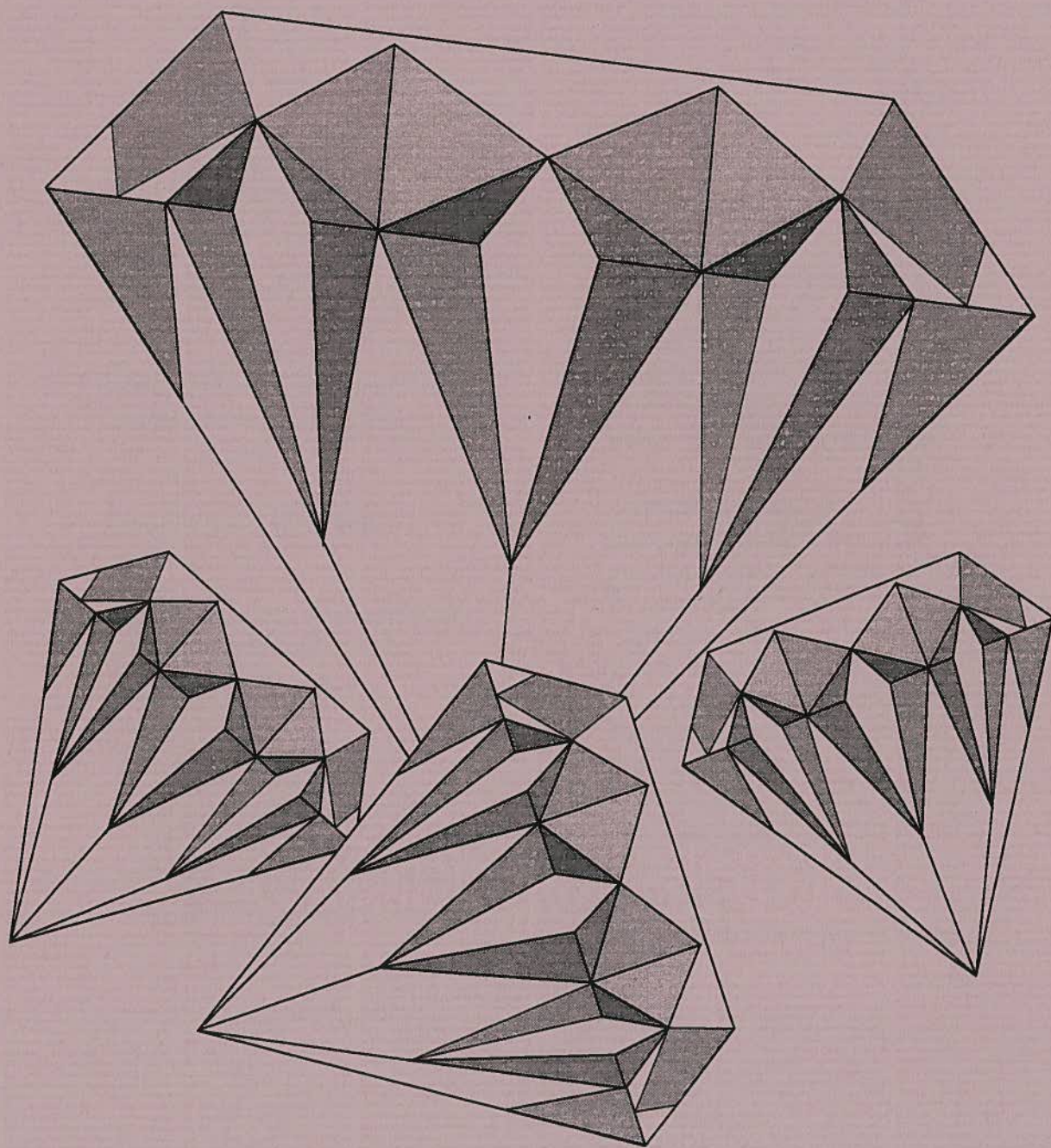


POLYMORFI

2 -97



POLYMORFI 2 ☺ 97
Fysikaalisen farmasian yhdistyksen jäsenlehti

Pääkirjoitus
s.2

Puheenjohtajan palsta
s.3

*Fysikaalisen farmasian yhdistyksen
sääntömääräinen vuosikokous*
s.4

Hallituksen 1997 esittely
s.6

*Menetelmiä hiukkasten muovaamiseen
suorapuristukseen*
Ossi Korhonen
s.7

Ilmoituksia
s.10

*Kirjoitusohjeet Fysikaalisen farmasian
IX symposion tiivistelmiä varten*
s.11

Sihteerin palsta
s.12

Päätoimittaja:
Satu Åkerman
Farmasian teknologian laitos
Kuopion yliopisto
PL 1627, 70211 Kuopio
p. (017) 162453
f. (017) 162456
email. Satu.Akerman@uku.fi

Toimituskunta:
Heinämäki Jyrki
Isokirmo Sari
Krogars Karin
Laaksonen Marja
Lehto Vesa-Pekka
Palviainen Päivi
Raatikainen Pasi
Sandström Kenneth
Suihko Eero
Åkerman Satu

Julkaisija:
Fysikaalisen farmasian yhdistys r.y.,

Tervehdys!

Pitkän ja lämpimän kesän jälkeen väki on palannut työn ääreen ja kalenterit ovat täyttyneet. Toivottavasti aurinko ja vietetyt lomamatat antoivat puhtia syksyn uurastusta varten. Onneksi ei syksyn tullen ole tarvinnut mökkiytyä sisälle, sillä mukavia ulkoilusäitä on riittänyt vielä syksylläkin.

Uusi hallitus järjestäytyi viime keväänä, jolloin mietimme tulevan syksyn ja talven toiminnan tavoitteiden toteuttamista. Vuotuisten tavoitteiden (Polymorfin toimitus ja tammikuisen symposiumin järjestäminen) lisäksi toiminnastamme tiedottaminen kotimaassa ja kansainvälistyminen ovat tämän vuoden haasteet. Etenkin pyrkimys kansainvälistymiseen vaatii onnistuakseen hyvän toimintasuunnitelman ja aikaa suunnitelmien toteuttamiseen. Lisätäksemme tietoutta fysikaalisen farmasian

yhdistyksestä laadittiin "oheismateriaaliksi" yhdistyksestämme kertova prosyyri, jota voimme käyttää apuna myös kansainvälisten suhteiden luomisessa. Ensiversio prosyyristä olikin jo syksyn kokouksemme tarkastelussa ja vaatimattomasta ulkoasustaan huolimatta se mielestäni täyttää hyvin ne vaatimukset, joita sille oli asetettukin.

Ja kansainvälistymisen huumassa myös polymorfin teemanumerosta on tulossa "International" -versio. Artikkeleiden metsästys tutkimusryhmistä on jo hyvässä vauhdissa, joten voimme tarjota seuraavassa numerossa läpileikkausta tämän hetken tärkeimmistä tutkimusaiheista myös kotimaan rajojen ulkopuolelta. Mutta ensin tämä numero!

Satu Åkerman
päätoimittaja

Puheenjohtajan palsta

Kansainvälinen toimintavuosi 1997

Fysikaalisen farmasian yhdistyksen erityistavoitteeksi tälle vuodelle on asetettu toiminnan kansainvälistyminen erityisesti koulutus- ja tiedotustoiminnassa. Kansainvälisyyttä voidaan pitää tieteelliselle yhdistykselle monessa mielessä tärkeänä asiana, sillä sen avulla yhdistys voi toteuttaa asioita, jotka edesauttavat yhdistyksen toimintatavoitteiden saavuttamisessa. Yhdistys voi solmia kontakteja muiden maiden vastaavien yhdistysten kanssa, jolloin toimintaa voidaan kehittää keskinäisellä yhteistyöllä ja yhdistämällä voimavaroja. Toiminnan kansainvälistyminen antaa yhdistykselle mahdollisuuksia luoda yhteyksiä alan huippututkimusyksiköihin, jolloin tutkimusalan viimeisin tieto on parhaiten jäsenkunnan käytettävissä. Kansainvälisyys houkuttelee myös opiskelijoita ja nuoria tutkijoita yhdistyksen toimintaan, mikä yhdistyksen tulevaisuutta ajatellen on tärkeää.

Fysikaalisen farmasian yhdistyksen kannalta, jotta yhdistys tavoitteidensa mukaisesti voisi ylläpitää ja kehittää jäsentensä ammattitaitoa ja edistää alan tieteellistä ja teknistä tutkimusta, kansainvälistyminen on nähtävä mielestäni vahvuutena ja mahdollisuutena, ei uhkana. Yhdistys tulee kuluvana toimintavuonna toteuttamaan kansainvälisyyttä mm. julkaisemalla yhdistystä esittelevän, osin englannin kielisen esitelehtisen, ylläpitämällä ja kehittämällä omaa internet -kotsivua, kutsumalla toimintavuoden symposiumon ulkomaisia luennoitsijoita ja asiantuntijoita sekä julkaisemalla Polymorfin teemanumeron, jossa esitellään fysikaalisen farmasian alan tutkimushankkeita lähinnä Pohjoismaissa. Toivon yhdistyksen jäseniltä vilkasta keskustelua ja toiveita liittyen yhdistyksen kansainvälistymiseen ja sen eri toimintamuotoihin.

Olemme aktiivinen yhdistys, jonka toiminnan tulee näkyä ulospäin. Toivotan Polymorfin lukijoille hyvää loppusyksyä, tapaamme viimeistään Fysikaalisen farmasian IX symposiumissa tammikuussa 1998.

Jyrki Heinämäki
puheenjohtaja

Fysikaalisen farmasian yhdistyksen vuosikokous Helsingissä 25.3.1997

Fysikaalisen farmasian yhdistyksen sääntömääräinen vuosikokous pidettiin Helsingissä Keskussotilassairaalan Tilkan auditoriossa 25.3.1997. Ennen vuosikokousta oli tutustuminen Tilkan yhteydessä toimivaan Sotilasapteekkiin. Apteekinjohtaja Jussi Pohjola kertoi Sotilasapteekin historiasta ja nykyisestä toiminnasta ja proviisori Timo Pesonen esitteli Tikkakoskelle avatun puolustusvoimien infuusiotuotantoyksikön toimintaa.

Vuosikokouksessa puheenjohtajana toimi dos. Pasi Merkku ja sihteerinä prov. Anne Palander. Vuosikokouskutsu oli tänä vuonna tavoittanut ainoastaan seitsämän yhdistyksen jäsentä.

Vuoden 1996 toimintakertomus ja tilinpäätös

Hallituksen puheenjohtaja Merkku esitteli vuoden 1996 toimintakertomuksen. Yhdistyksen jäsenmäärä toimintavuoden lopussa oli 106. Fysikaalisen farmasian VIII symposio järjestettiin 30.1.1997 Kuopiossa teemalla "Applications of pharmaceutical particle technology". Pääluennoitsijana kuultiin tri Geoff Rowleyta Sunderlandin yliopistosta. Polymorfi -jäsenlehti ilmestyi toimintavuoden aikana kolme kertaa ja toimintasuunnitelmaan kirjattu uusi teemamoniste toteutettiin Polymorfin erikoisnumerona (3/96) "Polymeerit lääkeaineen vapautumisessa". Toimintavuonna suunniteltiin ja aloitettiin yhdistyksen Internet -kotisivun toteutus.

Yhdistyksen taloudenhoitaja Anne Palander esitti tuloslaskelman ja taseen vuodelta 1996. Tilintarkastajien lausunnon kuulemisen jälkeen tilinpäätös vahvistettiin ja hallitukselle ja muille tilivelvollisille myönnettiin vastuuvapaus.

Yhdistyksen toiminta kansainvälistyessä 1997

Puheenjohtaja Merkku esitteli hallituksen esityksen toimintasuunnitelmaksi toimintavuodelle 1997. Fysikaalisen farmasian yhdistys jatkaa toimintaansa aikaisempina vuosina vakaantunein toimintamuodoin. Yhdistyksen taloudellinen tila mahdollistaa edelleen panostuksen mm. koulutus- ja tiedotustoimintaan. Yhdistyksen toiminnassa erityistavoitteeksi asetetaan toimintavuonna 1997 toiminnan voimakas kansainvälistyminen. Toimintavuoden aikana pyritään luomaan toimivat suhteet fysikaalisen farmasian merkittävimpiin kansainvälisiin tieteellisiin tutkimuslaitoksiin ja -yksiköihin.

Fysikaalisen farmasian symposio tulee edelleen olemaan toimintavuoden keskeinen loulutustapahtuma. Symposiota kehitetään kutsumalla ulkomaisia asiantuntijoita puhujiksi ja mahdollisesti myös puheenjohtajaksi. Yhdistys voi - taloudellisen tilan niin salliessa- rahoittaa hakemuksesta jäsentensä osallistumista vastaaviin ulkomaisiin koulutustilaisuuksiin.

Polymorfi -jäsenlehteä julkaistaan edelleen 3-4 kertaa vuodessa ja siinä käsitellään yhdistyksen toiminta-alueeseen liittyviä aiheita. Uuden teemamonisteen toimittamiseksi selvitetään eri aihealueita ja jäsenkunnan tarpeita. Lisäksi Internet -kotisivua kehitetään edelleen. Yhdistyksen jäsenhankintaan, etenkin uusien opiskelijajäsenten saamiseen, kiinnitetään huomiota. Yhdistyksen toiminnasta ja tavoitteista tiedotetaan tarvittavassa laajuudessa myös jäsenkunnan ulkopuolelle.

Jäsenmaksuihin ei muutoksia vuodelle 1997

Taloudenhoitaja esitteli hallituksen esityksen tulo- ja menoarvioksi tilivuodelle 1997 ja esitys hyväksyttiin muutoksitta. Jäsenmaksuksi vahvistettiin 80 mk varsinaisilta jäseniltä ja 40 mk opiskelijajäseniltä.

Uusi hallitus

Uuden hallituksen puheenjohtajaksi valittiin dos. Jyrki Heinämäki ja sihteeriksi prov. Sari Isokirmo Helsingin Yliopistosta. Hallituksen varsinaisista jäsenistä olivat erovuorossa apt. Markku Juslin, dos. Pasi Merkku, prov. Anne Palander ja prov. Sari Westermarck sekä varajäsenistä FaT Veli-Matti Lehtola. Hallituksen uusiksi varsinaisiksi jäseniksi valittiin erovuoroisten tilalle prov. Karin Krogars Helsingin Yliopistosta ja prov. Pasi Raatikainen ja FL Satu Åkerman Kuopion yliopistosta. Uudeksi varajäseneksi valittiin prov. Päivi Palviainen Helsingin Yliopistosta.

Hallituksen kokoonpano toimintavuonna 1997 on seuraava:

Varsinaiset jäsenet:	Heinämäki Jyrki (pj) Isokirmo Sari (siht) Krogars Karin Laaksonen Marja Lehto Vesa-Pekka Raatikainen Pasi Suihko Eero Åkerman Satu
Varajäsenet:	Palviainen Päivi Sandström Kenneth

Yhdistyksen tilintarkastajiksi valittiin Kirsi Saarnivaara ja Hannu Jalonen ja heille varahenkilöiksi Jukka Pirttimäki ja Pentti Tikka.

Vuosikokousillallinen

Vuosikokouksen jälkeen siirryttiin illalliselle ravintola Hullu Kukkoon, jossa ilta jatkui maukkaan ruoan ja viihtyisän yhdessäolon merkeissä.

Hallituksen jäsenet esittäytyvät

Jyrki Heinämäki, FaT

Assistentti, Helsingin Yliopisto, Farmasian
laitos, Farmasian teknologian osasto
Kiinnostusalueet ja tutkimuskohteet:
Farmaseuttinen koesuunnittelu ja optimointi
Peroraaliset kiinteät lääke muodot
Päällystekalvojen mekaaniset ominaisuudet
Ruoan ja lääkkeiden yhteisvaikutukset
Lääkevalmisteiden myyntilupa-asiat

Karin Krogars, proviisori

Assistentti, Helsingin Yliopisto,
Farmasianlaitos, Farmasian teknologian osasto
Kiinnostusalueet ja tutkimuskohteet:
Paksuusuoleen kohdennettavat lääkevalmisteet

Vesa-Pekka Lehto, FL

Tutkijakoulutettava, Turun yliopisto, Fysiikan
laitos
Kiinnostusalueet ja tutkimuskohteet:
Kiinteässä olomuodossa tapahtuvat
faasitransitiot ja niiden kinetiikka ja mekanismit

Eero Suihko, proviisori

Orion lääketeknologia, Kuopio
Kiinnostusalueet ja tutkimuskohteet:
Fysikaalinen farmasia
Jauheinhalaattorit

Palviainen Päivi, proviisori

Assistentti/tutkija Helsingin Yliopisto,
Farmasian laitosa, Farmasian teknologian osasto
Kiinnostusalueet ja tutkimuskohteet:
Uudet kalvopäällystysmateriaalit, vesipohjaiset
tärkkelyskalvot lääkevalmisteisiin sovellettuna

Sari Isokirno, proviisori

Assistentti, Helsingin Yliopisto, Farmasian
laitos, Farmasian teknologian osasto
Kiinnostusalueet ja tutkimuskohteet:
Kiinteät peroraaliset lääkevalmisteet,
polymeerit, lääkeaineen vapautumisen säätely

Laaksonen Marja, proviisori

Tutkija, Helsingin Yliopisto, Farmasian laitosa,
Farmasian teknologian osasto
Kiinnostusalueet ja tutkimuskohteet:
Pellettien vesipohjainen kalvopäällystys,
osmoottisten pellettivalmisteiden kehittäminen,
lääkeaineiden vapautumisen säätely

Pasi Raatikainen, proviisori

Assistentti, Kuopion yliopisto, Farmasian
teknologian laitosa
Kiinnostusalueet ja tutkimuskohteet:
Fysikaalinen farmasia

Satu Åkerman, FL

Tutkija, Kuopion yliopisto, Farmasian
teknologian laitosa
Kiinnostusalueet ja tutkimuskohteet:
Polymeerit, lääkeaineen vapautumisen säätely,
molekyylibiologia ja bioteknologia

Kenneth Sundström, DI

Tutkija, Leiras Oy Farmaseuttinen tuotekehitys
Helsingin Yliopisto, Farmasian laitosa,
Farmasian teknologian osasto
Kiinnostusalueet ja tutkimuskohteet:
Pinta- ja kolloidikemia, inhalaatioteknologia

MENETELMIÄ HIUKKASTEN MUOKKAAMISESTA SUORAPURISTUKSEEN

Ossi Korhonen, Farmasian teknologian laitos, Kuopion yliopisto

Johdanto

Viime aikoina on pyritty yhä enemmän siirtymään tabletoinnissa suorapuristukseen (direct compression) (Nyström ym. 1982, Morishima ym. 1994). Suorapuristuksella tarkoitetaan jauheseoksen tabletointia ilman jauheiden esikäsitteilyä kuten rakeistusta. Suorapuristus on siten nopeampaa ja vaatii vähemmän laitteita ja henkilökuntaa, mikä taas alentaa kustannuksia (Morishima ym. 1994). Useasti suorapuristustabletointia vaikeuttaa jauheiden huono valuvuus ja puristettavuus. Perinteisesti suorapuristukseen liittyviä ongelmia on pyritty ratkaisemaan kehittämällä sopivia apuaineformulaatioita (Garr ja Rubinstein 1991 a ja b, Patel ym. 1994, Belda ja Mielck 1996). Nykyisin yhä useimmin apu- ja lääkeaineiden huonoja ominaisuuksia voidaan muokata erilaisin kemiallisin ja fysikaalisin menetelmin paremmin suorapuristukseen sopiviksi (York 1992).

Hiukkasten muokkaaminen

Käytännöllisin keino hiukkasten muokkaamiseen on kiteytysolosuhteiden muuttaminen (Staniforth 1984). Muuttamalla liuotinta, supersaturaatioastetta, lämpötilaa, jäähdytysnopeutta tai sekoitusolosuhteita saadaan hiukkasominaisuuksiltaan erilaisia, mutta kemiallisesti samanlaisia hiukkasia (Staniforth 1984, Marshall ja York 1991, Kaul ym. 1992). Monet lää-

keaineiden fysikaaliset ominaisuudet, kuten liukoisuus ja liukenemisnopeus, sekä tabletointiominaisuudet, kuten jauheen valuvuus, puristuvuus ja mekaaninen lujuus, riippuvat lääkeainehiukkasen ulkoasusta (Kaul ym. 1992).

Liuottimen ja kiteytysolosuhteiden vaikutus hiukkasominaisuuksiin

Yksinkertaisin tapa hiukkasten muokkaamiseen on eri kiteytysliuosten käyttäminen (Marshall ja York 1991). Kiteyttämällä nitrofurantoiinia joko muurahaishaposta tai muurahaishappo-vesiseoksesta (2:1) saadaan lääkeainehiukkasista hiukkasmuodoltaan ja tabletointiominaisuuksiltaan erilaisia. Muurahaishaposta kiteytetty nitrofurantoiini tiivistyy puristusprosessissa enemmän ja muotoutuu helpommin kuin muurahaishappo-vesiseoksesta (2:1) kiteytetty nitrofurantoiini. Lisäksi muurahaishaposta kiteytetyllä nitrofurantoiinilla tapahtuu vähemmän elastista palautumista. Kun säädetään

kiteytysnesteen jäähdytysnopeutta, saadaan parasetamolien kiteytysprosessissa kahta eri polymorfista kidemuotoa olevia kiteitä (Joiris ym. 1997). Kun kiteytysnestettä jäähdytetään hyvin nopeasti, saadaan monokliiniseen kidejärjestelmään kuuluvia kiteitä. Hidas jäähdyttäminen tuottaa ortorombiseen kidejärjestelmään kuuluvia kiteitä. Parasetamolien monokliinisiä kiteitä ei voida suorapuristaa. Siitä puristetut tabletit ovat heikkoja ja kansimuodostus on yleistä puristuspuheen ylitettyä 120 MPa. Ortorombisilla kiteillä on paremmat tabletointiominaisuudet kuin monokliinisillä. Tabletit ovat lujempia, elastinen palautuminen on vähäisempää ja kansimuodostusta ei ilmene suurillakaan puristuspuheilla (350 MPa). Lisäksi hiukkasten muokkaamisessa voidaan käyttää yhteissaostus- tai -kiteytysmenetelmiä (coprecipitation tai co-crystallization) (Staniforth 1988, Kaul ym. 1992). Tällöin saostus- tai kiteytysprosessissa käytetään pieniä määriä lisäaineita, tavallisesti jotain polymeeriä (esim. PVP), joiden vaikutuksesta hiukkasten ulkoasu muuttuu paremmin suorapuristukseen soveltuvaksi. Hiukkasten muokkaamisen onnistuminen saostus- tai kiteytysprosessissa riippuu käytetyistä lisäaineista, niiden pitoisuudesta, sekä saostus- tai kiteytysolosuhteista.

SC- ja QESD-menetelmät

Uudempia ja monimutkaisempia hiukkasten muokkaamisen menetelmiä ovat pallomainen kiteytys (spherical crystallization) ja mikrokiteisen lääkeaineen agglomeroiminen pallomaiseen muotoon (spherical agglomeration) kiteytysprosessin aikana liuottimenvaihto menetelmällä (solvent change (SC)) tai

QESD-menetelmällä (quasi emulsion solvent diffusion) (Kaul ym. 1992, York 1992). Vaikka kyseiset menetelmät ovat monimutkaisia ja vaativat agglomerointiprosessien tarkkaa optimointia, ne ovat osoittautuneet erittäin tehokkaiksi menetelmiksi parantamaan lääkeaineiden suorapuristusominaisuuksia.

SC-tekniikkaa on ensimmäistä kertaa käytetty parantamaan salisyylihapon huonoa valuvuutta (Kawashima ym. 1982). Salisyylihappokide on muodoltaan neulasmainen ja sen huono valuvuus estää sen käytön suorapuristuksessa (kuva 1). Agglomeroituna salisyylihappoa voidaan suorapuristaa sen parantuneen valuvuuden ansiosta.

SC-tekniikassa lääkeaine liuotetaan liuottimeen, johon sillä on hyvä liukoisuus (Gordon ja Chowhan 1990). Tämän jälkeen lääkeaineliuos sekoitetaan toiseen liuottimeen johon lääkeaine ei liukene, minkä seurauksena lääkeaine alkaa saostua kiteinä. Kolmas liuos, jota kutsutaan agglomeroivaksi liuottimeksi, sekoitetaan edelliseen seokseen. Agglomeroiva liuotin ei saa sekoittua edelliseen lääkeaine-liuotinseokseen, mutta sillä täytyy olla vähäinen lääkeainetta liuottava vaikutus. Agglomerointiliuotin ensisijaisesti kostuttaa lääkeainekiteet, jolloin ne tulevat tahmeiksi ja alkavat takertua, agglomeroitua, toisiinsa. Muodostuneet lääkeaineen pallomaiset agglomeraatit muistuttavat muodoltaan alkuperäisiä quasi emulsio pisaroita.

QESD-tekniikassa lääkeaine liuotetaan liuottimeen johon sillä on hyvä liukoisuus (ns. hyvä liuotin) (York 1992, Kawashima ym. 1995).

Quasi emulsio- pisarat muodostuvat, kun lääkeaineliuos lisätään liuottimeen johon lääkeaineella on huono liukoisuus (ns. huono liuotin). Tämä liuotin voi sisältää sopivaa pinta-aktiivista ainetta. Sekoituksesta johtuen hyvä liuotin diffundoituu vähitellen quasi emulsio pisaroista huonoon liuottimeen, jonka seurauksena lääkeaine alkaa kiteytyä pisaroiden pinnasta. Agglomerointiprosesseissa kriittisiä tekijöitä ovat käytetyt liuottimet, liuottimien määrät, lämpötila ja sekoitusolosuhteet, koska nämä tekijät vaikuttavat lääkeaineen liukoisuuteen. Agglomeroidut lääkeainehiukkaset ovat pallomaisia ja pinnoiltaan tasaisia, joten niiden valuvuus on erinomainen ja siten ne soveltuvat hyvin suorapuristukseen. Agglomerateista valmistetut tabletit ovat myös lujempia kuin käsittelemättömistä lääkeainekiteistä valmistetut tabletit.

Yhteenveto

Tabletit ovat eniten käytetty lääkemuoto, joten niiden valmistuksessa tavoitteena on nopeus, yksinkertaisuus ja taloudellisuus. Tablettien suorapuristus tarjoaa tähän parhaan mahdollisuuden. Toisaalta onnistuneen suorapuristusformulaation kehittäminen vaatii huomattavasti tarkempaa ja laajempaa apu- ja lääkeaineiden ominaisuuksien tutkimista ja ymmärtämistä kuin perinteisen rakeistuksen sisältävä tablettien valmistus.

remmin suorapuristukseen sopiviksi mm. vaihtamalla liuotinsysteemissä olosuhteita tai käyttämällä erilaisia agglomerointimenetelmiä. Toivottavaa olisi, että jo apu- ja lääkeaineiden kemiallinen valmistusprosessi sisältäisi viimeisenä vaiheenaan hiukkasten muokkaamismenetelmän, joka tuottaisi suorapuristukseen sopivaa lopputuotetta. Tulevaisuudessa supercritical fluid-teknologian yleistyminen tuo varmasti uusia haasteita ja mahdollisuuksia tuottaa entistä paremmin suorapuristukseen sopivia hiukkasia.

Kirjallisuusluettelo

Belda P M, Mielck J B: The tableting behaviour of Cellactose® compared with mixtures of cellulose with lactoses. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 42: 325-330, 1996

Garr J S M, Rubistein M H: An investigation into the capping of paracetamol at increasing speeds of compression. *International Journal of Pharmaceutics* 72: 117-122, 1991a

Garr J S M, Rubistein M H: The effect of rate of force application on the properties of microcrystalline cellulose and dibasic calcium phosphate mixtures. *International Journal of Pharmaceutics* 73: 75-80, 1991b

Suorapuristukseen soveltuvilta jauheilta vaaditaan hyvää valuvuutta ja puristettavuutta. Hiukkasia voidaan muokata pa-

Gordon M S, Chowhan Z T: Manipulation of naproxen particle morphology via the spherical crystallization technique to achieve a directly compressible raw material. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 16: 1279-1290, 1990 / 1997

Joiris E, Martino P D, Berneron C, Guyot-Hermann A-M, Guyot J-C: Analysis of the compressional behaviour of orthorombic paracetamol. 16th Pharmaceutical Technology Conference, Athens, Greece, 1997

Kaul D, Nguyen N T, Venkataram S: Crystal habit modifications and altered tableting characteristics. *International Journal of Pharmaceutics* 88: 345-350, 1992

Kawashima Y, Okumura M, Takenaka H: Spherical crystallization: Direct spherical agglomeration of salicylic acid during crystallization. *Science* 216: 1127-1128, 1982

Kawashima T, Cui F, Takeuchi H, Niwa T, Hino T, Kiuchi K: Improved static compression behaviours and tablettebilities of spherically agglomerated crystals produced by the spherical crystallization technique with a two-solvent system. *Pharmaceutical Research* 12: 1040-1044, 1995

Marshall P V, York P: The compaction properties of nitrofurantoin samples crystallised from different solvents. *International Journal of Pharmaceutics* 67: 59-65, 1991

Morishima K, Kawashima Y, Takeuchi H, Niwa T, Hino T, Kawashima Y: Tableting properties of buccillamine agglomerates prepared by the spherical crystallization technique. *International Journal of Pharmaceutics* 105: 11-18, 1994

Patel N K, Upadhyay A H, Bergum J S, Reier G E: An evaluation of microcrystalline cellulose and lactose excipients using an instrumented single station tablet press. *International Journal of Pharmaceutics* 110: 203-210, 1994

Nyström C, Mazur J, Sjögren J: Studies on direct compression of tablets II. The influence of the particle size of a dry binder on the mechanical strength of tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 10: 209-218, 1982

Staniforth J N: Particle engineering and excipient performance. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 50: 213-220, 1988

Staniforth J N: Particle engineering of a direct compression excipients. *International Journal of Pharmaceutical Technology and Production Manufacturing* 5: 1-12, 1984

York P: Crystal engineering and particle design for the powder compaction process. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 18: 677-721, 1992

ILMOITUKSIA**Fysikaalisen farmasian IX symposium 1998
Helsinki, Viikki, Biokeskus****Torstai 15.1.1998 Paikka : Biokeskus 2, Sipi Siintolan sali***Physical stability of drug products*

Symposium ohjelmaan kuuluu posterisessio (aihe vapaa). Luentojen ja tapausselostusten ja posteriesitysten tiivistelmät julkaistaan. Kirjoitusohjeet polymorfin seuraavalla sivulla.

Ilmoittautuminen 2.1. 1998 mennessä osoitteella:

Sari Isokirmo tai Päivi Palviainen

Farmasian laitos, farmasian teknologian osasto

PL 56, 00014 Helsingin Yliopisto

puh. 09-70859160 fax. 09-70859144 Email. sari.isokirmo@helsinki.fi

Osallistumismaksu:

Yhdistyksen jäsenet: 150 mk

Opiskelijajäsenet: 75 mk

Muut: 300 mk

Maksu suoritetaan 8.1.1998 mennessä tilille:

Fysikaalisen farmasian yhdistys

KOP Espoo Tapiola

111230-241189

Osallistujien nimet pyydetään merkitsemään pankkisiirron tiedonanto -osaan

Tervetuloa!

Kirjoitusohjeet Fysikaalisen farmasian IX symposiumissa pidettävien esitysten tiivistelmiä varten

**OTSIKKO KIRJOITETAAN ISOILLA LIHA VOIDUILLA KIRJAIMILLA
KÄYTTÄEN TIMES -KIRJAISINLEIKKAUSTA**

Kirjoittaja erotetaan otsikosta yhdellä rivillä . Jos esityksen pitäjiä on useita, alleviivataan esityksen pitäjän nimi.

Osoite erotetaan yhdellä rivillä kirjoittajasta ja kahdella rivillä tekstistä

Teksti laaditaan englanniksi Times-kirjaisinleikkauksella ja tekstikoolla 12 pistettä ja rivivälillä 1.5. Oikea reuna tasataan. Posteriesityksen tiivistelmän pituus on yksi sivu, luentoihin ja tapauselostuksiin liittyvien tiivistelmien sivumäärää ei ole rajoitettu. Taulukoiden ja kuvien liittäminen tekstiin on sallittu. Sivuja ei numeroida.

Tiivistelmät toimitetaan yhtenä paperikopiona joko WP tai Word- formaattiin talletettuna 2.1.1998 mennessä osoitteeseen Sari Isokirmo, Farmasian laitos, Farmasian teknologian osasto, PL 56, 00014 Helsingin Yliopisto.

Sihteerin palsta

Jäsenasioita

Yhdistyksen uudeksi jäseneksi on hyväksytty Petra Oinas Helsingin yliopiston farmasian teknologian osastosta.

Jäsenmaksut

Pankkisiirtolomakkeet vuoden 1997 jäsenmaksua varten on postitettu jäsenlehden mukana. Sihteerin toivoo pikaista maksusuoritusta (viimeistään 31.10.1997). Jäsenmaksu on varsinaisilta jäseniltä 80 mk ja opiskelijoilta 40 mk.

FYSIKAALISEN FARMASIAN YHDISTYS

Jäsenhakemus/ Henkilötietojen muutos

Haluan liittyä Fysikaalisen farmasian yhdistyksen jäseneksi

Varsinaiseksi jäseneksi
Opiskelijajäseneksi

Henkilötietoni ovat muuttuneet

Nimi _____
 Oppiarvo _____
 Tehtävänimike _____
 Osoite (koti) _____

 Osoite (työ) _____

 Puhelin (koti) _____
 Puhelin (työ) _____

 Päiväys ja
 allekirjoitus _____

Palautus osoitteella: Sari Isokirmo