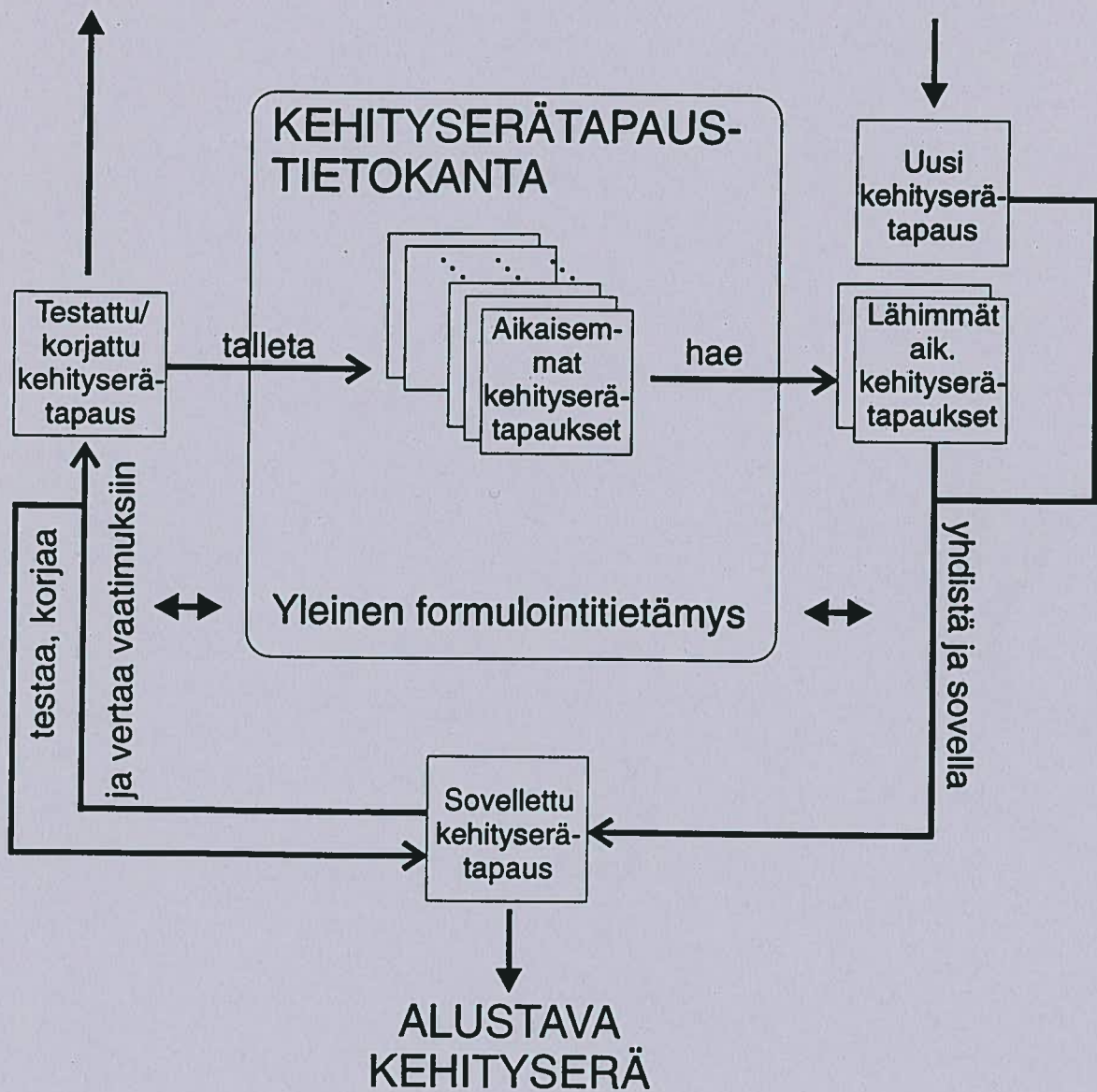


POLYMORFI 2/1996

LOPULLINEN
EVALUOITU
KEHITYSERÄ

UUDEN
KEHITYSERÄN
LÄHTÖTIEDOT



POLYMORFI 2/1996

SISÄLTÖ

Pääkirjoitus	2
Puheenjohtajan palsta	3
Fysikaalisen farmasian yhdistyksen sääntömääräinen vuosikokous	4
Muistathan maksaa jäsenmaksusi!	5
Yhdistyksen uusi hallitus esittäytyy	6
Tapauserustainen päättely tabletin koostumuksen ja valmistus- prosessin suunnittelun apuna	9
Pohjoismaisen verkoston ensimmäinen symposiumi: "Polymers used in Controlled Drug Release"	16
Danmarks Farmaceutiske Højskole- tanskan farmasistien opinahjo	18
Ennakkoilmoitus Fysikaalisen farmasian VIII symposiumista	21
Kirjoitusohjeet fysikaalisen farmasian VIII symposiumissa pidettävien esitysten tiivistelmiä varten	22
Jäsenhakemus/Henkilötietojen muutoslomake	23

Päätoimittaja

Marja Laaksonen

Farmasian teknologian osasto, Farmasian laitos,

PL 56, 00014 Helsingin yliopisto

puh. 90-708 59139, fax. 90- 708 59144, e-mail: marja.laaksonen@helsinki.fi

Kansi: Jarkko Majuri

Piirros: Katariina Kalsta

Julkaisija Fysikaalisen farmasian yhdistys ry.

Hallitus Pasi Merkkö (puheenjohtaja), Anne Palander (sihteeri ja rahastonhoitaja),
Jyrki Heinämäki (varapuheenjohtaja), Markku Juslin, Vesa-Pekka Lehto,
Eero Suihko, Sari Westermarck ja Marja Laaksonen
Varajäsenet: Veli-Matti Lehtola ja Kenneth Sandström

Pääkirjoitus

Kesäkuukausien ja elokuun lämpimien säiden päättymisestä huolimatta syksy on mielestäni ihana vuodenaika. Kesäloma tuo tarpeellisen tauon työntekoon ja kesän jälkeen jaksaa uudistuneena jatkaa siitä mihin ennen kesälomaa jäi - ja myöskin aloittaa uusia projekteja. Syksy onkin kohdallani varsinaista "uuden elämän" päätösten tekoaikaa. Yksi hyvistä pyrkimyksistäni on toimittaa tämän toimintavuoden aikana kolme mahdollisimman kiinnostavaa Polymorfia: kaksi perinteistä numeroa ja teemanumeron. Jottei jäsenlehdistä tulisi yksipuolisesti päätoimittajan näköisiä painotuotteita, otan mielelläni vastaan juttuaiheita ja juttuja sekä palautetta ja parannusehdotuksia jäsentiedotteen kehittämiseksi.

Tämän toimintavuoden ensimmäinen jäsenlehti on nyt luettavanasi. Voit tutustua uuden hallituksen jäseniin ja hallituksen suunnitelmiin jo käynnistyneelle toimintavuodelle. Jarkko Majuri johdattaa lukijat asiantuntijajärjestelmiin ja erityisesti tapausperustaisen päättelyn hyödyntämiseen tablettiformulaatioiden kehittämisessä. Ulkomaankirjeenvaihtajamme Arto Pakkalin raportoi Tanskan farmaseuttisessa korkeakoulussa tehtävästä teknologisesta tutkimuksesta. Voit myös tutustua tiivistelmään kesäkuun alussa Helsingissä pidetystä "Polymers used in controlled drug release" -symposiumista.

Antoisia lukuhetkiä Polymorfin parissa ja energista syksyä!

Marja Laaksonen

Puheenjohtajan palsta

Arvoisat FFY:n jäsenet

Fysikaalisen farmasian yhdistyksen uuden hallituksen toiminta on lähtenyt ripeästi käyntiin. Vuoden 1996 vuosikokouksessa valittu hallitus on pitänyt järjestäytymiskokouksensa ja toiminta on tätä kirjoitettaessa jo hyvässä vauhdissa.

Merkittävimpiä toiminnallisia tavoitteita Fysikaalisen farmasian yhdistykselle kuluvana vuonna tulevat olemaan fysikaalisen farmasian symposiumin järjestäminen tammikuussa 1997, uuden teemamonisteen toimittaminen ja Internet-kotisivun perustaminen. Seuraavan symposiumin aihe tulee liittymään laajemmin hiukkasteknologian ongelmakenttään. Symposiumohjelma tulee pitkälti noudattamaan aikaisempina vuosina vakiintuneita toimintatapoja.

Erityisen tärkeänä pidän jäsenkunnan kriittistä evaluaatiota fysikaalisen farmasian merkityksestä yhtäältä farmaseuttisissa tieteissä ja toisaalta käytännön teollisuusfarmasiassa. Kenties tulossa oleva symposiumi luo foorumin tälle keskustelulle. Yhdistyksen hallituksen toinen keskeinen ja kunnianhimoinen tavoite on julkaista teemamoniste "Polymeerit lääkeaineen vapautumisen säätelyssä". Edelleen tiedotustoiminnan kehittämisessä testataan Internetin suomia mahdollisuuksia. Paljon on siis ajatuksia ilmassa ja suunnitelmia tehty. Nyt on toteuttamisen aika.

Toivotan jäsenkunnalle mukavaa syksyä.

Pasi Merkkö
puheenjohtaja

Fysikaalisen farmasian yhdistyksen sääntömääräinen vuosikokous

Fysikaalisen farmasian yhdistyksen vuosikokous pidettiin 21.3.96 Suomen Turussa. Kokouspaikkana oli Turun Konservatorion auditorio, joka sijaitsee vanhasta köysitehtaasta erittäin onnistuneesti kunnostetuissa tiloissa. Kokouksen jälkeen jäsenillä oli mahdollisuus osallistua italialaisen laulajattaren Alicen viihteelliseen konserttiin. Paikalla oli 10 yhdistyksen jäsentä. Kokouksen puheenjohtajana toimi Matti Mäkelä ja sihteerinä Riitta Rajala.

Vuoden 1995 toiminta

Menneen toimintavuoden aikana yhdistyksen hallitus kokoontui viisi kertaa. Toimintavuoden lopussa jäseniä oli 139. Fysikaalisen farmasian VII symposiumi järjestettiin 25.1. Orionilla Mankkaalla. Symposiumin aiheena oli farmaseuttisten valmistus- ja tutkimusmenetelmien validointi, joka keräsi 142 validoinnista kiinnostunutta osallistujaa. Symposiumin pääesitelmän piti saksalainen Dr. Reinhard Vollmer Mendell GmbH:sta, joten yhdistyksen tavoitteisiin kuuluva kansainvälistyminen jatkuu. Esitelmien ja tapausselostusten lisäksi osallistujilla oli mahdollisuus tutustua posterisession yhdeksään posteriin.

Polymorfi-jäsentiedote ilmestyi tavoitteiden mukaisesti kolme kertaa. Yhdistyksen toimintaa esiteltiin Farmasian päivien posterinäyttelyssä 11.-12.11.95

Toimintasuunnitelma vuodelle 1996

Yhdistys jatkaa tulevana toimintakautena tutuiksi tulleilla peruslinjoilla pyrkien panostamaan erityisesti koulutus- ja tiedotustoiminnan kehittämiseen, jäsenkunnan aktivoimiseen sekä kansainvälistymiseen.

Toimintavuoden koulutuksellinen päätapahtuma tulee olemaan perinteisesti tammikuussa järjestettävä Fysikaalisen farmasian VIII symposiumi. Yhdistys pyrkii taloudellisten mahdollisuuksiensa mukaan tukemaan rahallisesti jäsentensä osallistumista ulkomaisiin koulutustilaisuuksiin, jolloin avustuksen saaja on velvollinen kirjoittamaan pienimuotoisen matkaraportin julkaistavaksi Polymorfissa.

Tavoitteena on julkaista kaksi Polymorfi-lehteä sekä teemanumero aiheena polymeerit. Pyrkimyksenä on innostaa jäsenkuntaa kirjoittamaan lehteen sekä teemanumeroon. Tarkoituksena on myöskin tehdä Internetiin Fysikaalisen farmasian yhdistyksen kotisivu.

Yhdistyksellä on jäseniä noin 140. Yhdistyksen kehittymiseksi tärkeintä olisi saada nykyistä suurempi osa jäsenistä aktivoitumaan ja osallistumaan toimintaan. Kansainvälistä toimintaa pyritään kehitettävään kutsumalla jatkossakin symposiumiin ulkomainen puhuja sekä selvittämällä mahdollisuuksia yhteistoimintaan jonkin ulkomaisen järjestön kanssa. Yhdistyksen tunnetuksi tekemistä jäsenkunnan ulkopuolella jatketaan esittelemällä yhdistystä kotimaisissa alan julkaisuissa.

Uusi hallitus

Uudeksi puheenjohtajaksi valittiin Pasi Merkkü ja sihteeriksi Anne Palander. Hallituksen kokoonpano vuodelle 1996 on seuraava:

Varsinaiset jäsenet: Pasi Merkkü (pj.) (erovuorossa)
Anne Palander (siht.) (erovuorossa)
Jyrki Heinämäki
Markku Juslin (erovuorossa)
Marja Laaksonen
Vesa-Pekka Lehto
Eero Suihko
Sari Westermarck (erovuorossa)

Varajäsenet: Veli-Matti Lehtola (erovuorossa)
Kenneth Sandström

Tilintarkastajiksi valittiin Hannu Jalonen ja Kirsti Saarnivaara ja varatilintarkastajiksi Ulla Leinonen ja Pentti Tikka.

Fysikaalisen farmasian yhdistyksen jäsenmaksu vuodelle 1996

Yhdistyksen jäsenmaksu vuodelle 1996 pyydetään suorittamaan tämän lehden välissä olevalla pankkisiirtolomakkeella viimeistään 31.10.1996. Jäsenmaksu on varsinaisilta jäseniltä 80 mk ja opiskelijoilta 40 mk. Maksu on ehdottomasti suoritettava viitepankkisiirtona (yksi jäsen/lomake) jäsenmaksuseurannan takia.

Fysikaalisen farmasian yhdistyksen hallitus esittäytyy

Yhdistyksellemme valittiin vuosikokouksessa uusi hallitus. Edellisen hallituksen jäsenistä jatkavat Markku Juslin, Pasi Merkkö, Anne Palander ja Sari Westermarck. Uusia jäseniä ovat Jyrki Heinämäki, Marja Laaksonen, Vesa-Pekka Lehto ja Eero Suihko. Varajäseniä ovat Veli-Matti Lehtola ja Kenneth Sandström.

Hallituksen järjestäytymiskokous pidettiin 25.4.96, jolloin hallituksen tehtävät jaettiin siten että Anne Palander hoitaa rahastonhoitajan tehtäviä sihteerin tehtävien ohella, Jyrki Heinämäki toimii varapuheenjohtajana ja jäsentiedotteen toimittajana Marja Laaksonen.

Hallituksen jäsenten tutkimus- ja kiinnostusaiheisiin voit tutustua seuraavien esittelyjen perusteella.

Markku Juslin

Tutkinnot: Farmaseutti 1960, proviisori 1966, FaL 1970 ja FaT 1972 Helsingin yliopisto (farmasian teknologia)

Toimet: vt. apul.prof. Helsingin yliopistossa 1972-73, professori Kuopion korkeakoulussa 1974-84, dosentti (Helsingin yliopisto 1974-, Kuopion yliopisto 1984-), Turun VII Puutorin apteekin apteekkari 1984-94, Turun XVI Länsikeskuksen apteekin apteekkari 1994- (puh. 921-2391211)

Tutkimusalueita ovat olleet:

Tabletit (erityisesti puristusfysiikka), lääkeaineiden vapautumismekanismit (erityisesti kiinteät lääkemuodot)

Jyrki Heinämäki

Tutkinnot: Proviisori 1987, FaT 1991 Helsingin yliopisto (farmasian teknologia)

Toimet: Vt. yliassistentti, dosentti

Toimipaikka: Helsingin yliopisto, Farmasian laitos, Farmasian teknologian osasto

Kiinnostusalueet ja tutkimuskohteet:

Farmaseuttinen koesuunnittelu ja optimointi

Peroraaliset kiinteät lääkemuodot

Päällystekalvojen mekaaniset ominaisuudet (eristetyt kalvot)

Ruuan ja lääkkeiden yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteiden myyntilupa-asiat (farmaseuttinen dokumentointi)

Marja Laaksonen

Tutkinnot: Proviisori 1991

Toimi: Tutkija

Toimipaikka: Helsingin yliopisto, Farmasian laitos, Farmasian teknologian osasto

Kiinnostusalueet ja tutkimuskohteet:

Tutkimusaiheeni on pellettien vesipohjainen kalvopäällystys ja osmoottisten pellettivalmisteiden kehittäminen. Tällä hetkellä tutkin lähinnä vesiliukoisien lääkeaineiden vapautumisen säätelyä etyyliiselluloosakalvolla.

Vesa-Pekka Lehto

Tutkinnot: FM 1993

Toimi: Tutkijakoulutettava

Toimipaikka: Turun yliopisto, Fysiikan laitos

Kiinnostusalueet ja tutkimuskohteet:

Ensisijaisena tutkimuskohteenani on aineen kiinteässä olomuodossa tapahtuvat lähinnä fysikaaliset muutokset. Hitaiden faasitransitioiden (kinetiikka, mekanismi), yhteensopivuuden ja muihin säilyvyyteen liittyvien seikkojen tutkimiseen käytän pääasiassa isotermistä mikrokaloimetria, termoanalyttisiä menetelmiä ja röntgendiffraktiota.

Veli-Matti Lehtola

Tutkinnot: Proviisori 1989, FaT 1995 Helsingin yliopisto (farmasian teknologia)

Toimi: Tuotekehityspäällikkö

Toimipaikka: Leiras Oy

Kiinnostusalueet ja tutkimuskohteet:

Tablettien ja kapselien tuotekehitys

Pasi Merkkö

Tutkinnot: Proviisori 1991, FaT 1994 Helsingin yliopisto (farmasian teknologia)

Toimet: Tuotekehityspäällikkö (RHC), dosentti (Helsingin yliopisto, 1994-)

Toimipaikka: Leiras Oy

Kiinnostusalueet ja tutkimuskohteet:

- systemaattinen koesuunnittelu ja monimuuttuja-analyysit
- farmaseuttinen koostumussuunnittelu, prosessimallitus ja optimointi
- pitkitetyksi lääkeainetta vapauttavat järjestelmät ja niiden matemaattinen mallitus
- projektijohto ja hallinto

Anne Palander

Tutkinnot: Proviisori 1995 Kuopion yliopisto

Toimi: Tutkija

Toimipaikka: Orion lääketeollisuus, Farmaseuttinen osasto, Kuopio

Kiinnostusalueet ja tutkimuskohteet:

Työni puolesta olen kiinnostunut mm. jauheiden fysikaalisista ja farmaseuttisista ominaisuuksista. Jatko-opintoni liittyvät inhaloitavien lääkemuojojen formulointiin, joten kiinnostuksen kohteena ovat pääasiassa inhaloitavien lääkevalmisteiden tutkimiseen liittyvät fysikaaliset mittausten menetelmät.

Kenneth Sandström

Tutkinnot: DI

Toimi: Tutkija

Toimipaikka: Leiras Oy, farmaseuttinen tuotekehitys

Kiinnostusalueet ja tutkimuskohteet:

- pinta- ja kolloidikemia
- inhalaatioteknologia

Eero Suihko

Tutkinnot: Proviisori (Kuopion yliopisto)

Toimi: Projektitutkija

Toimipaikka: Farmasian teknologian laitos, Kuopion yliopisto

Kiinnostusalueet ja tutkimuskohteet:

- kiinteiden lääke- ja apuaineiden fysikaaliskemialliset ominaisuudet ja niiden merkitys tabletoinnissa.
- laskennallisen kemian sovellutukset fysikaalisessa farmasiassa
- syklodekstriiniteknologia

Sari Westermarck

Tutkinnot: Proviisori 1993 (Helsingin yliopisto)

Toimi: tutkija

Toimipaikka: Orion-Farmos, Farmaseuttinen osasto, PL 65, 02101 Espoo

Fysikaalisen farmasian kiinnostusalueet:

Työni puolesta olen tällä hetkellä tekemisissä jauheiden, rakeiden ja tablettien fysikaalisten sekä farmaseuttisten ominaisuuksien kanssa. Jatko-opintoihini liittyen edellisten lisäksi kiinnostuksen kohteisiini kuuluvat kosteus sekä huokoisuus.

TAPAUSPERUSTAINEN PÄÄTTELY TABLETIN KOOSTUMUKSEN JA VALMISTUSPROSESSIN SUUNNITTELUN APUNA

Jarkko Majuri, Farmasian teknologian osasto
Farmasian laitos, Helsingin yliopisto

Johdanto

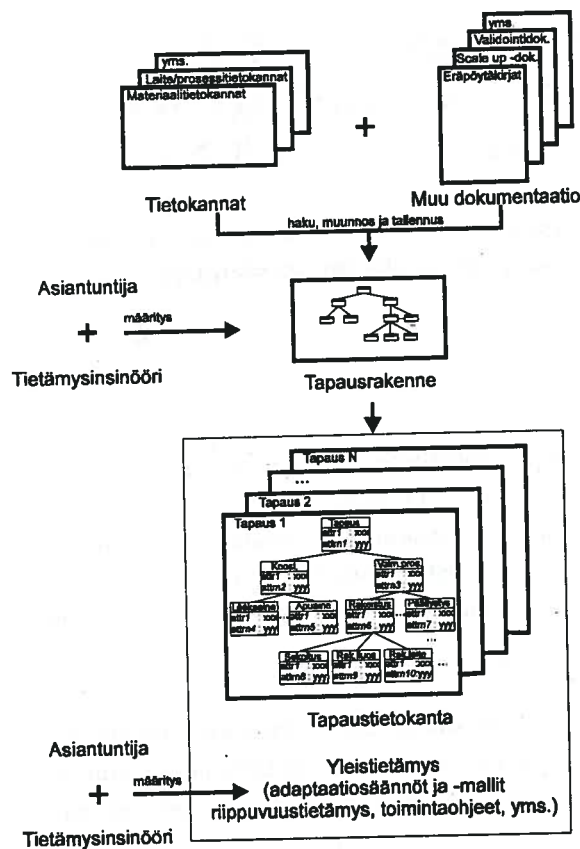
Tabletin koostumuksen ja valmistusprosessin suunnittelu on vaativa, tekijältään monipuolista tietämystä ja vankkaa kokemusta kysyvä prosessi. Yksi yleisimpiä tunnuspiirteitä hyvälle formuloidjalle on useamman vuoden kokemus suunnittelutyöstä. Aikaisemmista onnistuneista ja epäonnistuneista tabletin kehitysprojekteista kertynyt kokemus luo pohjan uusien formulaatioiden suunnittelussa tehtäville päätöksille ja valinnoille.

Tapausperustainen päättely on yksi monista tietämystekniikan menetelmistä, joiden avulla ongelma-alueelta kerättyä tietämystä pyritään käyttämään kohdealueen ongelman ratkaisussa. Tapausperustaisen päättelyn ominaispiirre on menetelmän perusajatuksen yksinkertaisuus ja samankaltaisuus ihmisen tavalle ratkaista ongelmia. Tapausperustaisessa päättelyssä uusi ongelmatapaus ratkaistaan palauttamalla muistiin jokin aikaisemmin ratkaistu samankaltainen ongelmatapaus ja soveltamalla palautetun ongelman ratkaisua uudessa tilanteessa. Uusi ratkaistu tapaus talletetaan muistiin mahdollista myöhempää käyttöä varten.

Tapausperustaista, aikaisempaan kokemukseen perustuvaa päättelyä voidaan käyttää formuloidijan kokemukseen pohjaavan tabletin suunnittelun tukena. Tapausten rakenteelliseksi pohjaksi voidaan valita esimerkiksi lääkeyrityksen tutkimus- ja tuotekehitystyössä syntyvien kehityserien rakenne. Vuosittain tehtävien kehityserien lukumäärä voi yrityksen koosta riippuen nousta jopa satoihin eriin. Kun yhden kehityserän kuvaamiseen tarvitaan yli tuhat attribuuttia, yhden ihmisen kyky käsitellä tehokkaasti syntyviä tietomääriä on rajattu. Kehityserien tapausperustainen käsittely muuntaa kehitystyön aikana kertyvän muuten vaikeasti hyväksikäytettävän tiedon kaikkien formuloidijien helposti käytettävissä olevaksi formulaatietietämykseksi.

Tapautietokannan muodostus

Ennen kuin tapausperustaista päättelyä voidaan käyttää tulee kohdealueen tiedoista muodostaa tapautietokanta, johon talletettaviin tapauksiin päättely perustuu. Tapautietokannan muodostus alkaa kohdealueen asiantuntijan ja ohjelmoinnista vastaavan tietämysinsinöörin yhteistyönä tehtävällä tapausrakenteen suunnittelulla (kuva 1). Tapausrakenteen suunnitteluun vaikuttavat muodostettavan tietokannan käyttötapa, saatavilla olevan tiedon rakenne sekä tukijärjestelmän kehitystyössä käytettä-

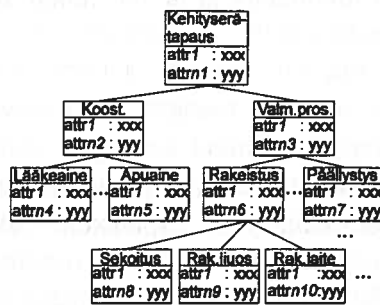


Kuva 1. Tapaustietokannan muodostus.

vä työkalu. Tapausrakenne muodostaa kehyksen tapauksiin talletettavalle tapausrakenteen kuvaamaa ilmiötä tai käsitettä määrittävälle tiedolle. Useimmat uudet tapausperustaista päättelyä tukevat työkaluohjelmat mahdollistavat tapausrakenteen graafisen olioajatteluun perustuvan muodostuksen (Althoff et al. 1995). Tapausrakenne muodostuu toisiinsa liittyvistä olioista ja niiden sisältämistä olioista kuvaavista ominaisuuksista, attribuuteista.

Kuvan 2 esimerkin tapausrakenne kuvaa tabletin kehityserää. Tapaus muodostuu kehityserässä käytetystä koostumuksesta sekä valmistusprosessin kuvauksesta. Koostumusta kuvaavat käytetyt lääke- ja apuaineet. Aineiden ominaisuuksia ovat käytetty ainemäärä, aineita karakterisoivat yleiset aineominaisuudet sekä eräkohtaiset analyysitulokset. Valmistusprosessi koostuu useista prosessivaiheista. Prosessivaiheet voivat sisältää attribuutteinaan aliprosesseja. Muita prosessivaihetta kuvaavia ominaisuuksia ovat prosessivaiheessa käytetyn laitteen laitekuvaukset sekä prosessoitavien välituotteiden kuvaukset.

Tapausrakenteen määrittämisen jälkeen voidaan olemassa oleva tieto soveltuvilta osiltaan siirtää tapaus tietokantaan. Jos kaikki tarvittava tieto on elektronisessa, automaattisesti muunnettavassa muodossa, voidaan tiedon haku, muuntaminen ja tapausrakenteeseen tallennus suorittaa ohjelmallisesti. Käytännössä osa tapausrakenteesta käytettävästä



Kuva 2. Esimerkki tapausrakenteesta (tabletin kehityserä).

tiedosta on usein paperilla tai muuten manuaalista muuntoa vaativassa muodossa, jolloin ainakin osa tiedoista joudutaan syöttämään käsin kehitystyökalun käyttöliittymän avulla.

Tapaustietokantaan voi liittyä myös yleistä tietämystä ominaisuuksien välisistä riippuvuuksista, aikaisempien tapaustietojen soveltamisesta uuteen tapaukseen sekä tietämystä ominaisuuksien välisistä syy-seuraus suhteista ja yleisistä toimintatavoista ja -ohjeista. Myös yleistietämyksen määrittäminen tapahtuu asiantuntijan ja tietämysinsinöörin välisissä palavereissa. Usein juuri yleistietämyksen, kuten tapausten soveltamisessa käytettävien sääntöjen, löytäminen on tapaustietokannan luomisen vaativin ja tiedonkeruun ohella työläin osatehtävä.

Tapauserustainen tabletin koostumuksen ja valmistusprosessin suunnittelu

Tapauserustainen tabletin formulaation suunnittelu (kuva3) alkaa uuden kehityserä-tapausten lähtötietojen määrittämisellä. Lähtötietoina ovat yleensä lääkeaineen ominaisuudet ja suunniteltavalle tabletille asetetut lähtövaatimukset: tabletilta vaaditut lujuus-, kuluvuus- ja in vitro/in vivo dissoluutio-ominaisuudet.

Varsinainen päättely koostuu neljästä vaiheesta (Aamodt ja Plaza 1994). Ensimmäisessä vaiheessa haetaan uuden tapauksen lähtötietojen perusteella lähimmät aikaisemmat kehityserätapaukset. Haussa verrataan uudelle tapaukselle määritettyjen attribuuttien etäisyyttä aikaisempien tapausten vastaavista attribuuteista (Althoff et al. 1995). Esimerkiksi yksiarvoiseksi numeroksi määritellyn attribuutin i tapaus1:n ja tapaus2:n arvojen välinen normalisoitu etäisyys ($0 \leq \text{etäisyys}_i \leq 1$) voidaan määrittellä kaavalla

$$\text{etäisyys}_i[\text{attr}(i)_{\text{tapaus1}}, \text{attr}(i)_{\text{tapaus2}}] = \frac{|\text{attr}(i)_{\text{tapaus1}} - \text{attr}(i)_{\text{tapaus2}}|}{\text{Max}[\text{attr}(i)] - \text{Min}[\text{attr}(i)]} \quad 1$$

Tapausten attribuuttien välisten etäisyyksien avulla voidaan laskea tapausten välinen läheisyysluku esimerkiksi kaavalla

$$\text{LÄHEISYYS}(\text{tapaus1}, \text{tapaus2}) = 1 - \sqrt{\sum_{i=1}^p \omega_i \left\{ \text{etäisyys}_i[\text{attr}(i)_{\text{tapaus1}}, \text{attr}(i)_{\text{tapaus2}}] \right\}^2}, \quad 2$$

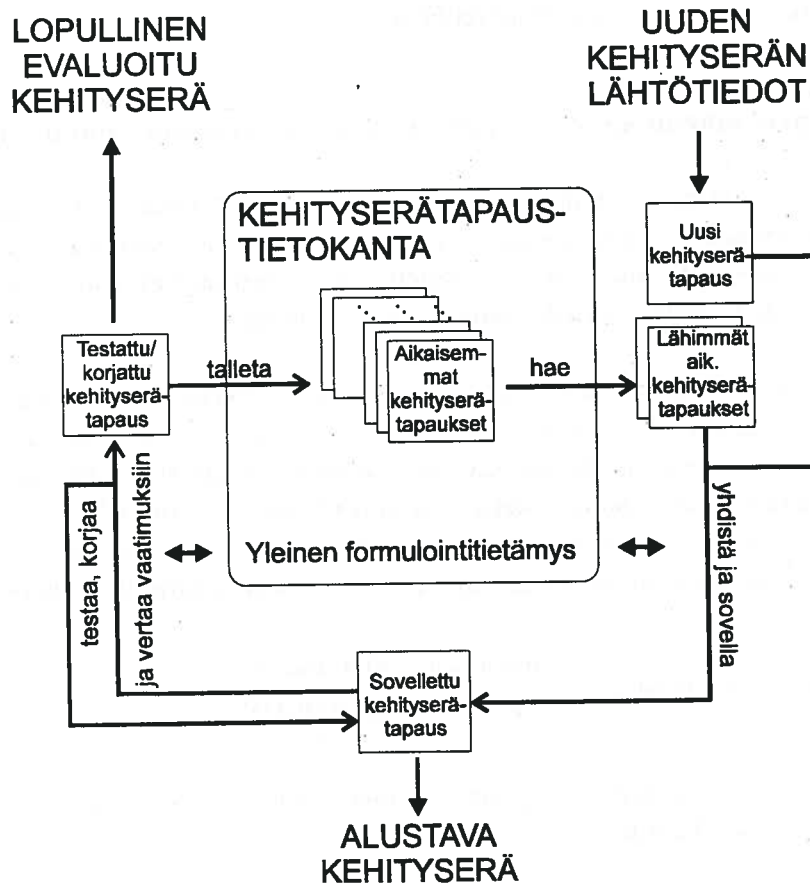
jossa p on käytettyjen attribuuttien lukumäärä ja ω_i on i :nnen attribuutin merkittävyyttä osoittava painoarvo.

$$\sum_{i=1}^p \omega_i = 1$$

3

Haun palauttavat lähimmät tapaukset ovat läheisyysluvuiltaan suurimmat verrattuna uuteen tapaukseen. Palautettujen lähimpien tapauksien lukumäärä on käyttäjän määriteltävissä.

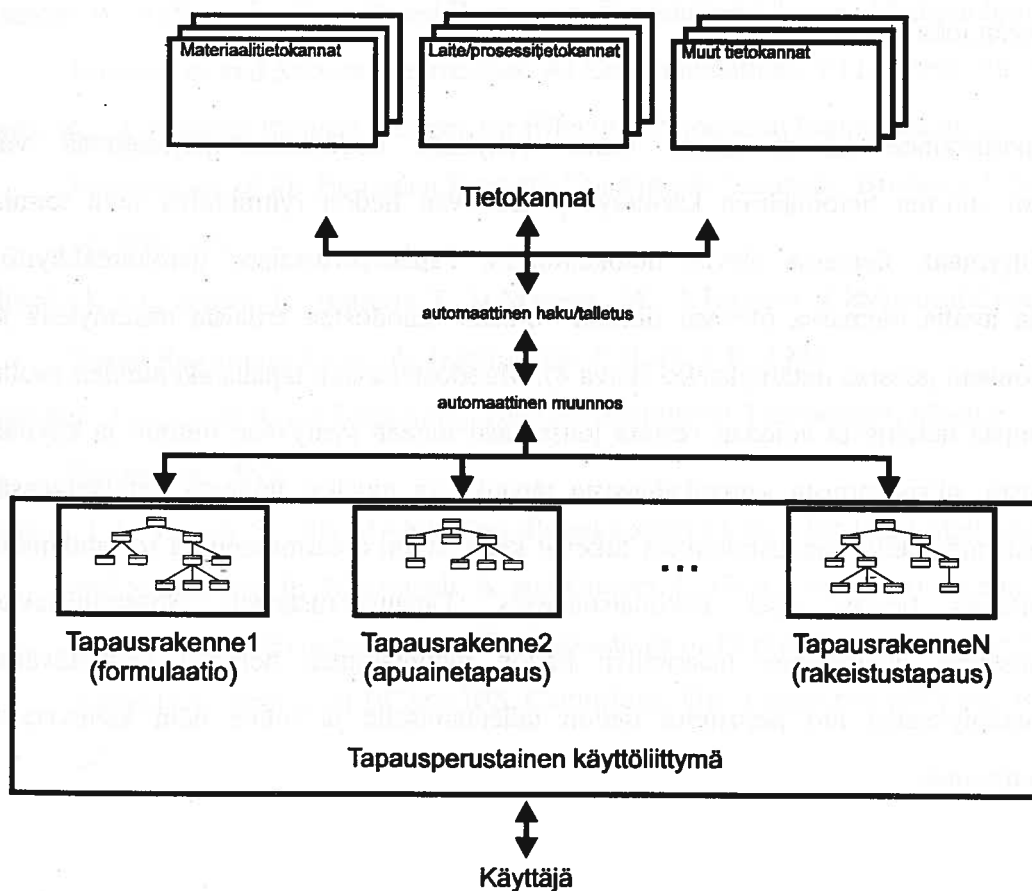
Palautettujen kehityserätapausten tiedoista ja uudelle tapaukselle määritellyistä lähtötiedoista yhdistetään päättelyn alustavana ratkaisuna toimiva kehityserätapaus. Alustavan ratkaisun tiedot määräytyvät lähimpien tapauksien tietojen, lähtötietojen ja käytettyjen yhdistämisen- ja sovellussääntöjen perusteella. Tapauksien tietojen yhdistämisessä voidaan käyttää attribuuttikohtaisia menetelmiä. Esimerkiksi uuden tapauksen tietyn numeerisen attribuutin arvoksi voidaan asettaa lähimpien tapauksien kyseisen attribuutin arvojen normaali tai läheisyysluvulla painotettu keskiarvo. Sovellettaessa aikaisempien kehityserätapausten tietoja uuteen kehityserään uuden tapauksen ja aikaisempien tapauksien välisiä eroja käytetään uuden kehityserän attribuuttien arvojen johtamisessa lähimpien tapauksien attribuuttien arvoista. Tapauksien soveltamisvaihe voi myös puuttua tapausperustaisesta päättelystä jolloin alustavana ratkaisuna on lähin haettu tapaus.



Kuva 3. Tapausperustainen päättely (tapauksena tabletin kehityserä).

Alustavasti ratkaistu kehityserätapaus evaluoidaan valmistamalla tablettikoe-erä kehityserän aine ja prosessitietojen pohjalta. Jos koe-erän tabletit ja prosessit täyttävät vaatimukset uusi kehityserätapaus voidaan tallettaa tapautietokantaan. Jos koe-erässä tai valmistuksessa havaitaan ongelmia kehityserä pyritään korjaamaan ennen tapauksen tallettamista. Kehityserän korjaamisessa voidaan käyttää apuna mahdollisesti määriteltyä korjaustietämystä. Korjaustietämys voi olla aikaisempiin korjaustapauksiin perustuvaa tapautietämystä tai asiantuntijan ja tietämysinsinöörin määrittämiä ominaisuuksien syy-seuraus suhteita kuvaavia sääntöjä. Korjattu tapaus talletetaan tapautietokantaan. Myös ongelmallinen kehityserätapaus voidaan tallettaa tietokantaan, kun ongelmat ja niiden ratkaisut on dokumentoitu tapausrakenteisiin. Ongelmatapaukset voivat auttaa välttämään aikaisempia virheitä ja toimia apuna uusien ongelmallisten kehityserien korjaamisessa.

Tapausperustaisen päättelyn nelivaiheinen sykli muodostaa oppivan tietämysperustaisen menetelmätekniikan, joka mahdollistaa tapautietokannan monipuolisen käytön. Tapausperustaista päättelyä voidaan käyttää uuden formulaation suunnittelun lisäksi vanhojen formulaatioiden uudistamisessa. Suunnittelu voidaan rajata kehityserätapauksen tietyyn osaan (koostumus, tietty prosessivaihe, jne.) tai kehityserää voidaan tarkastella kokonaisuutena. Tapausperustaisen päättelyn hakuvaiheen avulla tapautietokantaan voidaan suorittaa joustavia likimääräisiä hakuja kehityserien eri osien tietoihin perustuen.



Kuva 4. Tapausperustainen tietokantakäyttöliittymä

Tapausperustainen päättely lääketeollisuuden tiedonhallintajärjestelmän osana

Lääketehtailla tehtävän lääkevalmisteen kehitystyön aikana kertyvän tiedon määrä kasvaa jatkuvasti tarkempien analyysien, kehitystyössä ja valmistuksessa käytettävien laitteiden lisääntyvän instrumentoinin sekä lääkevalmisteilta vaadittavan yhä tarkemman dokumentaation seurauksena. Syntyvän tiedon käyttö on kuitenkin usein vaikeaa ja aikaa vievää, joskus jopa käytännössä mahdotonta johtuen tiedon talletustapojen monimuotoisuudesta, puutteellisesta dokumentaatiosta ja epästandardeista koemenetelmistä. Usein tiedon hyväksikäyttöä voi vaikeuttaa myös yrityksen tiedonhallintaratkaisua tai -ratkaisuja vaivaava kokonaisnäkömyksen puute. Toimiva, helppokäyttöinen ja eri lähteistä peräisin olevan tiedon monipuolisen yhdistelyn mahdollistava vankkaan kokonaisnäkömykseen perustuva tiedonhallintaratkaisu luo pohjan suurtenkin tietomäärien käsittelylle ja mahdollistaa tehokkaan dokumentoinnin kehitystyön joka vaiheessa.

Tapausperustainen lähestymistapa osana yrityksen tiedonhallintajärjestelmää voi helpottaa suurten tietomäärien käsittelyä ja kertyvän tiedon ryhmittelyä sekä toimia käyttöliittymänä olemassa oleviin tietokantoihin. Tapausperustaisen tietokantakäyttöliittymän avulla olemassa olevaan tietoon voidaan muodostaa erilaisia näkömyksiä ja tietoa voidaan jalostaa tietämykseksi (kuva 4). Muodostettavien tapausrakenteiden avulla aikaisempaa tietämystä voidaan verrata joustavasti uuteen syntyvään tietoon ja käyttää kokemusta aikaisemmista samankaltaisista tapauksista hyväksi uudessa kehitystyössä. Järkevästi määritellyt tapausrakenteet tukevat kehitystyön dokumentointia selventämällä määriteltävän tiedon osaa kokonaisuudessa. Tapausperustaisen lähestymistavan mahdollistama aikaisemmin määritellyn tiedon muuntaminen helposti käytettäväksi tapausnäkömykseksi luo perusteita tiedon tallentamiselle ja tukee näin kehitystyön dokumentointia.

Tapauserustaista päättelyä voidaan käyttää kehitystyön tuen lisäksi uuden formuloidijan koulutuksessa oppaana yrityksen lääkevalmisteen kehitystyön linjauksiin, aikaisempiin

onnistuneisiin formulaatioihin sekä kehitystyössä kohtattuihin ongelmallisiin formulaatioihin. Sisällyttämällä kehitystyön aikana tehtävien päätösten ja valintojen perustelut tapausrakenteeseen uusi formuloidija voi tutustua kokeneiden formuloidijien tapaan tehdä päätöksiä formuloinnin aikana tutkimalla aikaisempia kehityserätapauksia tapausperustaisen käyttöliittymän avulla. Simuloimalla kehityserän suunniteluvaihetta uusi formuloidija voi kouluttaa itseään ilman materiaalikustannuksia ja vähentäen usein hyvin kiireisten kokeneiden asiantuntijoiden opetustyön taakkaa.

Kirjallisuusluettelo

Aamodt, A. ja Plaza, E., Case-Based Reasoning: Foundational Issues, Methodological Variations, and System Approaches. *AI Communications*, 7 (1) (1994) 39-59.

Aarts, R.J., Computer Planned Recipes for Effective Production Management. In: *Proceedings of the European Brewery Convention Congress, Brussels, 1995*, pp. 695 - 703.

Althoff, K.-D., Auriol, E., Barletta, R. ja Manago, M., A Review of Industrial Case-Based Reasoning Tools. *AI Intelligence*, Oxford, UK, 1995.

Kolodner, J.L., Case-Based Reasoning, Georgia Institute of Technology, Morgan Kaufmann, 1993.

Watson, I. ja Perera, S., NIRMANI: Case-Based Expert System for Integrated Design and Estimating. In: Macintosh, A. and Cooper, C. (Eds.), *Applications and Innovations in Expert Systems III, Proceedings of Expert Systems 95, the 15th Annual Conference of BCS/SGES, Cambridge, UK, December 1995*, pp. 109-119.

POHJOISMAISEN VERKOSTON ENSIMMÄINEN SYMPOSIUMI: "POLYMERS USED IN CONTROLLED DRUG RELEASE"

**Marja Laaksonen, Farmasian teknologian osasto
Farmasian laitos, Helsingin yliopisto**

Kesäkuun 6.-8. päivinä järjestettiin Helsingissä ensimmäinen farmasian teknologian ja biofarmasian pohjoismaisen verkoston symposiumi "Polymers used in Controlled Drug Release". Symposiumissa oli mahdollista kuunnella pohjoismaisten polymeeriasiantuntijoiden luentoja, tutustua jatko-opiskelijoiden postereihin sekä posterinäyttelyssä että suullisina esityksinä sekä osallistua eri aiheista järjestettyihin workshopeihin. Iltaohjelmoina oli tutustumisillanvietto farmasian laitoksella Viikissä ja saunailta osuuspankkiopistolla.

Verkosto on perustettu edistämään farmaseuttista tutkimusta ja tutkijakoulutusta pohjoismaisissa yliopistoissa. Verkoston tavoitteina on lisätä yhteistyötä pohjoismaisten farmasian alan koulutusyksikköjen välillä ja siten mahdollistaa yhteispohjoismaisten tutkimushankkeiden muodostumista. Verkostoa tukee NorFA (Nordic Academy for Advanced Studies). Seuraava verkostosymposiumi järjestetään 12.-14.6.1997 Uppsalassa.

Symposiumin aikana oli mahdollisuus kuunnella pikakertaus polymeerikemian perusteista Helsingin yliopiston polymeerikemian apulaisprofessori Heikki Tenhun ja professori Franciska Sundholmin luennoimina. Ensin mainittu kertoi polymeerien fysikaaliskemiallisista ominaisuuksista ja jälkimmäinen polymeerien tutkimusmenetelmistä. Professori Peter York Bradfordin yliopistosta tutustutti kuulijansa polymeeri-lääkeaine-vuorovaikutuksiin. Prof. York keskittyi luennossaan polyvinyylipyrrolidonin, hydroksipropyyliselluloosan ja β -syklodekstriinin vuorovaikutuksiin lääkeaineiden kanssa.

Prof. Helle Brøndstedt Tanskasta luennoi reagoivien polymeerien käytöstä lääkeainetta vapauttavissa systeemeissä, prof. Jan Karlsen Oslon yliopistosta kertoi polysakkaridien käytöstä lääkeformulaatioissa ja prof. Christina Graffner Astra Läkemedel AB:sta Ruotsista valaisi polymeerien käyttöä lääkeaineiden paikkaspesifissä kohdentamisessa ruuansulatuskanavaan.

Kirjoittajaa kiinnosti aiheista eniten prof. Brøndstedtin luento, joten seuraavassa siitä lyhyt tiivistelmä:

Responsive polymers in drug delivery

Edistyneet lääkeainetta vapauttavat systeemit vapauttavat lääkeaineen kontrolloidusti kohdepaikassaan elimistön tarpeiden mukaan. Lääkeaineen tulee vapautua silloin, kun elimistö sitä tarvitsee ja vapautumisen tulee olla herkkää elimistön olosuhteiden pienillekin muutoksille. Useat em. systeemeistä perustuvat reagoivien hydrogeelien käyttöön. Hydrogeelit ovat kolmiulotteisia, vesipitoisia (jopa yli 20 % vettä sisältäviä) polymeeriverkkoja. Korkean vesipitoisuutensa takia ne ovat biologisesti yhteensopivia. Jotkut hydrogeelit muuttavat ominaisuuksiaan, kuten turpoamisastettaan ja lääkeaineiden läpäisevyyttä, vasteena tiettyyn ärsykkeeseen.

Hydrogeelit voivat reagoida joko elimistön antamaan palautteeseen eli fysiologiseen vasteeseen, jolloin puhutaan itsesäätelivästä systeemeistä tai ulkoiseen ärsykkeeseen, jolloin kyseessä ovat ulkoisesti laukaistavat systeemit. Ulkoisesti säädellyt systeemit vapauttavat ulkoisen ärsykkeen seurauksena välittömästi pulssinomaisesti koko lääkeainemääränsä ja ne eivät reagoi elimistön fysiologisille muutoksille. Niiden säätely voi olla esim. magneettista, lämpöön, sähköön tai ultraääneen perustuvaa.

Itsesäätelivissä systeemeissä lääkeaineen vapautumista säädellään elimistön systeemille antaman palautteen perusteella. Itsesäätelivät systeemit voivat reagoida esim. pH:n, ionivahvuuden tai lämpötilan muutokselle, entsyymaattisesti tai kemiallisesti. Etuna on, että fysiologinen, läheisesti sairauteen liittyvä stimulus laukaisee vapautumisen eli ulkopuolista laukaisua ei tarvita. Joillain systeemeillä on erittäin hyvä "on-off"-kontrolli, esim. insuliinille herkillä kalvoilla, joita säätelee veren glukoosipitoisuus.

Myös biologisesti hajoavia hydrogeelejä, joista lääkeaine vapautuu systeemin hajotessa, on tutkittu. Hajottajana voi olla joko sisäinen tai ulkoinen ärsyke. Biohajoavien hydrogeelien perusketju voi katketa, geelissä voi olla katkeavia ristiriidoksia tai lääkeaine on sitoutunut geeliverkkoon katkeavalla sidoksella. Esim. dekstraanihydrogeelit ovat käyttökelpoisia lääkeaineiden kuljettamisessa paksusuoleen, sillä ne säilyvät koskemattomina mahassa ja ohutsuolessa ja vapauttavat vain hyvin vähän lääkeainetta. Paksusuoleessa mikrobien dektranaasit hajottavat dekstraanihydrogeelit ja lääkeaine vapautuu.

DANMARKS FARMACEUTISKE HØJSKOLE - TANSKAN FARMASISTIEN OPINAHJO

**Arto Pakkalin, Farmasian teknologian osasto
Farmasian laitos, Helsingin yliopisto**

DFH eli Danmarks Farmaceutiske Højskole on Tanskan ainoa farmasian alan korkeakoulu. Vuosittain opintonsa aloittaa noin 160 opiskelijaa, joiden tavoitteena on proviisorin tutkintoa vastaava Cand.Farm.-tutkinto. Tutkinnon voi suorittaa viidessä vuodessa kuten meillä, mutta väitöskirjatyöhön kuuluu eurooppalaistyyllisesti vain n. 2,5 vuotta. Bachelors-tasoista opetusta koulussa ei anneta. Suomen kolmesta farmasian koulutusyksiköstä poiketen DFH on täysin itsenäinen, muusta yliopistosta riippumaton laitos. DFH koostuu viidestä osastosta:

- Department of Pharmaceutics
- Department of Biological Sciences
- Department of Analytical and Pharmaceutical Chemistry
- Department of Medicinal Chemistry
- Department of Social Pharmacy

Allekirjoittanut vieraili kesällä ensiksimmäisellä osastolla NorFA-tutkijavaihdon puitteissa. Osasto koostuu kolmesta tutkimusryhmästä: Pharmaceutical Technology group, Drug Delivery group ja Clinical Pharmacy group. Osaston tutkimusaiheet vaihtelevat siis laajasti valmistusprosesseista kliinisiin lääketutkimuksiin.

Pharmaceutical Technology Group

Teknologiaryhmä tekee materiaali- ja prosessiteknologiaan liittyvää tutkimusta. Erityisesti keskitytään niukkaliukoisten lääkeaineiden ongelmiin. Professori Kristensenin johtaman ryhmän tutkimusprojekteja ovat:

- Ruoansulatuskanavan nesteiden vaikutus alhaisen tai vaihtelevan biologisen hyötyosuuden omaavien lääkeaineiden liukenemiseen ja imeytymiseen.
- Kuivat emulsiot mahdollisina drug delivery- systeeminä

- Säädellysti lääkeainetta vapauttavat matriksipelletit
- Huonosti liukenevien lääkeaineiden keraosaostus PVP:n kanssa
- Huonosti liukenevien lääkeaineiden formulointi inkluusiokomplekseina sekä näiden biologisen hyötyosuuden tutkiminen eläimillä ja ihmisillä
- Jauheiden sulatusagglomeraatio high shear-rakeistimissa.
- Sulatuspelletointi hydrofobisilla sideaineilla
- Raaka-aineiden puristusominaisuuksien määrittäminen puristussimulaattorilla
- Kiinteiden raaka-aineiden fysikaalinen testaus. Fysikaalisten testimenetelmien eurooppalainen standardointiprojekti
- Moniosaisten, diffusiokalvolla päällystettyjen valmisteiden stabiilius

Drug Delivery group

Professori Frøkjærin johtama drug delivery-ryhmä on osaston suurin ja keskittyy peptidilääkinnän ongelmiin: peptidirakenteisten lääkeaineiden formulointiin ja imeytymisen parantamiseen. Tutkimuksessa käytetään hyväksi erilaisia soluviljelytekniikoita (Caco-2 ja TR 146). Myös polymeeritutkimus muodostaa tärkeän osan kokonaisuutta pyrittäessä säädelyyn lääkeaineen vapautumiseen. Tanskallahan on pitkät perinteet bioteknologisesti tuotettujen lääkeaineiden valmistajana. Tunnetuimpia lienevät Novon insuliinit. Mielenkiintoinen projekti on ohutsuolen di-tripeptidi-kantajaan sitoutuvien prodrug-johdosten kehittäminen. Ryhmä tekee yhteistyötä analyyttisen ja farmaseuttisen kemian osaston kanssa, jossa pystytään tuottamaan erilaisia prodrugeja tutkittavista yhdisteistä. Syntetisoidut johdokset seulotaan tutkimalla niiden soluunotto ja kuljetus Caco-2 soluilla.

Tanskalaista elämänmenoa

Ihmetystä herätti erilaisten käyttöjärjestelmien kirjo koulun tietokoneissa. Edustettuina olivat niin DOS ja Windows, kuin myös Macintosh ja OS/2 - Linuxia ei sentään näkynyt. Työntekijät ovat ilmeisesti saaneet vapaasti valita mieleisensä käyttöjärjestelmän. Tämä kuvastaa hyvin tanskalaista ajattelutapaa olla rajoittamatta liikaa yksilön vapauksia, mutta

mahtaa siinä olla lähiverkon kehittäjällä työsarkaa. Osastolla oli varsin miellyttävä ilmapiiri suuresta työntekijämäärästä ja ahtaista tiloista huolimatta. Tanskalaiset eivät turhaan ole kuuluisia hyväntuulisuudestaan. Vapaa-ajan aktiviteeteista jäi erityisesti mieleen joka kesä järjestettävä osaston virkistyspäivä "Skovtur" (metsäretki), joka sisälsi monenlaista ohjelmaa. Retki muistutti kauppatieteen ylioppilaiden tempauksia siinä mielessä, että ohjelma selvisi vasta aamulla kokoontumispaikalla. Päivän mittaan käytiin erilaisissa museoissa, kilpailtiin ja tietenkin syötiin. Urheilulajeista mainittakoon suomalaista pesäpalloa vastaava rundboll, jonka säännöt olivat täysin käsittämättömät.

Kylässä kotona

Kesäkuussa Helsingissä järjestetyn NorFA-verkostosymposiumin yhteydessä pohjoismaisilla tutkijoilla oli tilaisuus tutustua myös farmasian laitoksen teknologian osastoon. Vieraat ihastelivat osaston uudenaikaisia tiloja sekä prosessilaitteiden automaation korkeaa tasoa. Lääkemittapikareista tarjoiltu suomalainen erikoisuus, salmiakkisnapsi, käänsi suupielet entistäkin leveämpään hymyyn.

Menestyksen eväät

Tanskalaisella farmasian opetuksella ja tutkimuksella on merkittäviä etuja. Se on keskitetty yhteen suureen itsenäiseen yksikköön, jossa resurssit riittävät laajoihinkin projekteihin. Suuren koon vuoksi laitoksella on kansainvälinen ilmapiiri ulkomaisine tutkijoineen ja vierailijaprofessoreineen. Noin 15 % perustutkinto-opiskelijoista suorittaa opintojaan jossain vaiheessa myös ulkomailla. Lisäksi vahva panostus yhä yleisemmiksi käyvien peptidirakenteisten lääkeaineiden tutkimukseen takaa lääketeollisuuden menestyksen edellytykset myös tulevaisuudessa.

(Väliotsikot ovat toimituksen)

FYSIKAALISEN FARMASIAN YHDISTYS JÄRJESTÄÄ

FYSIKAALISEN FARMASIAN VIII SYMPOSIUMI

Aihe: Applications of Pharmaceutical Particle Technology

Aika: 30.1.1997 klo 9-18

Paikka: Tietotekniikan auditorio, Savilahdenkatu, Kuopio

Ilmoittautuminen: 17.1. 1997 mennessä osoitteella:

Eva Ekholm

puh.: 02- 333 2420

Leiras

fax.: 02- 333 2310

PL 415, 20101 Turku

**Osallistumismaksu: Yhdistyksen jäsenet 150 mk, opiskelijajäsenet 75 mk,
muut 200 mk**

Maksu pyydetään suorittamaan 24.1.1997 mennessä tilille:

Fysikaalisen farmasian yhdistys

KOP Espoo-Tapiola

111230-241189

Osallistujien nimet on merkittävät pankkisiirron tiedonanto-osaan!

Tiedonannot: Symposiumin ohjelmaan kuuluu posterisessio, jossa pidettävien tieteellisten tiedonantojen aihe on vapaa. Luentojen, tapauselostusten ja posteriesitysten tiivistelmät julkaistaan. Tiivistelmien kirjoitussäännöt on esitetty erillisessä ohjeessa seuraavalla sivulla.

Lisätietoja: Marja Laaksonen
puh. 90-708 59139

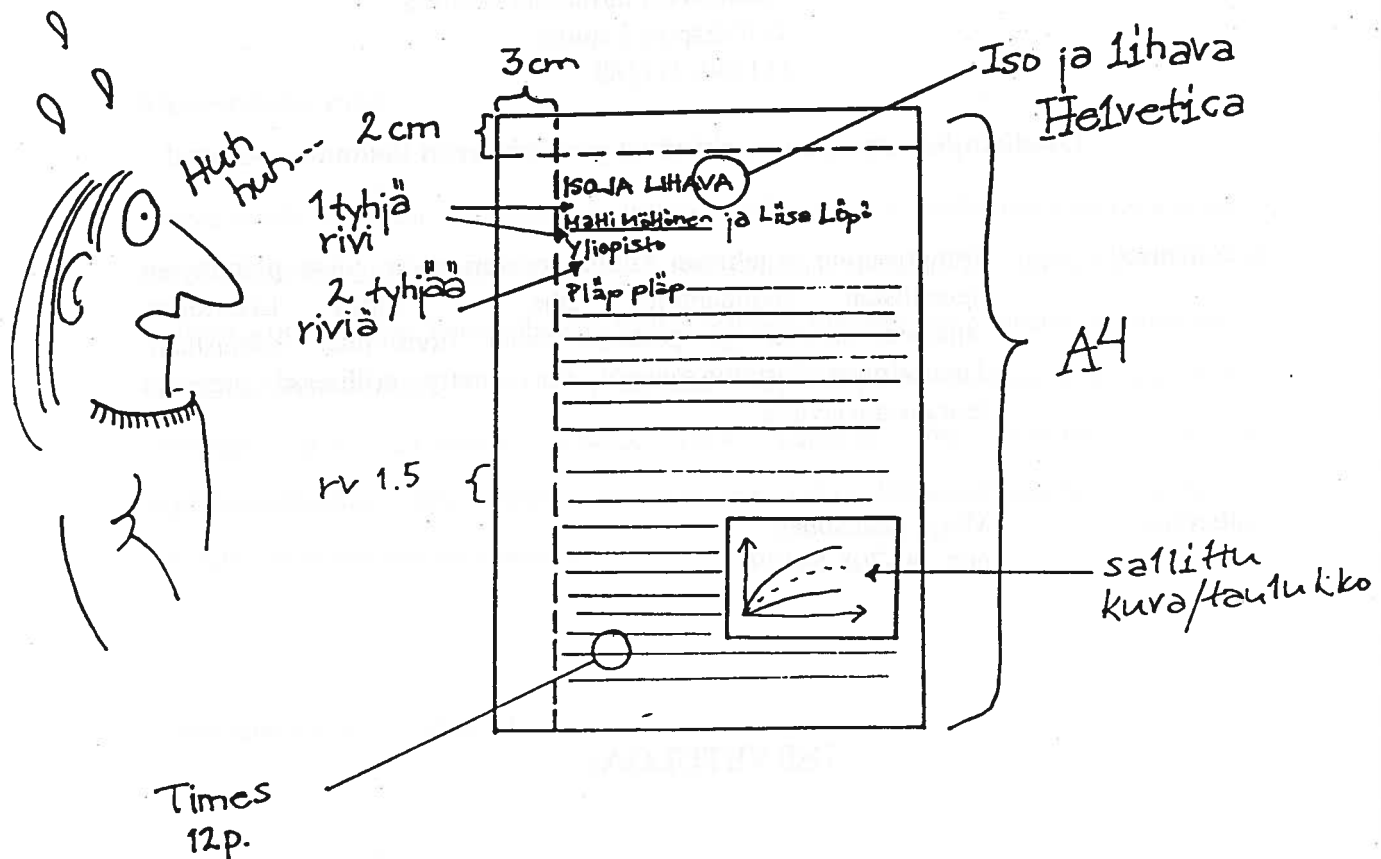
TERVETULOA!

KIRJOITUSOHJEET FYSIKAALISEN FARMASIAN VIII SYMPOSIUMISSA PIDETTÄVIEN ESITYSTEN TIIVISTELMIÄ VARTEN

Fysikaalisen farmasian VIII symposiumissa esitettyjen luentojen, tapausselostusten ja postereiden tiivistelmät julkaistaan. Tiivistelmäkirja jaetaan osallistujien lisäksi kirjastoihin ja yhdistyksen hallituksen päättämille kohderyhmille.

Tiivistelmät kirjoitetaan A4-kokoiselle paperille käyttäen riviväliä 1,5. Sivun yläreunaan jätetään 2 cm ja vasempaan reunaan 3 cm marginaali. Mikäli mahdollista, teksti kirjoitetaan Times-kirjasinleikkauksella tekstikoolla 12 pistettä oikea reuna tasattuna. Tiivistelmät laaditaan englanniksi. Otsikko kirjoitetaan kokonaisuudessaan isoilla kirjaimilla ja se lihavoidaan. Jos mahdollista, otsikossa käytetään Helvetica-kirjasinleikkausta. Kirjoittajat ja osoite erotetaan otsikosta ja toisistaan yhdellä ja osoite tekstistä kahdella tyhjällä rivillä. Jos kirjoittajia on useita, esityksen pitäjän nimi alleviivataan. Posteriesityksen tiivistelmän pituus on yksi sivu. Luentoihin ja tapausselostuksiin liittyvien tiivistelmien sivumäärää ei rajoiteta. Sivuja ei numeroida. Taulukon tai kuvan liittäminen tiivistelmään on sallittu.

Tiivistelmät toimitetaan sekä yhtenä paperikopiona että levykkeellä joko WP tai Word-formaattiin tallennettuna 15.12.1996 mennessä Eva Ekholmille osoitteeseen, Leiras, PL 415, 20101 TURKU.



FYSIKAALISEN FARMASIAN YHDISTYS

Jäsenhakemus / henkilötietojen muutos

Haluan liittyä Fysikaalisen farmasian yhdistyksen jäseneksi.

Varsinaiseksi jäseneksi

Opiskelijajäseneksi

Henkilötietojen muutos

Nimi _____

Oppiarvo _____

Tehtävänimike _____

Osoite (koti) _____

Osoite (työ) _____

Puhelin (koti) _____

(työ)

Päiväys ja allekirjoitus

Anne Palander

Orion-yhtymä Oy, Orion Lääketeollisuus, Farmaseuttinen osasto, PL 1780, 70701 Kuopio
puh. 017-245111, fax. 017-245444