhani Posti	Leiras
Jaakko Puttonen	Orion Pharma, Kuopio
Anu Puusniekka	Oy Medfiles Pharma Ltd, Kupio
Tuija Raaska	CSC - Tieteellinen laskenta
Maria Rantala	Orion Pharma, Turku
Jukka Rantanen	Helsingin yliopisto
N. Tapani Saarinen	Turun Teknologiaakeskus Oy
Kirsti Saarnivaara	Orion Pharma, Turku
Kirsi Salomäki	Orion Pharma
Marja Savolainen	Helsingin yliopisto
Paulus Seitavuopio	Helsingin yliopisto
Marjaana Siirilä	Orion Pharma, Kuopio
Simo Siiriä	Helsingin yliopisto
Miia Suomalainen	Orion Pharma, Espoo
Maarit Tarvainen	Kuopion yliopisto
Tommy Tarvainen	Kuopion yliopisto
Virpi Tuominen	Focus Inhalation Oy
Laura Tuovinen	Kuopion yliopisto
Kari Vahervuo	Orion Pharma, Espoo
Riitta Valjakka-Koskela	Orion Pharma, Kuopio
Bert van Veen	University of Groningen, Netherlands / Kuopion yliopisto
Henna Vihola	Helsingin yliopisto
Kalle Vähä-Heikkilä	Turun yliopisto
Jouni Välisaari	Kemian laitos, Jyväskylän yliopisto
Jouko Yliruusi	Helsingin yliopisto