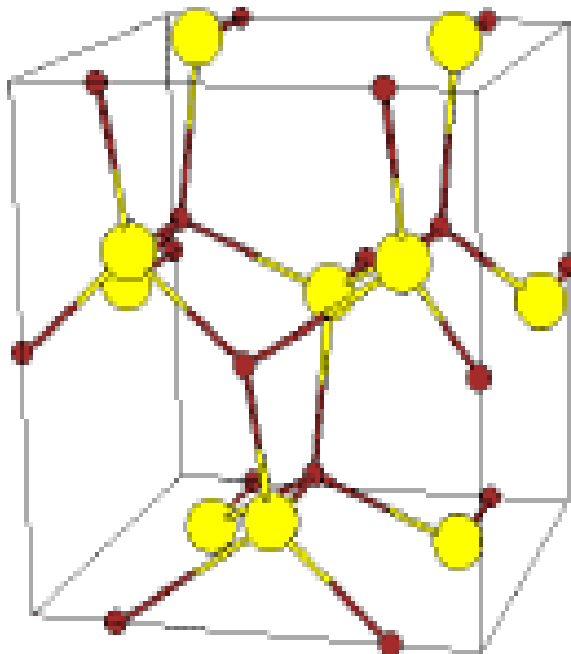


POLYMORFI

1 / 2000



ISSN 1236-4002

POLYMORFI 1 / 2000

Fysikaalisen farmasian yhdistyksen jäsenlehti

<i>Puheenjohtajan palsta</i>	s. 2
<i>Röntgenpienkulmasironnan (SAXS) soveltaminen aineen mikrorakenteen tutkimiseen</i>	s. 3
<i>Eräiden farmaseuttisten aineiden termoanalyttisiä tutkimuksia</i>	s. 4
<i>Jauhemaisten materiaalien sähköstaattisia tutkimuksia</i>	s. 5
<i>Puristeen akustinen emissio ja sen stimulointi</i>	s. 6
<i>Pitkävaikutteisten valmisteiden päällystekalvon läpäisevyyteen vaikuttavat tekijät ja läpäisevyyden tutkiminen</i>	s. 7
<i>Iontoforeesin ja ioninvaihtokuidun käyttö transdermaalisessa lääkkeenannossa</i>	s. 8
<i>Lasertäpläkuvion käyttö tabletin pintadeformaation tutkimisessa</i>	s. 15
<i>Röntgendiffraktio lääkeaineiden rakennetutkimuksessa</i>	s. 19
<i>Puristuksen aikana jauheessa muodostuvat sidokset</i>	s. 20
<i>Rakeistuksen prosessin seurannan uudet työkalut</i>	s. 31
<i>Fysikaalisen farmasian XII vuosittainen symposium Yleinen informaatio sekä ohjelma</i>	s. 34-35
<i>Tiedoitussasioita</i>	s. 36

Päätoimitaja:

Katja Koistinen, Orion Pharma
email:katja.koistinen@orionpharma.com

Julkaisija:

Fysikaalisen farmasian yhdistys r.y.
Helsinki 2000, Yliopistopaino

Puheenjohtajan palsta

Vuosi alkaa kääntyä jo loppupuolelle ja joulukuun ja uuden vuosituhannen ensimmäinen vuodenvaihdekin lähestyvät vääjäämättömästi. Yhtä varmasti kuin nämä edellä mainitut juhlapyhät, saapuu myös tammikuun 4. torstai: onkin aika näin Polymorfin välityksellä muistuttaa jälleen jäsenistöämme vuosittaisesta symposiumista, joka tänä vuonna järjestetään Helsingissä torstaina 25.1.2001. Eli merkatkaahan päivä jo valmiiksi kalentereihinne.

Tänä vuonna symposiumin aiheena on biomateriaalit. Asiaa käsitellään hyvin monelta eri kantilta, ja luennoitsijat edustavat laajasti Suomen tutkimuksen alan kärkeä. Pyrkimyksenämme on tänäkin vuonna ollut järjestää kotimaisin voimin eri alojen huippujen muodostama luentokokonaisuus. Itse kukin tahollaan kiertää kansainvälisiä kongresseja kuuntelemassa vieraskielisiä luentoja. Kyllähän niistäkin oppii, mutta tosiasiaa varmasti paras tiedonjako saadaan aikaiseksi kommunikoimalla kunkin äidinkielellä.

Viime vuonna Kuopiossa oli ilahduttavan paljon posteriesityksiä. Toivottavasti saamme tänäkin vuonna kukin tahollamme innostettua etenkin uusia nuoria tutkijoita esittelemään omia tutkimuksiaan sekä kollegoilleen että, kuten viime vuonna saimme ilahduttavasti todeta, myös poikkitieteellisesti. Onhan Fysikaalisen Farmasian Yhdistyksen vuotuinen symposium erinomainen areena kotimaassa tutustua kollegoihin sekä vuorovaikuttaa farmasian tutkimukseen. Tänä vuonna "uutuutena" on posteriesitysten sekä työryhmän lyhyt (noin 1.5 minuuttia kestävä) suullinen esittely luentojen yhteydessä. Uskomme tätä kautta vahvistavamme postereiden antia.

Antoisia lukuhetkiä Polymorfin parissa ensilumia odotellessa

Terveisin Nuija

Röntgenpienkulmasironnan (SAXS) soveltaminen aineen mikrorakenteen tutkimiseen

Björkqvist, Mikko

Pro gradu -tutkielma, 69 s., 1 liites.

TURUN YLIOPISTO, Fysiikan laitos, toukokuu 1999

Tutkielmassa on perehdytty röntgensäteilyn pienkulmasironnan teoriaan ja laitteisiin, sekä sovellettu menetelmää huokoisten piikalvojen mikrorakenteen tutkimiseen. Pienkulmasirontamenetelmällä saadaan tietoa kolloidikokoja (1-100 nm) olevien partikkelien ja alueiden koosta ja muodosta sekä pintojen hienorakenteesta. Huokoisten piikalvojen rakenteessa olevien materiaalinpituuksien keskiarvon ja keskimääräisen huokoskoon, sekä näytteiden ominaispinta-alojen lisäksi sirontaintensiteettijakaumien avulla tutkittiin piikalvojen pintojen hienorakennetta.

Tutkielmassa on kuvattu röntgensäteiden pienkulmasironnan mittaamiseen käytettävän Kratky-kameran toimintaperiaate. Lisäksi työssä tutkittiin kameran eri laiteparametrien vaikutuksia mitattuun sirontaintensiteettijakaumaan. Mittauksissa käytetty viivafokus edellyttää intensiteettijakaumaan tehtäviä korjauksia, jotta mitattu sirontajakauma olisi tulkittavissa sirontateorian avulla. Myös tätä ongelmaa on käsitelty työn teoriaosassa.

Työssä määritettiin rakennetta kuvaavien suureiden arvoja eri huokoisuuden omaaville piikalvoille pienkulmasirontamenetelmän lisäksi myös BET - ja XRD - menetelmillä. Näiden lisäksi huokoisten piikalvojen pintaan muodostuneen oksidikerroksen vaikutus pinnan hienorakenteeseen havaittiin sirontaintensiteettijakaumien muutoksina. Näistä voitiin laskea myös arviot pintaan muodostuneiden oksidikerrosten paksuuksille.

Huokoisten piikalvojen rakennetta on pyritty selvittämään useilla eri tutkimuksilla viimeisen kymmenen vuoden aikana, erityisesti niissä havaitun fotoluminesenssi-ilmiön johdosta. Tämän lisäksi huokoiset piikalvot soveltuvat erinomaisesti eri tutkimusmenetelmien väliseen vertailuun, sillä valmistusparametrejä muuttamalla voidaan aikaansaada suuri vaihtelu niiden rakenteen dimensioille ja huokoisuuksille. Työssä tehdyistä mittauksista saatiinkin sekä lisätietoa huokoisten piikalvojen rakenteesta että eri menetelmien soveltuvuudesta erityisesti huokoisten materiaalien tutkimiseen.

Asiasanat: pienkulmasironta, Kratky-kamera, huokoinen piikalvo

Eräiden farmaseuttisten aineiden termooanalyttisiä tutkimuksia

Koski, Katja

Pro gradu -tutkielma, 60 s.

TURUN YLIOPISTO, Fysiikan laitos, toukokuu 1999

Tutkielmassa esitellään kolme farmaseuttisessa fysiikassa yleisintä termooanalyysimenetelmää, termogravimetriä (TG), differentiaalinen terminen analyysi (DTA) sekä differentiaalinen pyyhkäisykalorimetria (DSC). Kaikissa näissä tutkimus perustuu siihen, että aineita lämmitettäessä niissä tapahtuvat erilaiset transitiot ym. ilmenevät havaittavina muutoksina esim. massanmuutoksina tai muutoksina energiasisällössä. Tuloksena saadaan kuvaajia, termogrammeja, joista halutut ilmiöt ovat selkeästi nähtävissä ja niitä voidaan tietokoneen avulla tarkkaan analysoida.

Farmaseuttisessa tutkimuksessa termooanalyysiä käytetään monissa sovelluksissa, kuten kosteusanalyysissa, amorfisuus-kiteisyys- sekä yhteensopivuus-määrittelyissä, polymorfian tutkimuksessa ja puhtausanalyysissa. Näitä analyysimenetelmiä on tarkasteltu aiemmin tehtyjen tutkimusten valossa. Edellä mainittujen puhtaiden termooanalyysisovellusten lisäksi termooanalyttisiä mittaamenetelmiä käytetään yhdistettynä muihin mittaamenetelmiin.

Tässä tutkielmassa laktoosista ja teofylliinistä määritettiin TG:llä, DTA:lla ja DSC:lla transitiopisteiden lämpötilat sekä niihin liittyvät entalpiamuutokset ja todettiin menetelmien antavan keskenään melko samanlaisia tuloksia. Ainoastaan TG:lla saadut tulokset erosivat aika lailla verrattuna kirjallisuudesta löytyneisiin tietoihin. Lisäksi tutkittiin lämmitysnopeuden vaikutuksia saatuihin laktoosin termogrammeihin. Näiden analysoinnista saadut tulokset pitivät hyvin yhtä teorian kanssa. Teofylliiniä tutkittaessa havaittiin ettei kaikkia aineessa tapahtuvia transiioita saatu näkyviin. Tarvittaisiinkin lisätutkimuksia, jotta transition anhydraatti IPH lämpötila ja mahdollinen entalpiamuutos saataisiin selville.

Yleisesti päädyttiin tulokseen, että käytetyt termooanalyysimenetelmät ovat helposti omaksuttavissa olevia mittaustapoja, joista saa toisiaan tukevia mittaustuloksia ainakin mitattaessa koko ajan samalla laitteella. Eri laitteistoilla tehtyjen mittaussarjojen vertailua vaikeuttaa mittaustuloksiin vaikuttavien asioiden paljous.

Asiasanat: laktoosi, teofylliini, termooanalyysi, termogravimetria (TG), differentiaalinen terminen analyysi (DTA) ja differentiaalinen pyyhkäisykalorimetria(DSC)

Jauhemaisten materiaalien sähköstaattisia tutkimuksia

Ojanen Kalle

Pro gradu -tutkielma, 63 s., 14 liites.

TURUN YLIOPISTO, Fysiikan laitos, heinäkuu 2000

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää lääketieteellisyydessä yleisesti käytetyistä aineista valmistettujen jauheseosten varautumiseen vaikuttavia tekijöitä. Teoreettisessa tarkastelussa oli varauksen muodostumisen mahdolliset mekanismit sekä erimerkkisesti varautuneiden jauheiden erottamisessa käytettävän laitteen mitoitus.

Tutkielmassa on tarkasteltu jauhemaisten materiaalien kuten sokerien, tärkkelysten, mikrokiteisen selluloosan ja eri liukuaineiden seoksien hankausvarautumisen suuruutta liu'utettaessa niitä eri putkimateriaaleja pitkin. Putken kulma oli 55 astetta vaakatasoon nähden ja käytössä oli kuusi eri putkimateriaalia. Lisäksi tutkittiin eräiden mikrokiteisten selluloosalaatujen suhteellisten kosteuksien vaikutuksia varautumiseen. Mittauksia tehtiin 15 liu'utuksen sarjoina, jolloin joka liu'utuksen jälkeen mitattiin alunperin neutraalin jauheen saama varaus ja putken läpäisseen jauheen massa. Tuloksista piirrettiin graafeja, joihin sovitettiin ohjelmallisesti sopiva matemaattinen funktio silloin, kun se oli mahdollista. Putkimateriaalin pinnasta otettiin myös mikroskoopin avulla valokuvia, joista tarkkailtiin putken pintaan tarttuneen jauheen määrää.

Keskeisimpinä tuloksina voidaan todeta, että

1. liu'utuskokeilla voidaan asettaa materiaalipari keskinäiseen triboelektriseen järjestykseen ensikontaktissa siirtyneen varauksen perusteella.
2. saatiin tietoa materiaaleihin liu'utuksessa siirtyvän varauksen suuruudesta vastaisuudessa suoritettavia liu'utuksia varten.
3. Avicelin ja ruostumattoman teräksen kontakteissa siirtyvää varausta voidaan merkittävästi pienentää suhteellista kosteutta lisäämällä.
4. sopivalla apuaineen valinnalla voidaan löytää seossuhde, jolla jauheseos on liu'utuksen jälkeen sähköisesti lähes neutraali.
5. mikäli homogeenisella sähkökentällä halutaan erotella erimerkkisesti varautuneet jauheet toisistaan, tarvitaan kymmenien kilovolttien jännitteitä.

Tutkimuksen aikana ilmeni lisätutkimusmahdollisuuksia varsinkin varautumisen mekanismitutkimukseen. Kokonaisvarauksen muodostumisen mekanismin tunteminen veisi jatkossa tutkimusta merkittävästi eteenpäin.

Asiasanat: sähköstatiikka, varautuminen, jauheet, jauheseokset

Puristeen akustinen emissio ja sen stimulointi

Mellin, Velipekka

Pro gradu -tutkielma, 48 s.

TURUN YLIOPISTO, Fysiikan laitos, kesäkuu 2000

Tutkielmassa on perehdytty akustiseen emissioon tutkimusmenetelmänä sekä sovellettu menetelmää jauhetablettien tutkimukseen. Alussa esitellään akustisen emission tutkimuksen historiaa, sovelluksia ja ominaisuuksia. Teoreettisessa osassa tarkastellaan ääniaaltojen teoriaa sekä akustisen emission lähteitä. Lisäksi perehdytään jauhemateriaalien tabletointiin ja siinä tablettiin sitoutuvaan elastiseen energiaan.

Kokeellisessa osuudessa on tutkittu jauhetablettien puristuksen jälkeistä relaksaatioemissiota, puristuksen aikaista akustista emissiota sekä stimuloinnin ja puristuksen parametrien vaikutusta relaksaatioemissioon. Tutkimukset on tehty tarkoitusta varten valmistetuilla mittauskammioilla kuuloalueella tasaisen taajuusvasteen omaavine mikrofoneineen. Tabletteja on stimuloitu halogeenilampuilla tai lämmitettävällä mittauskammioilla. Mittauksia on tehty lähinnä tärkkelyksillä, jotka ovat lääketeollisuudessa laajalti käytettyjä apuaineaineita, sekä asetyylisalisyylihappotableteilla.

Tutkimuksissa on havaittu stimuloinnin vahvistavan tablettien relaksaatioemissiota ja hidastavan sen vaimenemista. Lisäksi on todettu akustisen aktiivisuuden riippuvan stimulointilämpötilasta eksponentiaalisesti. Myös tablettien puristusnopeuden on havaittu vaikuttavan niiden akustiseen aktiivisuuteen. Sen sijaan puristuspaheen ei näissä tutkimuksissa yksiselitteisesti havaittu vaikuttavan akustiseen relaksaatioemissioon. Myös tabletin puristuksen aikana nauhoitetun äänen spektrin havaittiin sisältävän tietoa itse puristumistapahtumasta.

Tablettien puristuksen jälkeinen koveneminen saattaa aiheuttaa ongelmia lääketeollisuudessa. Tabletista vapautuvan elastisen energian akustinen monitorointi saattaa olla käyttökelpoinen menetelmä tabletoinnin karakterisoinnissa. Tutkielmassa havaittiin tabletoinnin parametrien ja materiaalien vaikuttavan havaittuun akustiseen emissioon. Jatkotutkimusten kannalta olisi tärkeää selvittää hallitun puristustapahtuman parametrien ja tabletin ominaisuuksien yhteys akustiseen relaksaatioemissioon.

Asiasanat: puriste, akustinen emissio, tabletointi

PITKÄVAIKUTTEISTEN VALMISTEIDEN PÄÄLLYSTEKALVON LÄPÄISEVYYTEEN VAIKUTTAVAT TEKIJÄT JA LÄPÄISEVYYDEN TUTKIMINEN

Sanna Kyllönen, Kuopion yliopisto, farmaseuttinen tiedekunta,
Farmasian teknologian ja biofarmasian laitos, proviisorin koulutusohjelma,
Opinnäytetutkielma (syksy 2000), Opinnäytetutkielman ja erikoistyön ohjaajat: FaT
Riitta Sutinen ja prov Maarit Tarvainen

Avainsanat: päällystekalvo, polymeeri, etyyliselluloosa, polymetakrylaatti, diffuusio

TIIVISTELMÄ

Tutkielman kirjallisessa osassa tarkastellaan kalvopäällystettyjä, pitkävaikutteisia valmisteita, ja selvitetään tekijöitä, jotka vaikuttavat lääkeaineen vapautumisnopeuteen ydinvalmisteesta. Ydinvalmisteen koostumuksen ja lääkeaineen ominaisuuksien ohella lääkeaineen vapautumiseen valmisteesta vaikuttaa oleellisesti päällyste ja sen ominaisuudet. Päällystepolymeerin määrää lisäämällä kalvon paksuus kasvaa, jolloin lääkeaineen vapautuminen hidastuu. Myös polymeerin molekyyli-painon kasvattamisella on lääkeaineen vapautumista hidastava vaikutus, koska tällöin päällysteestä tulee yhtenäisempi ja siihen muodostuu vähemmän halkeamia.

Lääkeaineen vapautumisnopeutta kalvopäällystetyistä valmisteista voidaan muokata myös erilaisten apuaineiden avulla. Huokosten muodostajina kalvoissa käytetään usein selluloosajohdoksia (esim. hydroksipropyylimetyyliselluloosa (HPMC), metyyli-selluloosa ja hydroksipropyyliselluloosa), jotka nopeuttavat lääkeaineen vapautumista ydinvalmisteesta. Päällysteeseen lisättävä polymeeripehmitin lisää jäykkien polymeeriketjujen liikkuvuutta, mikä parantaa kalvon elastisuutta. Kalvon pehmitinmäärän kasvaessa tiettyyn optimipitoisuuteensa saakka lääkeaineen vapautuminen valmisteesta hidastuu, koska suuremmilla pehmitinmäärillä kalvosta tulee yhtenäisempi. Myös muut päällysteeseen lisättävät apuaineet, kuten kaoliini, talkki ja pinta-aktiiviset aineet (esim. natriumlauryylisulfaatti), voivat nopeuttaa lääkeaineen kulkeutumista kalvon läpi.

Tutkielman liitteenä on kokeellinen osa, jossa tutkittiin erilaisten polymeeripehmittimien tehokkuutta tärkkelysasettiin (substituutioaste, DS 2,8) plastisoinnissa DSC:n eli differentiaalisen pyyhkäisykalorimetrin avulla. Menetelmän mittarina toimii polymeerin lasisiirtymälämpötila (T_g). Polymeerin kanssa yhteensopiva, pienimolekyyli-painoinen pehmitin pystyy alentamaan T_g:tä asettumalla polymeeriketjujen väliin. Tehokkaimmiksi pehmittimiksi osoittautuivat triasetiini ja trietyylisitraatti. Lisäksi kokeellisessa osassa kartoitettiin tärkkelysasettikalvojen lääkeaineläpäisevyyttä diffuusiokokeiden avulla. Mallilääkeaineina käytettyjen mannitolin ja propranololihydrokloridin kulkeutuminen tärkkelysasettikalvojen läpi hidastui DS:n kasvaessa. Hydrofobinen tärkkelysasetti DS 2,8 –kalvo muodosti täydellisen läpäisyesteen mallilääkeaineille, kun taas natiivitärkkelyskalvo liukeni alle puolessa tunnissa suolinesteeseen. Geelityvien apuaineiden (hydroksi-propyyli-tärkkelys ja HPMC) avulla pystyttiin muodostamaan huokosia myös tärkkelysasetti DS 2,8 –kalvoon, mikä nopeutti kummankin malliaineen läpäisyä.

IONTOFOREESIN JA IONINVAIHTOKUIDUN KÄYTTÖ TRANSDERMAALISESSA LÄÄKKEENANNOSSA

Tarja Jaskari ja Jouni Hirvonen,
Farmasian teknologian osasto, Helsingin Yliopisto, PL 56, 00014 Helsingin Yliopisto

JOHDANTO

Perinteisesti lääkeaineita annostellaan suun kautta tablettien tai liuosten muodossa sekä injektioina suoraan verenkiertoon tai paikallisesti voiteena iholle. Yleensä tarvitaan useampia annoksia vuorokaudessa halutun kliinisen vasteen aikaansaamiseksi, jonka seurauksena veren lääkeainepitoisuus voi vaihdella huomattavasti hoidon aikana. Tasaisesti tai muuten kontrolloidusti lääkeainetta vapauttavia lääkevalmisteita kehitellään jatkuvasti sekä suun kautta että ihon kautta tapahtuvaan lääkintään.

Transdermaaliannostelun avulla pystytään saavuttamaan harvalla annostelulla ja vähäisillä sivuvaikutuksilla tasainen ja pitkäaikainen lääkeaineen vapautuminen elimistöön (Guy ja Hadgraft, 1985). Muita transdermaalivalmisteen etuja ovat maksassa ja suolistossa tapahtuvan alkureitin metabolian välttäminen (Oldenburg ym., 1995), terapeuttisen tehon lisääntyminen, annostelukertojen väheneminen (Marvola, 1992) ja elimistön muuttuvien tekijöiden (mahalaukun happamuus, ruuan määrä, suoliston toiminta jne.) vaikutus lääkeaineiden imeytymiseen vältetään (Shaw ja Chandrasekan, 1978). Transdermaalilääkitys voidaan yleensä tarvittaessa lopettaa nopeasti, kuitenkin erittäin lipofiiliset lääkeaineet saattavat varastoitua pitkäksikin aikaa ihoon. Ihon uloin kerros, lipofiilinen stratum corneum, on tiukasti järjestäytynyt membraani, joka estää useimpien lääkeaineiden permeaation ihon läpi, siksi passiiviseen transdermaalilääkintään sopivien lääkeainemolekyylien määrä on suhteellisen pieni (Marvola, 1992). Lääkeaineiden transdermaalista permeaatiota onkin pyritty nopeuttamaan erilaisilla kemiallisilla aineilla, sähkövirtaan tai jännitteeseen perustuvalla iontoforeesilla ja elektroporaatiolla sekä ultraääneen perustuvalla sonoforeesilla (Berner ja Dinh, 1998).

Transdermaalisessa iontoforeesissa ionien kulkeutuminen ihon läpi on nopeutettu ulkoisen sähkökentän avulla (Keister ja Kasting, 1986). Pääasiallinen mekanismi iontoforeesissa on suora sähkökemiallisen potentiaaligradientin aiheuttama elektropulsio, mutta sekä elektro-osmoosilla että sähkökentästä aiheutuvalla ihon permeabiliteetin kasvulla on merkitystä iontoforeettisen permeaation mekanismeina (Sims ym., 1991).

Ioninvaihtokuidun avulla pyritään kontrolloimaan lääkeaineen vapautumista transdermaalivalmisteesta erilaisissa ulkoisissa olosuhteissa. Lääkeaineet sidotaan ioninvaihtokuituun ja kuitu toimii lääkeainevarastona transdermaalivalmisteessa. Lääkeaineen vapautumiseen ioninvaihtokuidusta vaikuttaa sekä kuidun ja lääkeaineen ominaisuudet että vapautumisympäristön olosuhteet.

IONTOFOREESI

Transdermaalinen iontoforeesi perustuu Coulombiseen vetovoimaan, jonka perusteella kationit kulkeutuvat negatiiviselle elektrodille ja anionit positiiviselle elektrodille. Positiivisesti varautunut lääkeaine annostellaan siten anodilta. Elimistön ekstrasellulaarinsteessä ja veressä olevat elektrolyytit johtavat hyvin sähköä ja siten tehostavat ionien kulkeutumista. Ihon uloin kerros, stratum corneum, johtaa heikosti sähköä, joten annosteltu sähkövirta saa aikaan potentiaaligradientin, joka toimii ioneja siirtävänä voimana ihon läpi (Burnette, 1989). Ihmisen iho on negatiivisesti varautunut membraani fysiologisessa pH:ssa. Negatiivinen iho toimii ioninvaihtokalvon tapaan, jolloin yhdenarvoiset positiivisesti varautuneet molekyylit läpäisevät ihon helpommin kuin vastaavat negatiivisesti varautuneet molekyylit (Burnette ja Marrero, 1986). Transdermaalisessa iontoforeesissa käytetyksi sähkövirraksi riittää pieni, alle 0,5 mA/cm² virta, jonka ei ole todettu aiheuttavan pysyviä vaurioita ihossa (Burnette, 1989).

Iontoforeesia voidaan kontrolloida käytetyn jännitteen tai virran suuruuden avulla. Permeaation kontrolloimiseksi voidaan käyttää jatkuvaa tasavirtaa, pulssittaista tasavirtaa tai vaihtovirtaa. Pulsittaisessa tasavirrassa sähkövirta on vuorotellen päällä ja pois päältä, vaihtovirrassa sähkövirran kulkusuunta vaihtelee jaksottaisesti. Lisäksi iontoforeesin säätelyssä voidaan käyttää erilaisia virran aaltomuotoja (sini-, neliö-, kolmioaalto); myös sähkövirran taajuutta voidaan muuttaa (Liu ym., 1988). Sähkövirran lisäksi lääkeaineiden iontoforeettiseen permeaatioon vaikuttavat monet tekijät. Lääkeaineliuoksen pH vaikuttaa siihen miten suuri osa lääkeaineesta on ionittuneessa muodossa ja siten alttiina elektrorepulsion vaikutukselle (Pikal ja Shah, 1990). Puskuriliuoksessa olevat ionit kuljettavat osan sähkövirrasta ja siksi puskuriliuoksen alhainen ionivahvuus parantaa lääkeaineen permeaatiota. Riittävä elektrolyyttikonsentraatio kuitenkin vaaditaan elektrokemian ylläpitämiseen elektrodeilla. Esimerkiksi liian alhainen kloridi-ionien määrä saattaa aiheuttaa veden elektrolyysin ja samanaikaisesti suuren muutoksen pH:ssa ja koko systeemissä (Santi ja Guy, 1996). Useimpien lääkeaineiden permeaatio kasvaa kun läpäisevän molekyylin konsentraatio kasvaa. Lääkeaineen läpäisevyyskerroin ihon läpi laskee selvästi molekyylin koon kasvaessa (Banga ja Chien, 1993). Iontoforeesin merkitys lääkeaineen permeaation lisäämisessä kasvaa, kun läpäisevän molekyylin koko kasvaa.

Nernst-Planckin yhtälö (yhtälö 1) kuvaa yksinkertaistettuna elektrorepulsiota ja passiivista virtausta. Ionien virtaus membraanin läpi määritellään passiiviseksi virtaukseksi, joka johtuu konsentraatiogradientista (dc/dx) ja sähköisestä potentiaaligradientista ($d\Phi/dx$), membraanissa.

$$J_1 = -D_1 \frac{dc_1}{dx} - \frac{D_1 c_1 z_1 F}{RT} \frac{d\Phi}{dx} \quad 1 = 1 \dots m \quad (\text{yhtälö 1})$$

missä J_1 on ionin 1 virtaus membraanissa tai nesteessä, c_1 ionin konsentraatio, z_1 ionin varaus, F Faradayn vakio, R kaasuvakio, T absoluuttinen lämpötila ja Φ sähköinen potentiaali. Yhtälö 1 kuvaa yhdensuuntaista kuljetusta laimeassa tai ideaalisessa liuoksessa. Yhtälö on Fick'n I laki, johon on lisätty vaikuttava voima, joka on suhteessa sähkökenttään ($E = d\Phi / dx$) (Kasting, 1992). Yhtälö ei ota huomioon elektro-osmoosia. Sähkövirran aiheuttamaa lääkeaineen permeaation lisäämistä voidaan

kuvata enhancement factor (EF) arvolla. Arvo saadaan jakamalla lääkeaineen virtaus iontoforeettisesti lääkeaineen passiivisella virtauksella. Mitä suurempi EF arvo on, sitä suurempi merkitys iontoforeesilla on lääkeaineen permeaatioon.

IONTOFOREESIN MEKANISMIT

Transdermaalinen iontoforeesi perustuu kolmeen päämekanismiin: elektropulsioon, elektro-osmoosiin ja passiivisen kulkeutumisen kasvuun. Elektropulsio johtuu repulsiosta ionien ja samanmerkkisten elektrodien välillä, ja se on päämekanismi varauksellisten lääkemolekyylien kulkeutumisessa ihon läpi (Volpato ym., 1995). Elektropulsio ($d\Phi/dx$) nopeuttaa ainoastaan varauksellisten aineiden permeaatiota. Elektro-osmoosissa sähkövirta/jännite saa aikaan nestevirtauksen varautuneen membraanin yli vastaionien suunnassa. Ihmisten iho on negatiivisesti varautunut membraani, kun pinnan pH on yli 4,0, joten vastaionit ovat positiivisesti varautuneita ja vastaionien virtaus tapahtuu anodilta katodille. Koska varauksettomat molekyylit ovat osana virtaavaa nestettä, elektro-osmoosi nopeuttaa sekä varauksellisten että varauksettomien molekyylien permeaatiota (Pikal, 1990, Kasting, 1992). Elektro-osmoosin merkitys transdermaalisessa iontoforeesissa kasvaa, kun läpäisevän molekyylin koko kasvaa (Pikal, 1992). Lääkeaineen passiivisen permeaation nopeutuminen perustuu ihon rakenteellisiin muutoksiin iontoforeesin aikana. Rakennemuutokset ovat kuitenkin yleensä nopeasti palautuvia, joten lääkeaineen passiivisella kulkeutumisella iontoforeesin aikana tai sen jälkeen on vain vähäinen merkitys.

IONINVAIHTO

Ioninvaihtajat koostuvat usein hydrofobisesta hiilivetyketjusta, johon on sitoutunut erilaisia ioninvaihtoryhmiä. Ioninvaihtoryhmät voivat olla joko anioninvaihtajia tai kationinvaihtajia. Esimerkkinä kationinvaihtaja ryhmistä ovat $-\text{SO}_3^-$, $-\text{COO}^-$, $-\text{PO}_3^{2-}$, $-\text{AsO}_3^{2-}$ ja anioninvaihtajista $-\text{NH}_3^+$, $-\text{NH}_2^+$, $-\text{NH}^+$ ja $-\text{S}^+$. Ioninvaihtoryhmiin voidaan vaihtaa varauksellisia lääkeaineita, jotka sitten vapautuvat kuidusta ioninvaihtoreaktiolla (Helfferich, 1995).

Ioninvaihto on stoikiometrinen prosessi, kun ioninvaihtokuidusta irtoaa ioneja, vastaava määrä samanmerkkisiä ioneja vapautumisliuoksesta siirtyy ioninvaihtajaan. Stoikiometria on seurausta elektroneutraalisuuden vaatimuksesta. Ioninvaihto on ensisijassa diffuusioprosessi, mutta siihen vaikuttaa myös kemiallisen reaktion kinetiikka. Yleensä ioninvaihtajat ovat melko selektiivisiä, ne vaihtavat toisia ioneja helpommin kuin toisia (Helfferich, 1995).

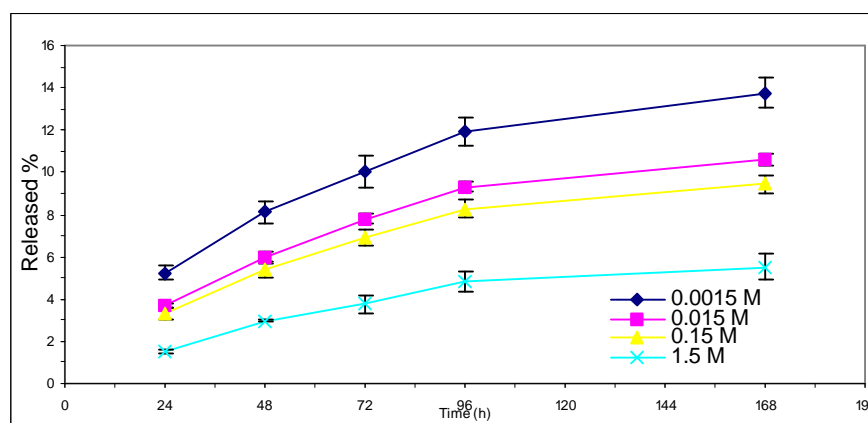
IONINVAIHTO JA LÄÄKEAINEEN ANNOSTELU IHON KAUTTA

Biologiset tekijät, kuten ihmisten väliset ja ihmisen sisäiset vaihtelut, paikallinen veren virtaus, ihon pH:n vaihtelut jne. ovat yleensä vaikeasti kontrolloitavissa erilaisilla lääkevalmisteilla. Ioninvaihtoon perustuvan lääkevalmisteen avulla pyritään edellämainittuja tekijöitä kontrolloimaan paremmin. Ioninvaihtoresiinejä on jo testattu moniin erilaisiin lääkeaineiden antomuotoihin esim. pitkävaikutteisissa tableteissa, ihon kautta tapahtuvassa lääkinnässä, silmälääkinnässä jne. Ioninvaihtoresiineillä on saatu lupaavia tuloksia lääkeaineiden kontrolloidusta vapautumisesta, pahan maun

peittämisestä, lääkeaineen stabiilisuuden parantamisesta varastoinnin aikana ja lääkeaineen kuljetuksesta (Conaghey ym., 1998a).

Lääkeaineiden vapautumista ioninvaihtokuiduista voidaan ennustaa lääkeaineen ja kuidun ominaisuuksien perusteella. Esimerkiksi kuidun ioninvaihtoryhmät, vapautuvan lääkeaineen lipofiilisyytys ja molekyylikoko sekä vapautumisliuoksen ionivahvuus, pH ja suolavalinta vaikuttavat lääkeaineen vapautumiseen. Lääkeaineen vapautumisesta voidaan määrittää matemaattiset mallit, joiden avulla voidaan suhteellisen tarkasti ennustaa molekyylin vapautumiskinetiikkaa (Jaskari ym., 2000).

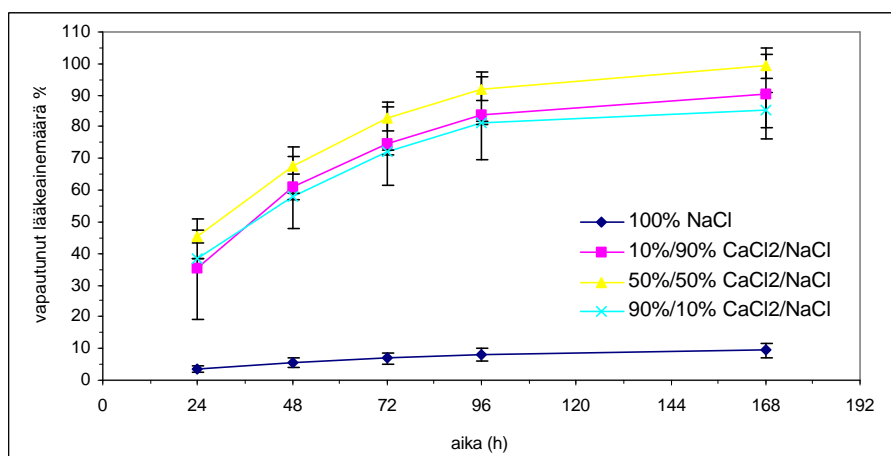
Ionivahvuuden kasvaessa lääkeaineen vapautuminen ioninvaihtoresiinistä kasvaa (Conaghey ym., 1998a). Kun vapautumisliuoksen elektrolyyttikonsentraatio kasvaa, Donnanin tasapaino laskee ja tästä syystä elektrostaattinen affiniteetti lääkeaineen ja kuidun välillä laskee, joka aiheuttaa lääkeaineen lisääntyneen vapautumisen kuidusta. Äskettäisessä tutkimuksessa ionivahvuuden vaikutuksesta lääkeaineen vapautumiseen ioninvaihtokuidusta saatiin päinvastaisia tuloksia. Niissä ionivahvuuden kasvaessa lääkeaineen vapautuminen kuidusta laski (kuva 1). Näissä tutkimuksissa vapautumisliuoksen tilavuus vaihteli ionivahvuudesta riippuen niin, että lääkeaineen ainemäärä kuidussa oli sama kuin suolan ainemäärä vapautumisliuoksessa. Tällöin mukaan tulee elektrostaattisen vaikutuksen lisäksi myös tilavuuden vaikutus lääkeaineen vapautumiseen. Suurella elektrolyyttikonsentraatiolla vapautumisliuoksen tilavuus on pieni ja vain vähäinen lääkeainemäärä tarvitaan, että päästään tasapainotilaan.



Kuva 1. Propranololin vapautuminen (%) –COOH ryhmiä sisältävästä (Smopex[®]-102) ioninvaihtokuidusta NaCl-liuoksessa ajan funktiona.

Kun vapautumisliuokseen lisätään hieman kahdenarvoista kalsiumia, lääkeaineen vapautuminen kuidusta moninkertaistuu. Karpoksyylihapporyhmiä sisältävistä kuiduista vapautui lähes kaikki lääkeaine kalsiumin läsnäollessa ja sulfonihapporyhmiä sisältävistäkin kuiduista kolmin-nelinkertainen määrä. Kalsiumilla on suurempi affiniteetti karboksyyliiryhmiin kuin sulfoniryhmiin (Charman ym., 1991) ja kalsium vaihtuu molempiin ioninvaihtoryhmiin helpommin kuin natrium (Helfferich, 1995). Kalsiumin vaikutus takriinin vapautumiseen Smopex[®]-102 kuidusta 0,015 M vapautumisliuoksessa on esitetty kuvassa 2. Kalsium kuitenkin ärsyttää ihoa enemmän kuin natrium. Jos transdermaalivalmisteesta

käytetään kalsiumia lääkeaineen vapautumista ioninvaihtoryhmistä nopeuttamaan, tulee kalsiumin pääsy iholle estää.



Kuva 2. Takriinin vapautuminen (%) Smopex[®]-102 (-COOH) ioninvaihtokuidusta liuoksissa, jotka sisälsivät NaCl:a ja CaCl₂:a eri suhteissa. Jokaisen liuoksen kokonaispitoisuus oli 0,015 M.

Ioninvaihtosysteemin lääkeainepitoisuudella voidaan kontrolloida lääkeainemäärää, jonka on mahdollista penetroitua ihon pinnalta ihon läpi. Ioninvaihtokuidun lääkeainepitoisuuden kasvaessa määrällisesti enemmän lääkeainetta vapautuu kuidusta vapautumisliuokseen, mutta vapautuvan lääkeaineen prosenttiosuus on vakio (% kuidun sisältämästä lääkeainemäärästä) (Jaskari ym., 2000). Conaghey ja työtoverit (1998b) havaitsivat saman tuloksen ioninvaihtoresiineillä, vakio prosenttiosuus resiniin sisältämästä lääkeainemäärästä vapautui, vaikka lääkeaineen määrä resiniinissä kasvoi.

Lääkeaineen passiivisella transdermaaliannostelulla ioninvaihtokuidusta (ja ioninvaihtoresiineistä) ei yleensä päästä riittävän suuriin pitoisuuksiin elimistössä. Siitä johtuen lääkeaineiden annostelussa ioninvaihtokuidusta käytetään hyväksi myös iontoforeesia (Conaghey ym., 1998, Jaskari ym., 2000). Lääkeaine vapautuu kuidusta ioninvaihtoon perustuvan kinetiikan mukaan ja sähkövirta auttaa lääkeainemolekyylä läpäisemään ihon ioninvaihtoreaktion jälkeen. Mitä suurempaa virtaa käytetään sitä enemmän lääkeainetta menee ihon läpi elimistöön. Kasvavalla virran voimakkuudella on lineaarinen suhde läpäisseen molekyylin määrään (Jaskari ym., 2000).

YHTEENVETO

Yhdistämällä iontoforeesi ja ioninvaihtokuitu on saatu lupaavia tuloksia mallilääkeaineiden transdermaaliannostelussa. Toisaalta biologisten lääkeainemolekyylien (peptidit, oligonukleotidit) koko on suuri ja stabiilisuus huono. Ioninvaihtokuituun sitomalla pyritään estämään näiden molekyylien hajoaminen varastoinnin aikana ja iontoforeesilla nopeuttaa näiden erittäin huonosti ihon läpi penetroituvien molekyylien permeaatiota. Optimoimalla vapautumisympäristön olosuhteet sekä ioninvaihtokuidun ja lääkeaineen ominaisuudet, voidaan aikaansaada vakio, kontrolloitu lääkeaineen vapautuminen ioninvaihtokuidusta.

KIRJALLISUUS

Banga A ja Chien Y: Hydrogel-based iontophoretic delivery devices for transdermal delivery of peptide/protein drugs. *Pharm Res* 10:697-702, 1993

Berner B ja Dinh S: Kirjassa Electronically controlled drug delivery. CRC Press, USA, ss. 1-174, 1998

Burnette R ja Marrero D: Comparison between the iontophoretic and passive transport of thyrotropin releasing hormone across nude mouse skin. *J Pharm Sci* 75:738-743, 1986

Burnette R: Iontophoresis. Kirjassa Transdermal drug delivery. ss. 247-292, Marcel Dekker, Inc., New York ja Basel, 1989

Charman W N, Christy D P, Geunin E P and Monkmouse D C: Interaction between calcium, a model divalent cation, and a range of poly(acrylic acid) resins as a function of solution pH. *Drug Dev Ind Pharm* 17:271-280, 1991

Conaghey O M, Corish J ja Corrigan O I: The release of nicotine from a hydrogel containing ion exchange resins. *Int J Pharm* 170:215-224, 1998a

Conaghey O M, Corish J ja Corrigan O I: Iontophoretically assisted in vitro membrane transport of nicotine from a hydrogel containing ion exchange resins. *Int J Pharm* 170:225-237, 1998b

Guy R ja Hadgraft J: Advantages in drug delivery. *Transdermal drug delivery: the ground rules are emerging. Pharm Int* 112-116, 1985

Helferich F: Ion Exchange. McGraw-Hill, New York, 1995

Jaskari T, Vuorio M, Kontturi K, Urtti A, Manzanares J A ja Hirvonen J: Controlled transdermal iontophoresis by ion-exchange fiber. *J Control Rel* 67,179-190, 2000

Kasting G: Theoretical models for iontophoretic delivery. *Drug Del Rev* 9:177-199, 1992

Keister J C ja Kasting G B: Ionic mass transport through a homogenous membrane in the presence of a uniform electric field. *J membr Sci* 29:155-167, 1989

Liu J, Siddiqui O, Chien Y, Shi W ja Li J: Blood glucose control in diabetic rats by transdermal iontophoretic delivery of insulin. *Int J Pharm* 44:197-204, 1988

Marvola M: Iholle tapahtuvan lääkityksen biofarmasiaa. Kirjassa Biofarmasian perusteet, Helsingin yliopisto, Helsinki s. 200-214, 1992

Oldenburg K, Vo K, Smith G ja Selick H: Iontophoretic delivery of oligonucleotides across full thickness hairless mouse skin. *J Pharm Sci* 84:915-921, 1995

Pikal M: The role of electroosmotic flow in transdermal iontophoresis. *Drug Del Rev* 9:201-237, 1992

Pikal M: Transport mechanisms in iontophoresis I A Theoretical model for the effect of electroosmotic flow on flux enhancement in transdermal iontophoresis. *Pharm Res* 7:118-126, 1990

Pikal M ja Shah S: Transport mechanisms in iontophoresis. II Electroosmotic flow and transference number measurements for hairless mouse skin. *Pharm Res* 3:213-221, 1990

Santi P ja Guy R: Reverse iontophoresis-parameters determining electro-osmotic flow I pH and ionic strength. *J Control Rel* 38:159-165, 1996

Sims S M, Higuchi W I ja Srinivasan V: Skin alteration and convective solvent flow effects during iontophoresis: I Neutral solute transport across human skin. *Int J Pharm* 69:109-121, 1991

Shaw J ja Chandrasekaran: Controlled topical delivery of drugs for systemic action. *Drug Metab Rev* 223-233, 1978

Volpato N, Santi P ja Colombo P: Iontophoresis enhances the transport of acyclovir through nude mouse skin by electrorepulsion and electroosmosis. *Pharm Res* 3:318, 1986

LASERTÄPLÄKUVION KÄYTTÖ TABLETIN PINTADEFORMAATION TUTKIMISESSA

Ville Hyvärinen, Mittalaitelaboratorio, Teknologiapuisto, PL 127, 87400 Kajaani
Raimo Silvennoinen, Joensuun yliopisto, Fysiikan laitos, PL 111, 80101 Joensuu
Pasi Raatikainen, Kuopion yliopisto, Farmasian laitos, PL 1627, 70211 Kuopio
Kai-Erik Peiponen, Joensuun yliopisto, Fysiikan laitos, PL 111, 80101 Joensuu

Johdanto

Lääketabletit valmistetaan erilaisista materiaaleista koostuvasta jauheseoksesta koneellisesti puristamalla. Puristusprosessissa jauheseos kokee mekaanisen kuormituksen ja tilavuuden muutoksen, joita seos pyrkii vastustamaan elastisuudellaan. Tabletin elastinen eläminen jatkuu myös varsinaisen puristamisen jälkeen. Tieto tabletin pinnalla tapahtuvista muutoksista puristuksen jälkeen on hyödyllinen, esimerkiksi tulevaa kalvopäälylystystä ajatellen. Pinnalla tapahtuvia muutoksia voidaan tutkia laserilla synnytetyn täpläkuvion avulla (Silvennoinen et al. 2000). Mittaustapa on kosketukseton ja sillä voidaan saada tietoa tabletin pinnan relaxoitumisesta reaaliajassa.

Mittaukset ja tulokset

Ibuprofeenitabletit valmistettiin käyttämällä hydraulista puristussimulaattoria (PuuMan Ltd.). Puristuskuormat ja -ajat vaihtelivat taulukon 1. mukaisesti, jossa näytteet on jaoteltu kolmeen ryhmään (SG1, SG2, SG3) puristusaikojen perusteella. Näytteitä säilytettiin 33% kosteudessa ja optiset mittaukset suoritettiin samoissa olosuhteissa.

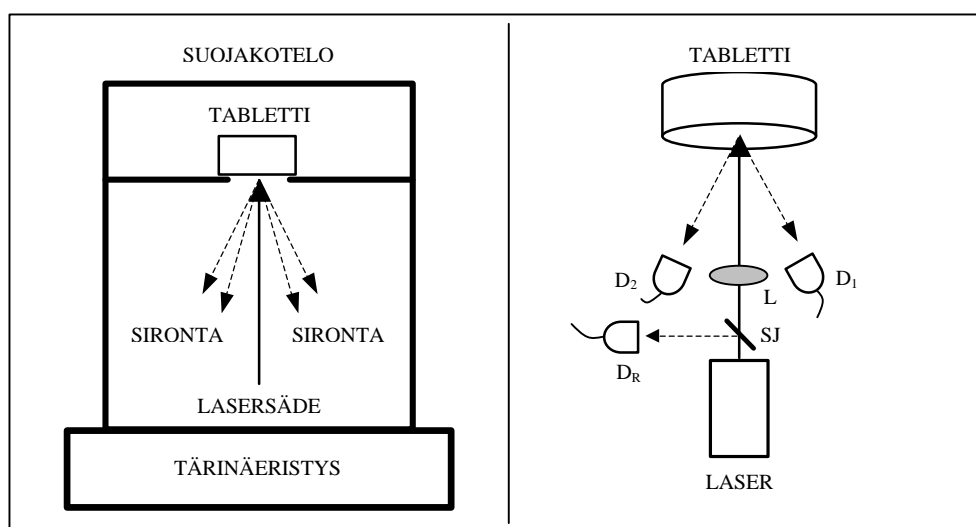
Taulukko 1. Tutkimuksessa käytettyjen tablettien puristuskuormat ja -ajat.

SG1	Voima [kN]	Aika [ms]
1	0.85	6
2	0.40	9
3	2.19	9
4	3.53	11
5	6.65	12
6	10.79	13

SG2	Voima [kN]	Aika [ms]
7	1.90	16
8	3.38	17
9	5.35	20
10	11.30	23
11	14.69	25
12	18.32	28

SG3	Voima [kN]	Aika [ms]
13	1.72	65
14	4.22	67
15	7.03	70
16	10.80	72
17	14.88	77
18	25.18	86

Tutkimuksessa käytetyn mittalaitteen periaate selviää kuvasta 1. Aparaatin yksityiskohdat on esitetty aikaisemmassa tutkimuksessa (Silvennoinen et al. 2000). Kaksi detektoria, D1 ja D2, on sijoitettu 100mm päähän tutkittavan tabletin pinnasta. Detektorit havainnoivat lasertäpläkuvion mukaisia intensiteettivaihteluita. Lasertäpläkuvio synnytetään fokusoimalla koherentin valolähteen eli laserin säde tabletin pinnalle. Pinnankarheudesta johtuen valo siroaa eli heijastuu diffuusisti kaikkiin suuntiin. Seurauksena on kontrastiltaan (tummiä ja kirkkaita täpliä) vaihteleva täpläkuvio, joka syntyy valon interferenssi-ilmiöiden seurauksena kaukokentän tarkastelutasoon (Asakura, 1978), mihin detektorit tässä tapauksessa on sijoitettu. Koska tarkasteltavan tabletin pinnalla tapahtuu muodonmuutoksia, myös täpläkuvion muoto muuttuu vastaavasti.



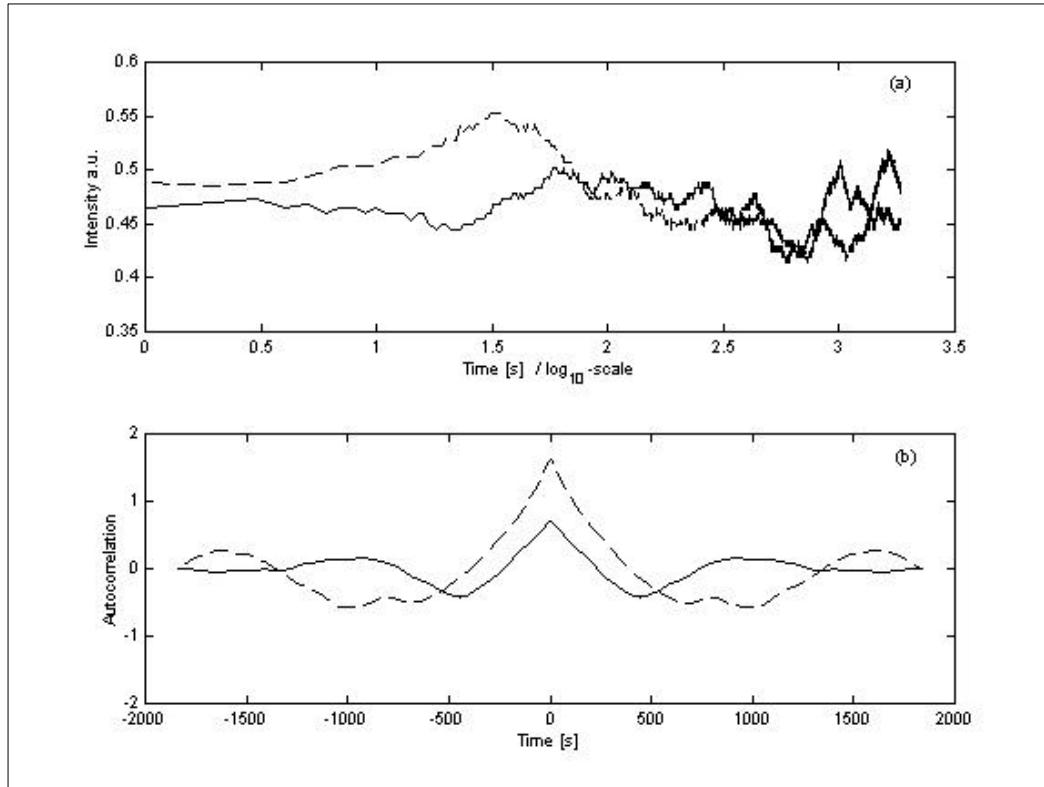
Kuva 1. Optisen mittalaitteen toimintaperiaate. D_1 , D_2 =mittausdetektorit, D_R =referenssidetektor laserin tehon seurantaan, L =linssi ja SJ =säteenjakaja.

Sensorin stabiilisuutta tutkittiin ensin tunnetulla vertailukappaleella (metallipinta, $R_a=5\mu\text{m}$), jonka tiedettiin muodostavan hyvin kehittynyt täpläkuvio tarkastelutasoon. Mittaus suoritettiin samoissa olosuhteissa, kuin tulevat ibuprofeenitablettimittaukset. Vertailumittaus osoitti sensorin pysyvän stabiilina ajan suhteen.

Varsinaisissa ibuprofeenitabletteja koskevissa mittauksissa mittasignaalit osoittavat, että tablettien pinnalla tapahtuu muutoksia pian puristusprosessin jälkeen, ks. kuva 2(a). Tulosten analysointia varten otettiin käyttöön autokorrelaatiofunktio A , joka voidaan esittää muodossa:

$$A(\mathbf{t}) = \int_{-\infty}^{\infty} I(t)I(t+\mathbf{t}) dt, \quad (1)$$

missä I on detektorin mittaama intensiteetti, t on aika ja $t + \mathbf{t}$ on mittauksen aikaväli. Kuvassa 2(b) esitetään autokorrelaatiofunktio, jotka on saatu käyttämällä kuvan 2(a) dataa ja soveltamalla yhtälöä (1).



Kuva 2. (a) Tyypillisiä puristuksenjälkeisiä mittaussignaaleita kahdelta detektorilta ja (b) niitä vastaavat autokorrelaatiokäyrät.

Deformaatioiden luokittelua varten otettiin käyttöön korrelaatioaika t_c , joka määritellään tässä tapauksessa suhteesta $A(t_c) = A(0)/e$, missä $e \approx 2.71828$ eli Neperin luku. Korrelaatioaika t_c on siis se aika, jonka aikana A :n maksimiarvo putoaa $1/e$ osaan alkuperäisestä arvostaan ja se muodostaa arvion ajallisesta jaksosta, jossa deformaatiota tapahtuu. Korrelaatioajat laskettiin kummankin detektorin antamille mittaussignaaleille ja sen jälkeen niistä otettiin keskiarvo. Koska puristuskorvat olivat erisuuruiset jokaiselle näytteelle, myös jokaisen näyteryhmän kuuden tabletin korrelaatioajoista otettiin keskiarvo. Näin saadut t_c :n arvot standardideviaatioineen on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2. Tablettien pintadeformaatioiden korrelaatioaikojen keskiarvot ja niitä vastaavat standardideviaatiot.

Näyteryhmä	t_c [s]	Std
SG1	216.1	7.6
SG2	190.0	15.9
SG3	207.2	30.0

Yhteenveto

Työssä tutkittiin ibuprofeenitablettien puristuksenjälkeistä pintadeformaatiota lasertäpläkuvioon perustuvan optisen mittalaitteen avulla. Mittausmenetelmä on koskettamaton ja tapahtuu reaaliajassa.

Tutkimuksessa löydettiin yhteys korrelaatioajan ja puristusajan välille. Taulukoita 1. ja 2. vertailemalla nähdään, että käytettäessä lyhyttä puristusaikaa olivat korrelaatioaikojen standardideviaatiot pienet. Pitempien puristusaikojen ollessa kyseessä myös standardideviaatiot olivat suuremmat. Tämä viittaa siihen, että tablettien pintadeformaatio on tarkemmin ennustettavissa käytettäessä lyhyitä puristusaikoja. Pieni standardideviaatio voi olla myös osoitus säännöllisemmästä tabletin pinnanlaadusta.

Korrelaatioanalyysin voidaan olettaa auttavan tabletin valmistajia arvioimaan tarkemmin esim. tabletin päällystykselle sopivaa ajankohtaa.

Lähteet

1. R. Silvennoinen, V. Hyvärinen, P. Raatikainen, K.-E. Peiponen, "Dynamic laser speckle pattern in monitoring of local deformation of tablet surface after compression," Int. J. Pharm. 199 (2000) 205-208.
2. T. Asakura "Surface roughness measurement" in Speckle Metrology, Academic Press, Orlando, FL, 1978.

RÖNTGENDIFFRAKTIO LÄÄKEAINEIDEN RAKENNETUTKIMUKSESSA

Milja Karjalainen

Farmasian teknologian osasto, Helsingin Yliopisto, PL 56, 00014 Helsingin Yliopisto

Röntgensäteily tuo tietoa aineen rakenteen yksityiskohdista sironta- ja diffraktioilmiöiden kautta. Röntgendiffraktiomenetelmässä näyte mitataan diffraktometrillä, jossa säteily tuotetaan tavallisesti röntgenputkella. Näytteeseen kohdistetaan säteily, josta se siroaa ilmaisimeen. Ilmaisimella mitataan intensiteettiä kulman funktiona.

Kiteisen aineen kiderakenne voidaan määrittää mitatun diffraktiokuvion Braggin heijastusten perusteella. Tuntematon aine voidaan tunnistaa heijastusten paikkojen ja intensiteettien perusteella. Heijastusten muodosta voidaan arvioida, kuinka suurista kiteistä aine koostuu ja kuinka suuri jännitys kiteisiin kohdistuu. Jos kiteet ovat suuria, heijastukset ovat hyvin teräviä ja pienikiteisen aineen heijastukset ovat leveitä. Heijastusten muodosta voidaan arvioida myös kiteissä olevaa jännitystä, joka näkyy heijastusten symmetriasta. Lisäksi diffraktion avulla saadaan tietoa kiteisyydestä eli kiteiden suhteellisesta osuudesta näytteessä.

Kiteisen aineen atomit ja atomiryhmät muodostavat kolmiulotteisen jaksollisen rakenteen. Rakenteesta erottuu samanmuotoisena toistuva alue, jota sanotaan yksikkökopiksi. Kiderakennetta kuvataan hila-käsitteen avulla, joka tarkoittaa ääretöntä pistejoukkoa. Yksikkökoppi ja hilapisteen paikka kopissa määräävät kiderakenteen. Erilaisia pistehiloja on yhteensä 14 ja sijoittamalla näytteen atomit tai atomiryhmät hilapisteen paikalle saadaan näytteen kiderakenne.

Kiteisyyden arviointi perustuu oletukseen, että mitattu intensiteetti on kiteisen ja amorfisen alueen intensiteettien lineaarikombinaatio. Yksi hyvä menetelmä kiteisyyksien laskemiseksi on sovittaa kiteisen ja amorfisen malliaineen intensiteetit mitattuihin intensiteettikäyriin, jolloin kiteisyys voidaan määrittää kiteisen komponentin ja tutkitun näytteen intensiteettien integraalien suhteena. Kiteinen materiaali tarkoittaa hyvin järjestynyttä materiaalia ja amorfisen materiaali taas epäjärjestynyttä materiaalia, jossa pitkän kantaman järjestys puuttuu, joten kiteiden suhteellisen osuuden lisäksi kiteisyys kuvaa myös kiteiden järjestymistä.

Kehittääksemme uuden sukupolven korkean teknologian lääkevalmisteita, on erittäin tärkeää oppia tuntemaan lääkeaineiden rakenne ja rakenteessa tapahtuvat muutokset lääkkeen valmistuksen eri vaiheissa. Röntgendiffraktio on tähän tarkoitukseen sopiva menetelmä, sillä tällä menetelmällä nähdään hyvin pienetkin rakennemuutokset. Kiderakennetutkimuksella on lisäksi suuri merkitys tutkittaessa lääkeaineiden eri polymorfeja, jotka voidaan erottaa juuri mm. kiderakenteen perusteella.

Kirjallisuutta

B. D. Cullity; Elements of X-ray diffraction, Addison-Wesley Publishing Company, Inc. Second printing 1959.

F. J. Balta-Calleja and C. G. Vonk, X-ray scattering of synthetic polymers, Elsevier, Amsterdam, 1989, s. 175-203.

Leroy E. Alexander, X-ray diffraction methods in polymer science, John Wiley & Sons, Inc. 1969, s. 137-188.

PURISTUKSEN AIKANA JAUHEESSA MUODOSTUVAT SIDOKSET

Pauliina Ahokanto
Farmasian teknologian ja biofarmasian laitos, Kuopion yliopisto

1 JOHDANTO

Jauheiden puristusta on tutkittu jo muutaman vuosikymmenen ajan, mutta edelleen tablettien tuotekehitys pohjautuu pitkälti empiiriseen kokeiluun. Adolfssonin (1998) mukaan ongelma-kohtia tabletoinnissa ovat mm. puristeiden huono mekaaninen kestävyys, kansi-muodostus ja prosessin herkkyys lähtöaineiden eräkohtaisille vaihteluille. Jauheiden rakeistus vähentää näitä ongelmia, mutta tuo lisäkustannuksia työvaiheiden lisääntyessä. Kustannusten pienentämiseksi onkin monista tabletoinnin apuaineista pyritty kehittämään suorapuristuslaatuja. Jos puristus-prosessi ymmärrettäisiin yksityiskohtaisesti, olisi mahdollista ennalta ehkäistä joitakin teollisen tuotannon ongelmia ja lähestyä tabletin formulointia rationaalisemmin.

Tabletin lujuuteen vaikuttavia ensisijaisia tekijöitä on kaksi: hallitseva sitoutumismekanismi ja pinta-ala, missä sitoutumista tapahtuu (Nyström ym., 1993). Epäsuorasti tabletin lujuuteen vaikuttaa hiukkaskoko ja -muoto, hiukkasen pinnan rakenne ja muotoutuminen paineen alla (Duberg ja Nyström, 1986, Karehill ym, 1990). Myös tabletoinnin prosessimuuttujat, puristus-paine ja -nopeus, vaikuttavat syntyvän puristeen mekaaniseen kestävyYTEEN. Epäsuorasti lujuuteen vaikuttavia materiaaliominaisuuksia on tutkittu paljon, koska niihin on pystytty kehittämään luotettavia mittausmenetelmiä. Sitoutumismekanismien ja todellisen sidosalan määrittäminen on huomattavasti vaikeampaa ja luotettavien määrittämenetelmien puuttuessa näiden ominaisuuksien tutkiminen on ollut vähäisempää.

2 JAUHEHIUKKASTA KOOSSA PITÄVÄT SIDOKSET

Vahvoja atomien välisiä sidoksia ovat kovalentit sidokset ja ionien väliset ionisidokset. Heikoiksi sidoksiksi kutsutaan molekyylien välisiä heikkoja lyhyen kantaman vetovoimia, joita ovat van der Waals voimat, vetysidokset sekä ionien ja molekyylien väliset voimat. Heikkoja sidoksia löytyy sekä hiukkasten sisältä että niiden väliltä. Hiukkasten sisäiset, materiaalin kemialliset rakenteet, todennäköisesti hallitsevat myös hiukkasten välisten sidosten muodostumista, etenkin materiaalin kykyä muodostaa kiinteitä siltoja (Adolfsson, 1998).

2.1 KOVALENTTI SIDOS

Jos kahdelle atomille yhteinen elektronipari sitoo atomit toisiinsa, muodostuu niiden välille kovalentti sidos. Atomit sitoutuvat molekyyliksi kovalentein sidoksin. Kovalentti sidos on suuntautunut, jonka vuoksi molekyyliellä on tietty muoto. Esim. hiiliatomin K-kuori on täynnä, mutta L- kuorella on vain neljä elektronia eli neljä puuttuu oktetista. Helpoin tapa saavuttaa oktetti on jakaa yksi elektroni kunkin neljän naapurin kesken. L- kuoren elektronit hylkivät voimakkaasti toisiaan ja niiden elektronipilvet ovat asettuneet mahdollisimman kauas toisistaan. Kun tällaisen hiiliatomit jakavat elektroninsa keskenään, niin että kaikilla on ympärillään kahdeksan elektronia, syntyy erittäin stabiili ja jäykkä rakenne – timantin rakenne, hiilen kiteinen

muoto (Andersson ym., 1990). Kovalentit sidokset ovat erittäin lujia ja niitä on vaikea katkaista.

2.2 IONISIDOS

Ionirakenteista kidettä koossa pitävät voimat johtuvat positiivisten ja negatiivisten ionien välisistä vetovoimista. Farmasiassa tärkeitä ionirakenteisia yhdisteitä ovat erilaiset suolat. Esim. natriumkloridin muodostuessa yhtä suuri määrä positiivisia natrium-ioneja ja negatiivisia kloori-ioneja törmää toisiinsa. Ne vetävät toisiaan puoleensa, kunnes sisemmät elektronipilvet yhtyvät. Ionien ollessa riittävän lähellä toisiaan samanmerkkiset ionit alkavat hylkiä toisiaan. Vetovoimien ollessa suuremmat kuin hylkimisvoimien muodostuu stabiili rakenne natrium- ja kloori-ionien vuorottelussa muodostuvassa kiteessä.

2.3 VAN DER WAALS VOIMAT

Van der Waals voimat jaetaan kolmeen tyyppiin riippuen siitä puhutaanko atomeista vai molekyyleistä.

Dispersiovoimia esiintyy kaikkien molekyylien välillä. Poolittomien molekyylien välillä on vain dispersiovoimia, mutta poolisten molekyylien välillä vaikuttavat sekä niiden pysyvistä poolisuudesta johtuvat sidosvoimat että dispersiovoimat. Esim. jodi koostuu kahdesta poolittomasta molekyylistä. Kiinteiden molekyylien välillä on vetovoimia, jotka aiheutuvat siitä, että elektronit ja ytimet ovat värähtelyliikkeessä toistensa suhteen. Jodimolekyylistä tulee hetkellisesti poolinen, jos liikkuvien elektronien varaustiheyden painopiste siirtyy jomman-kumman atomin puolelle. Molekyylin toinen pää saa negatiivisen ja toinen positiivisen osittaisvarauksen. Värähtelyn vuoksi molekyylien varausjakauma muuttuu alinomaa, niin että jokaista molekyyliä voidaan pitää värähtelevänä sähköisenä dipolina. Värähtelyn mukaan muuttuva poolisuus aiheuttaa molekyylien välille heikkoja sidosvoimia eli dispersiovoimia.

Poolisten molekyylien välillä esiintyy sähköisiä vetovoimia. Näiden molekyylien vastakkais-merkkiset päät vetävät toisiaan puoleensa. Siten suuri joukko molekyyliä voi liittyä yhteen heikoilla voimilla, jotka tunnetaan dipoli-dipoli tai Keesom voimina (Martin ym., 1993). Pysyvät dipolit voivat indusoida poolittoman molekyyliin sähköisen dipolin, jolloin kahden molekyylin välille syntyy dipoli-ei dipoli eli Debye voima.

Van der Waals voimia on lähes kaikkien molekyylien ja hiukkasten välillä. Niiden voimakkuus riippuu materiaalista, molekyylien tai hiukkasten välisestä etäisyydestä ja ympäröivästä aineesta. (Olsson ym., 1996).

2.4 VETYSIDOS

Vetysidokset muodostuvat elektrostaattisilla voimilla ja niitä esiintyy sekä molekyylien sisällä että niiden välillä. Molekyyleissä, jotka voivat muodostaa vetysidoksia, vety on liittynyt kovalentilla sidoksella johonkin pienikokoiseen elektronegatiiviseen atomiin, kuten fluori-, happi- tai typpiin. Tällöin vedyllä on suuri positiivinen osittaisvaraus. Se vetää puoleensa toisen molekyylin voimakkaasti

elektronegatiivista atomia, jolla on ainakin yksi vapaa elektronipari. Molekyylien välille muodostuu vetysidos. Ne ovat tärkeä sitoutumistapa monelle farmaseuttiselle apuaineelle, kuten mikrokiteiselle selluloosalle ja laktoosille (Nyström ym., 1993). Elektrostaattiset voimat kasvavat sekoituksen ja puristuksen aikana, mikä johtuu triboelektrisestä varautumisesta. Nämä voimat neutralisoituvat nopeasti, koska sähkövaraus purkautuu helposti, varsinkin kosteassa ympäristössä.

2.5 IONIEN JA MOLEKYYYLIEN VÄLISET VOIMAT

Ionien ja poolisten molekyylien välillä esiintyy sähköisiä vetovoimia. Positiivinen ioni vetää puoleensa poolisen molekyylin negatiivista päätä ja negatiivinen ioni vastaavasti poolisen molekyylin positiivista päätä. Poolisen molekyylin sitoutuessa ioniin syntyy ioni-dipolisidos. Ioni-dipolisidokset ovat paljon heikompia kuin ionien väliset sidokset. Näitä sidoksia esiintyy ionien ja poolisten molekyylien välillä mm. suolojen vesiliuoksissa.

3 HIUKKASTEN VÄLILLE MUODOSTUVAT SIDOKSET

Voimat joiden uskotaan pitävän tabletin hiukkaset yhdessä ovat heikot vetovoimat eli samat voimat, jotka pitävät myös hiukkasen koossa sekä kiinteät sillat ja mekaaninen lukkiutuminen.

3.1 KIIINTEÄT SILLAT

Kiinteiden siltojen voidaan ajatella olevan hiukkasten välinen todellinen kontaktiala, mikä on luotu kovalenteilla tai ionisidoksilla ja/tai heikoilla vetovoimilla, jotka ovat aktiivisia joko molekyyli- tai ionitasolla (Olsson ym., 1996). Adolfssonin (1998) mukaan kiinteät sillat muodostuvat samoilla sidoksilla kuin millä molekyyli tai ionit sitoutuvat toisiinsa hiukkasen sisällä. Kiinteitä siltoja muodostuu, kun materiaalin ionit tai molekyyli liikkuvat vierekkäisten pintojen välillä. Molekyylien uudelleen järjestäytyminen helpottuu, jos jauheessa on kosteutta tai sen lämpötila kohoaa. Kiinteillä silloilla sitoutunutta aggregaattia ei voi hajottaa mekaanisesti eikä muillakaan menetelmillä alkuperäisiksi partikkeleiksi (Führer 1996).

Jauheen lämpötila kohoaa paikallisesti ja ohi menevästi puristuksen aikana (Ketolainen, 1993). Tämä kitkasta johtuva lämpö kohdistuu pääasiassa hiukkasten välisiin kontaktikohtiin (Adolfsson, 1998, Marshall, 1986). Hiukkasen pinnan sulaminen puristuksen aikana tai sen jälkeen saa aikaan kiinteän sillan muodostumisen. Tällainen materiaalin uudelleen rakentuminen voi tapahtua huomattavasti alhaisemmassa lämpötilassa kuin mitä sen sulamispiste edellyttää, mikä puolestaan johtuu hiukkasen pinnalla puristuksen aikana muodostuvasta suuresta paikallisesta voimasta (Adolfsson ym., 1997). Jauheessa oleva kosteus helpottaa materiaalin diffuusiomaista kulkeutumista vierekkäisten pintojen välillä (Eriksson ja Alderborn, 1994). Kun kosteuspitoisuus on riittävän suuri, liukeneminen ja myöhempi uudelleen kiteytyminen mahdollistuvat.

Adolfssonin ym. (1997) mukaan hiukkasen kemiallisen rakenteen yksinkertaisuus helpottaa kiinteän sillan muodostumista, koska atomien tai yksinkertaisten molekyylien on helppo orientoitua niin, että kiinteä silta voi muodostua. Jos materiaalissa on monenlaisia sidoksia ja sen rakenne on heterogeeninen, on

vaikeampaa muodostaa samanlainen sitoutumisrakenne hiukkasten välille kuin mikä hiukkasen sisällä on.

3.2 MEKAANINEN LUKKIUTUMINEN

Mekaanisella lukkiutumisella yleensä tarkoitetaan hiukkasten takertumista toisiinsa tai kiertymistä toistensa ympäri. Mekaaninen lukkiutuminen edellyttää hiukkasilta isohkoa kokoa, epäsäännöllistä muotoa ja karkeaa pintarakennetta. Hiukkasten mekaaninen kytkeytyminen tuo ne lähelle toisiaan, mikä helpottaa heikkojen vetovoimien muodostumista ja syntyvän puristeen lujuus kasvaa. Liian suuri puristusaine tabletoitaessa voi murtaa tai litistää hiukkaset, jolloin niiden muoto muuttuu epäedulliseksi mekaaniselle lukkiutumiselle (Adolfsson ym., 1997).

4 SIDOKSEN MUODOSTUMISEEN JA LUJUUTEEN VAIKUTTAVIA TEKIJÖITÄ

4.1 HIUKKASTEN OMINAISUUDET

Yleensä tabletin lujuus kasvaa hiukkaskoon pienentyessä. Tämä johtuu hiukkasten välisestä suuremmasta kontaktialasta ja lisääntyneestä adheesiosta (Paronen ja Pesonen, 1986, Adolfsson ym., 1998a). Hiukkasten pienentäminen esim. jauhamalla aktivoi kiderakennetta. Koheesivoimat ovat alle 100µm hiukkasilla suuremmat kuin gravitaatiovoima, joten hiukkaset takertuvat spontaanisti toisiinsa ja näin syntyvät edellytykset hiukkasten välisiin lujiin kidetason sidoksiin. Nokhodchin ym. (1995) tutkimuksessa hiukkaskoon kasvaminen heikensi hydroksipropyli-metyyliselluloosa (HPMC) tablettien lujuutta (taulukko 1.). Tablettien lujuuden pieneneminen johtui tablettien elastisen palautumisen kasvusta, mikä taas aiheutui hiukkasten välisten kontaktikohtien lukumäärän pienentymisestä puristuksen aikana.

Taulukko 1. Hiukkaskoon vaikutus eri viskositeettiasteen omaavien HPMC -tablettien vetomurtolujuuteen (MPa). Tabletit on puristettu 10 kN:n voimalla ja puristusnopeudella 15 mm/s (n=4) (Nokhodchi ym., 1995).

Hiukkaskoko (µm)	Vetomurtolujuus (MPa ± SD)	HPMC K100	HPMC K4M	HPMC K15M	HPMC K100M
< 45		2,03 ± 0,10	2,02 ± 0,06	1,73 ± 0,41	1,67 ± 0,06
45 – 125		1,47 ± 0,23	1,33 ± 0,02	0,85 ± 0,06	0,88 ± 0,03
125 – 180		1,01 ± 0,04	0,70 ± 0,06	0,64 ± 0,07	0,74 ± 0,06
180 – 250		0,82 ± 0,07	0,64 ± 0,02	0,60 ± 0,04	0,64 ± 0,04
250 – 350		0,57 ± 0,04	0,48 ± 0,03	0,45 ± 0,01	0,57 ± 0,05

Materiaalista riippuen, tabletin lujuus voi myös parantua hiukkaskoon kasvaessa. Tämä selittyy puristeseen kohdistuvan voiman keskittymisestä harvoihin kontaktipisteisiin, jolloin kuhunkin pisteeseen kohdistunut voima kasvaa. Suuren paikallisen voiman oletetaan helpottavan kiinteiden siltojen syntymistä. Materiaalin alkuperäinen hiukkaskoko vaikuttaa vähemmän fragmentoitumalla kuin plastisesti valumalla muotoutuvien materiaalien sitoutumiseen.

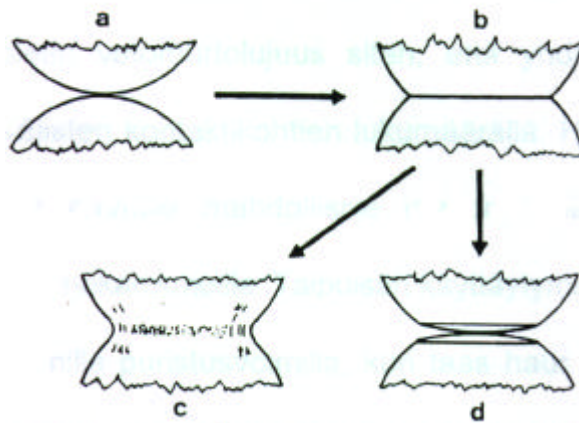
Kun hiukkaskokoa pienennetään jauhamalla, saadaan yleensä aikaiseksi hiukkasia, jotka ovat sekä epäsäännöllisiä muodoltaan että pintarakenteeltaan. Epäsäännöllisen muotoiset hiukkaset takertuvat helposti toisiinsa ja pinta-alan kasvaessa myös hiukkasten välisten kontaktikohtien lukumäärä kasvaa. Wong ym. (1990) totesivat tutkimuksessaan, että plastisesti valumalla tiivistyvien materiaalien, esim. tärkkelyksen ja natriumkloridin elastinen palautuminen pieneni ja puristuvuus parani siirryttäessä säännöllisemmästä hiukkasmuodosta epäsäännöllisempään. Puristettaessa esim. natriumkloridia 20 kN:n voimalla puristuvuus kasvoi 0.55 prosentista 1.20 prosenttiin ja elastinen palautuminen pieneni 5.25 prosentista 4.80 prosenttiin siirryttäessä säännöllisemmästä hiukkasmuodosta epäsäännöllisempään. Fragmentoituvilla materiaaleilla esim. laktoosi tällaisia hiukkasmuodon vaikutuksia ei havaittu, mutta hiukkasten murtuminen oli suurempaa epäsäännöllisillä kuin säännöllisillä hiukkasilla.

Jauheen mekaaninen käsittely kuten jauhaminen ja sekoittaminen aktivoi ja saattaa hiukkasen pinnan epäjärjestyneeseen tilaan (Elamin ym., 1994). Pintarakenteen epäjärjestys lisää molekyylien liikkuvuutta ja pinnan muotoutuminen helpottuu (Adolfsson ym., 1998a). Fragmentoituvien materiaalien sitoutumisen edellytys on muodostuvien hiukkasten pintojen ainakin osittainen plastinen valuminen. Kiteisten materiaalien muotoutuminen on yleensä palautuvaa, jos murtumista ei tapahdu (Wray, 1992). Puristuksessa muodostunut energia varastoituu osittain kidevirheisiin ja tämä saattaa kiinteän aineen aktivoituun tilaan, mikä voi riittää sitoutumiseen sintrautumalla (Pesonen ja Paronen, 1990).

4.2 MATERIAALIN MUOTOUTUMISOMINAISUUDET

Tabletin puristuksen alkuvaiheessa jauhepatsas tiivistyy hiukkasten uudelleenjärjestäytyessä kunnes saavutetaan tiivein mahdollinen pakkaus niin, että hiukkaset säilyttävät alkuperäisen muotonsa. Puristuksen edetessä alkaa hiukkasten elastinen, palautuva muodonmuutos. Puristuksen jatkuessa materiaali joko fragmentoituu pienemmiksi hiukkasiksi tai hiukkasten kiderakenteessa tapahtuu plastista valumista, mikä on pysyvä muodonmuutos. Farmaseuttiset materiaalit käyttäytyvät siten, että elastinen muodonmuutos, plastinen valuminen ja fragmentoituminen ovat kaikki mukana hiukkasten muodonmuutostapahtumassa (Ilkka, 1992, van der Voort Marschalk ym., 1996). Jauhehiukkasten muotoutumisen seurauksena hiukkaspinnat joutuvat läheiseen kontaktiin toistensa kanssa, jolloin hiukkasten välisten sidosten muodostuminen on mahdollista (Marshall, 1986). Suurilla puristusaineilla jauheen hiukkaset pakotetaan niin lähelle toisiaan, että todellisia kontaktipintoja syntyy ja eri hiukkasista peräisin olevat kiteet ja niiden yksikkökopit voivat muodostaa hiukkasten välille sidoksia. Näin ollen sidosten luonne määräytyy kontaktissa olevien yksikkökopeissa vallitsevien sidosten luonteen mukaan (Paronen ja Pesonen, 1986).

Jos muodonmuutoksessa elastinen komponentti on hallitseva, eikä puristuksessa tuotettu energia varastoidu kiderakenteeseen riittävästi plastisena rakenne-muutoksena, eivät hiukkaset sitoudu pysyvästi. Tällöin puristusaineen laskiessa hiukkaset pyrkivät palaamaan alku-peräiseen muotoonsa ja niiden pintojen välille syntyneet sidokset katkeavat (kuva 2.).



Kuva 2. Sidospinta-alan muodostuminen kahden hiukkasen välille puristuksen aikana ja sen jälkeen (Hiestand ja Smith 1984).

Kuvasta 2.a nähdään, että ennen puristavan voiman vaikutusta hiukkasten välinen kontaktikohta on tangentiaalinen. Puristuksen aikana hiukkasten välisen kosketuskohdan pinta-ala kasvaa merkittävästi (kuva 2.b) ja Hiestandin (1984) mukaan tässä vaiheessa lähes kaikki materiaalit muotoutuvat plastisesti ja hiukkaset sitoutuvat heikoilla vetovoimilla. Puristavan voiman vaikutuksen loputtua hiukkaset ovat muotoutuneet joko plastisesti (kuva 2.c) tai elastisesti (kuva 2.d). Ainoastaan kuvan 2.c osoittamassa mallissa on pysyviä ja vahvoja sidoksia.

Plastisessa valumisessa on kyse materiaalin kiderakenteen tasolla tapahtuvasta ilmiöstä, jossa kiteessä olevat molekyylit tai kideetasot liukuvat toistensa suhteen ja asettuvat symmetrisesti uudella tavalla osaksi kiderakennetta (Hess, 1987). Kiteen muoto muuttuu pysyvästi. Plastinen valuminen alkaa paikallisesta kidevirheestä ja siihen vaikuttaa sekä käytetty puristusaine että -aika. Plastinen valuminen saattaa hiukkaspinnat hyvin läheiseen kontaktiin hiukkasten muotoutuessa molekyylitasojen liukumisen kautta, joten edellytykset sidosten muodostumiselle ovat erittäin hyvät (Ilkka, 1992).

Hauraan kappaleen murtumista edeltää rajoitettu elastinen muotoutuminen ja murtuminen lähtee liikkeelle kiteen tai hiukkasen suurimmasta halkeamasta (Ilkka, 1992). Fragmentoituvaan materiaaliin muodostuu suuri määrä pieniä hiukkasia, jolloin jauheeseen kohdistetun voiman välittävien kontaktikohtien lukumäärä on suuri, mutta yksittäisessä kohdassa vallitseva jännitys pieni. Jos hiukkasilla ei esiinny lainkaan paikallista plastista muotoutumista, jää hiukkasten välinen tiivis sitoutumispinta-ala ja sidosten lukumäärä pieneksi (Paronen ja Pesonen, 1986). Murtumalla tiivistyvät materiaalit sitoutuvat pääasiassa heikoilla vetovoimilla (Nyström ym., 1993).

4.3 HIUKKASTEN VÄLINEN SIDOSPINTA-ALA

Sidospinta-alalla tarkoitetaan sitä pinta-alaa, joka todellisuudessa osallistuu sidosten muodostamiseen. Hiukkasten sitoutuessa kiinteillä silloilla, puhutaan hiukkasten välisestä todellisen kontaktikohdan pinta-alasta (Nyström ym., 1993). Sidospinta-

alaan puristuksen aikana vaikuttaa hiukkaskoko, hiukkasen muoto ja muodonmuutosominaisuudet (Duberg ja Nyström, 1985). Todellista sidospinta-alaa on yritetty määrittää useilla eri menetelmillä.

Alderborn ym. (1985) ovat esittäneet, että teoriassa hiukkasten murtuminen lisää ja sitoutuminen pienentää tabletin pinta-alaa. Tabletin pinta-alan pitäisi siis olla jauheen alku-peräisen hiukkaskoon, murtumalla luodun uuden pinta-alan ja sitoutumiseen käytetyn pinta-alan funktio. Nyström ym. (1993) totesivat, että sidospinta-ala on huomattavasti pienempi, kuin mitä hiukkasen geometrisesta pinta-alasta voisi ennustaa. Sidospinta-alan määrittäminen vaikeuttaa se, että farmaseuttisilla materiaaleilla sitoutuminen tapahtuu yleensä heikoilla vetovoimilla esim. van der Waals voimilla, jotka vaikuttavat suhteellisen laajalla etäisyydellä (Nyström ja Karehill, 1986).

Tabletin pinta-alan ja vetomurtolujuuden vertailulla on yritetty selvittää sitä pinta-alan osaa, joka sitoutumiseen osallistuu. Erikssonin ja Alderbornin (1995) mukaan teoriassa vetomurto-lujuus on murtopinnan yksittäisten sidosten voimien summa. Vetomurtolujuus voidaan laskea kaavalla 2,

$$S_t = n_b F_b \quad (2)$$

jossa n_b on tabletin murtopinnassa olevien sidosten lukumäärä ja F_b on hiukkasten välinen sidovoima. Selvää korrelaatiota tabletin lujuuden ja permeametrillä mitatun tabletin pinta-alan väliltä ei Erikssonin ja Alderbornin (1995) tutkimuksessa havaittu. He esittivät myös kaavan, jolla voidaan arvioida hiukkasten välistä kontaktivoimaa plastisessa muotoutumisessa, kaava 3

$$F_c = F_a / n_c \quad (3)$$

jossa F_a on puristusvoima ja n_c hiukkasten välisten kontaktikohtien lukumäärä murtopinnassa. Hiukkasten välinen kontaktiala (a_c) voidaan laskea kontaktivoimasta (F_c) ja materiaalin myötöpaineesta (P_y) kaavalla 4.

$$a_c = F_c / P_y \quad (4)$$

Sebhatu ym. (1997) tutkivat laktoositablettien vetomurtolujuuden ja laskennallisen kontakti-alan (kaava 4) suhdetta. Mitä suurempi kontaktialakerroin oli sitä lujempia olivat tabletitkin. Tulos tukee olettamusta, että murtolujuuteen vaikuttaa pääasiassa murtumapinnan kokonais-sidoslujuus.

Adolfsson ym. (1998b) ovat suhteuttaneet tabletin vetomurtolujuuden ja sen pinta-alan. Korkeat suhteutetut lujuusarvot kertoivat heidän tutkimuksensa mukaan lujien sidosten, kuten kiinteiden siltojen, synnystä. Pienet arvot puolestaan sen, että hiukkasia pitää yhdessä heikot vetovoimat. Suhteutettuun lujuuteen vaikutti puristettavan materiaalin alkuperäinen hiukkaskoko. Natrium- ja kaliumkloridilla iso hiukkaskoko lujitti puristeita, mikä johtui kiinteiden siltojen synnystä. Puristuspainetta lisättäessä suhteutetussa lujuudessa saavutettiin tasannevaihe, mikä osoitti, että puristusaine lisää sidosalaa, minkä yli heikot vetovoimat toimivat, enemmän kuin mitä kiinteiden siltojen lukumäärä kasvaa.

4.4 PURISTETTAVAN JAUHEEN KOSTEUSPITOISUUS

Jauheessa oleva kosteus vaikuttaa sen tiivistymis- ja sitoutumisominaisuuksiin. Jokaisella materiaalilla on oma optimikosteuspitoisuutensa, missä siitä saadaan lujimmat tabletit (Malamataris ja Karidas, 1994, Paronen ja Pesonen, 1986). Malamatarisin ja Karidasin (1994) mukaan tätä lujuusmaksimin saavuttamista tietyssä kosteuspitoisuudessa voidaan pitää todisteena siitä, että lujuuden kasvun aiheuttaa ulkopuolinen hiukkaseen adsorboitunut monomolekulaarinen tai tiukasti sitoutunut vesi. Tätä tiukasti sitoutunutta vettä voidaan pitää osana hiukkasen pinnan molekulaarista rakennetta, mikä helpottaa hiukkasten välisten vety-sidosten syntyä, lisää van der Waals voimia ja vähentää hiukkasten erottumista. Jauheessa oleva vesi toimii liukuaineena sekä hiukkasten että hiukkasten ja muotin välillä (Ahlneck ja Alderborn 1989b). Kitkan pienentyessä jauheen pakkautuminen helpottuu ja jauhepatsaaseen puristuksessa välittyvä voima jakautuu tasaisemmin.

Kosteus helpottaa hiukkasten pinnan plastista muotoutumista ja hiukkasten murtuminen paineen alla vähenee. Pintojen muotoutuminen puristuksen aikana suurentaa hiukkasten välisiä kontaktialoja ja lisää niiden lukumäärää, jolloin useampien sidosten muodostuminen on mahdollista (Khan ym, 1988, Down ja McMullen, 1985, Follonier ja Doelker, 1993). Kosteus helpottaa amorfisen materiaalin muuttumista lasimaisesta kumimaiseen muotoon puristuksen aikana. Tämä muodonmuutos saa aikaan paikallista hiukkasten pintojen välistä yhteen sulautumista eli kiinteiden siltojen muodostumista. Jauheessa oleva kosteus voi myös liuottaa hiukkasia joko osittain tai kokonaan. Liukenemiseen vaikuttavat materiaalin vesiliukoisuus, hygroskooppisuus ja kideominaisuudet. Liuenneet hiukkaset kiteytyvät uudelleen ja muodostuu puristetta koossapitäviä siltoja (Paronen ja Pesonen, 1986). Down ja McMullen (1985) havaitsivat, että uudelleen kiteytymistä esiintyi enemmän tabletin laidoilla, missä kiteet olivat olleet suoraan kosketuksessa muotin seinien kanssa ja missä kitka oli ollut suurinta. Kitkan aiheuttama pintaenergia varastoituu kidehilan virheinä, mikä tekee pinnan amorfiseksi ja reaktiiviseksi. Ympäröivä ilmankosteus tekee rakenteellisen uudelleen järjestäytymisen mahdolliseksi näissä kohdissa ja eliminoi osittain kiteen epäjärjestyksen sekä vapauttaa ylimääräistä energiaa.

4.5 TABLETOINNIN PROSESSIMUUTTUJAT

Tabletoinnin prosessimuuttajat, kuten puristusaika, -nopeus ja -paine, vaikuttavat materiaalien muodonmuutostapahtumiin (Ilkka, 1992). Optimi olosuhteet puristusaineen ja -nopeuden suhteen ovat materiaalista riippuvia. Teollisuudessa tabletointiin käytetään mahdollisimman vähän aikaa ja energiaa, mutta jos puristusvaihetta lyhennetään liikaa, jauheen tiivistymis- ja sitoutumisominaisuudet huononevat. Kontaktiajan ollessa alle 0,1 sekuntia alkaa elastisuudesta yleensä muodostua ongelmia (Paronen ja Juslin, 1982).

Plastinen valuminen on ajasta riippuvainen tapahtuma eli mitä kauemmin maksimipuristus jatkuu sitä enemmän materiaali muotoutuu. Hiukkasten muotoutuminen lisää sidosalaa ja sidosten lukumäärä kasvaa. Riittävän pitkäkestoisessa puristuksessa jauheessa oleva ilma puristuu ulos, jolloin muodostuvan puristeen elastinen palautuminen ja kansimuodostus vähenee. Fragmentoitumalla muotoutuviin materiaaleihin ei puristuksen kestolla ole juuri

vaikutusta. Puristuspaineen suuruus vaikuttaa sekä plastisesti valumalla että fragmentoitumalla muotoutuviin materiaaleihin. Yleisesti ottaen mitä suuremmalla paineella jauhetta puristetaan sitä lujemmat tabletit saadaan, koska tällöin käytävissä on enemmän energiaa muotoutumiseen ja sidosten muodostukseen (DeCrosta ym. 2000). Mutta puristusvoiman ja -nopeuden kasvun tuoma ylimääräinen energia varastoituu elastisuusenergiana ja voiman vaikutuksen loputtua hiukkasten alkuperäisen muodon palautuminen rikkoo jo syntyneitä sidoksia (Adolfsson ja Nyström, 1996).

5 YHTEENVETO

Tabletin lujuteen näyttäsi ensisijaisesti vaikuttavan hallitseva sitoutumismekanismi ja sidospinta-ala. Sitoutumismekanismiin puolestaan vaikuttaa materiaalin kemiallinen rakenne ja hiukkasten muotoutuminen paineen alla. Sidospinta-ala on riippuvainen materiaalin alku-peräisestä hiukkaskoosta ja -muodosta sekä hiukkasen pinnan rakenteesta ja muotoutumisesta. Materiaalin kosteuspitoisuus vaikuttaa sekä sidosalaan että sitoutumismekanismiin. Koska eri osatekijät kytkeytyvät toisiinsa ja niiden vaikutukset ovat materiaalikohtaisia, on erittäin vaikea ennakoida mitä puristuksen aikana tulee tapahtumaan. Kun tähän lisätään vielä puristus-nopeuden ja -voiman vaikutukset, on mahdollisia selvitettäviä ongelmakohtia runsaasti. Näiden ongelmien ennakoimisessa ja selvittämisessä auttaisi huomattavasti materiaalin sitoutumisominaisuuksien tunteminen.

Lähdeluettelo

Adolfsson Å, Nyström C: Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure of tablets compressed at high loads. *Int. J. Pharm.* 132: 95-106, 1996

Adolfsson Å, Olsson H, Nyström C: Effect of particle size and compaction load on interparticulae bonding structure for some pharmaceutical materials studied by compaction and strength characterisation in butanol. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44: 243-251, 1997

Adolfsson Å: Mechanical strength of pharmaceutical compacts. Väitöskirja, julk. Uppsalan yliopisto, Ruotsi, 1998

Adolfsson Å, Caramella C, Nyström C: The effect of milling and addition of dry binder on the interparticulate bonding mechanism in sodium chloride tablets. *Int. J. Pharm.* 160: 187-195, 1998a

Ahlneck C, Alderborn G: Moisture adsorption and tableting. II. The effect on tensile strength and air permeability of the relative humidity during storage of tablets of 3 crystalline materials. *Int. J. Pharm.* 56: 143-150, 1989b

Alderborn G, Duberg M, Nyström C: Studies on direct compression of tablets X. Measurement of tablet surface area by permeametry. *Powd. Tech.* 41: 49-56, 1985

DeCrosta M T, Schwaz J B, Wigent R J, Marshall K: Thermodynamic analysis of compact formation; compaction calorimeter and mechanical and thermal energy determinations of powder compaction. *Int. J. Pharm.* 198: 113-134, 2000

Down G R B, McMullen J N: The effect of interparticulate friction and moisture on the crushing strength of sodium chloride compacts. *Powd. Tech.* 42: 169-174, 1985

Duberg M, Nyström C: Studies on direct compression of tablets XII The consolidation and bonding properties of some pharmaceutical compounds and their mixtures with Avicel 105. *Int. J. Pharm. Tech. Prod. Mfr.* 6: 17-25, 1985

Elamin A A, Alderborn G, Ahlneck C: The effect of pre-compaction processing and storage conditions on powder and compaction properties of some crystalline materials. *Int. J. Pharm.* 108: 213-224, 1994

Eriksson M, Alderborn G: The effect of particle fragmentation and deformation on the interparticulate bond formation process during powder compaction. *Pharm. Res.* 12: 1031-1039, 1995

Follonier M, Doelker E: Accelerated ageing test for predicting the short-term change of the mechanical strength of compressed tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 39(6): 267-268, 1993

Führer C: Interparticulate attraction mechanism. Kirjassa Pharmaceutical powder compaction technology. Toim. Alderborn G, Nyström C, Marcel Dekker Inc. New York, USA, 1996

Hess H: Tablets under microscope. *Pharm. Tech.* 11 (6):54-69, 1987

Hiestand E N, Smith D P: Indices of tableting performance. *Powd. Tech.* 38: 145-159, 1984

Ilkka J: Tabletoitavien materiaalien muodonmuutosominaisuuksien tutkiminen. *Dosis* 8(3): 119-129, 1992

Kalkku I, Korvenranta J, Nieminen K: Vahvat sidokset. Kirjassa Lukion Kemia, kurssi I, Otava, Keuruu, 1984

Ketolainen J, Ilkka J, Paronen P: Temperature changes during tableting measured using infrared thermoviewer. *Int. J. Pharm.* 92: 157-166, 1993

Khan F, Pilpel N, Ingham S: The effect of moisture on the density, compaction and tensile strength of microcrystalline cellulose. *Powd. Tech.* 54: 161-164, 1988

Malamataris S, Karidas T: Effect of particle size and sorbed moisture on the tensile strength of some tableted hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) polymers. *Int. J. Pharm.* 104: 115-123, 1994

Marshall K: Compression and consolidation of powdered solids. Kirjassa The Theory and Practice of Industrial Pharmacy 3rd ed., toim. Lachman L, Lieberman H A, Kanig J L, Lea & Febiger, Philadelphia, USA, 1986

Martin A, Swarbrick J, Cammarata A: Atomic and molecular structure. Kirjassa Physical Pharmacy 3rd ed., Lea & Febiger, Philadelphia, USA, 1983

Nokhodchi A, Ford JL, Rowe PH, Rubinstein MH: The effects of compression rate and force on the compaction properties of different viscosity grades of hydroxypropylmethylcellulose 2208. Int. J. Pharm. 129: 21-31, 1996

Nyström C, Alderborn G, Duberg M, Karehill P G: Bonding surface area and bonding mechanism – two important factors for the understanding of powder compactibility. Drug Dev. Ind. Pharm. 19 (17 & 18): 2143-2196, 1993

Nyström C, Karehill P G: Studies on direct compression of tablets XVI. The use of surface area measurements for the evaluation of bonding surface area in compressed powders. Powd. Tech. 47: 201-209, 1986

Olsson H, Adolfsson Å, Nyström C: Compaction and measurement of tablets in liquids with different dielectric constants for determination of bonding mechanism – evaluation of the concept. Int. J. Pharm. 143: 233-245, 1996

Paronen P, Juslin M: Tabletoinnin fysikaaliset parametrit osa 1: Puristeen muodostus ja Tabletoinnin fysikaaliset parametrit ja osa 2: Energiasuhteet ja puristusyhtälöt.. Acta Pharm. Fenn. 91:1-31, 1982

Paronen P, Pesonen T: Tablettien mekaaninen lujuus. Dosis 2(2): 86-94, 1986

Pesonen T, Paronen P: The effect of particle and powder properties on the mechanical properties of directly compressed cellulose tablets. Drug Dev. Ind. Pharm. 16 (1): 31-54, 1990

Van der Voort Maschalk K, Zuurman K, Vromans H, Bolhuis G K, Lerk C F: Porosity expansion of tablets as a result of bonding and deformation of particulate solids. Int. J Pharm. 140: 185-193, 1996

Wray P E: The physics of tablet compaction revisited. Drug. Dev. Ind. Pharm. 18 (6&7): 627-658, 1992

RAKEISTUKSEN PROSESSINSEURANNAN UUDET TYÖKALUT

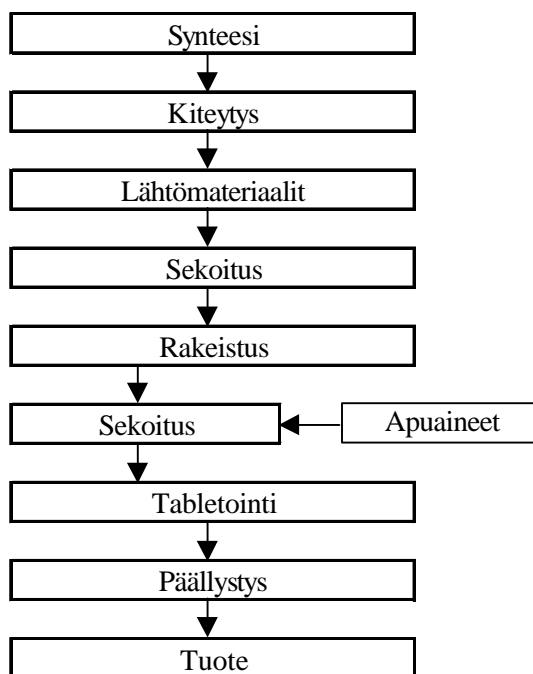
Jukka Rantanen
Viikki Drug Discovery Technology Center (DDTC)
Farmasian teknologian osasto
Farmasian laitos
PL 56
00014 Helsingin yliopisto

Lääketeollisuuden valmistusprosessien hallinta on kokemusperäistä ja vaatii useiden vuosien kokemuksen. Perinteisesti lääketeollisuudessa kemiallinen analytiikka ei kohdistu prosessinaikaisten ilmiöiden mittaamiseen, vaan lähtömateriaalin ja lopputuotteen analysointiin. Jos mietitään kiinteän lääkevalmisteen valmistusketjua, saattaa kyseessä olla jopa kymmenen perättäisen yksikköoperaation ketju (Kuva 1). Valmistusenaikaisten fysikaalisten muutosten havaitsemiseen ei ole yleisesti hyväksytyjä työkaluja. Erilaisten *on-line*- ja *in-line*-tekniikoiden kehittäminen luo mahdollisuuden ymmärtää valmistuksen aikaisia ilmiöitä uudella tavalla. Esimerkkiprosessi tässä artikkelissa on leijukerrosrakeistus (LKR), joka koostuu tosiasiaassa kolmesta peräkkäisestä yksikköoperaatiosta (sekoitus-, rakeistus- ja kuivausvaihe). LKR-prosessin hallinta perustuu nykyisin epäsuoriin mittauksiin, esimerkiksi prosessi-ilman ominaisuuksien mittaamiseen. Vesi-kiinteä-vuorovaikutusten ymmärtäminen ei ole mahdollista tällä lähestymistavalla. *On-line*- ja *in-line*-tekniikoiden kehittäminen luo ikkunan valmistuksen aikaisiin ilmiöihin.

Lähialueen IR-mittaus (NIR)

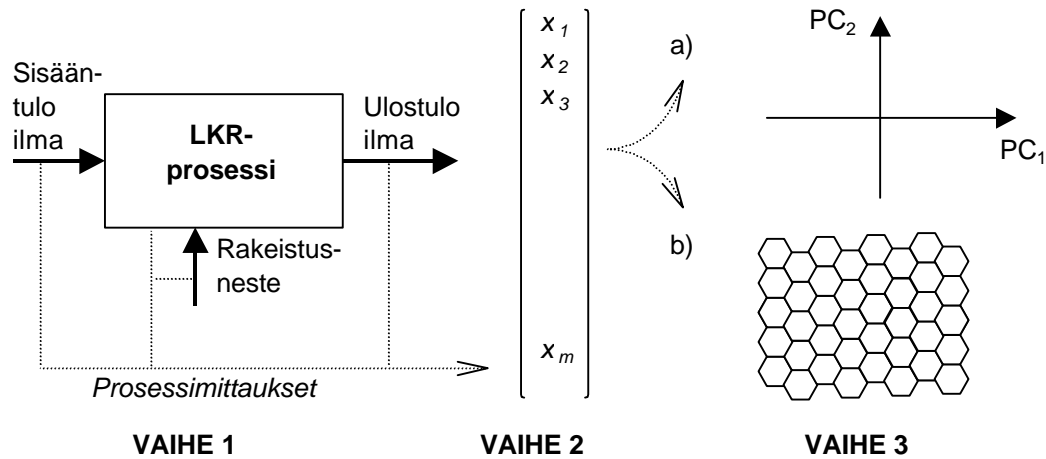
mahdollistaa prosessinaikaisen suoran veden määrityksen. NIR-mittausta on käytetty muilla kemian teknologian osaluilla jo kauan (elintarviketeknologian, petrokemian ja lannoiteteollisuuden sovelluksissa). Märkärakeistuksen (esim. LKR) aikana keskeinen parametri on rakeiden kosteus. NIR-mittaus voidaan tehdä heijastusmittauksena liikkuvasta massasta, mikä nopeuttaa lopetuspisteen määrittystä näytteenottovaiheen poistuttua (Watano, 1995; Rantanen, 2000). Mittaus voidaan toteuttaa yksinkertaisimmillaan kahden aallonpituuden suhteella, joten käytettävän laitteiston hinta ei muodostu suhteettoman korkeaksi.

Mittainformaation lisääntyminen luo mahdollisuuden saada reaaliaikaista tietoa valmistuksen aikaisista ilmiöistä, mutta informaation havainnollistaminen ja visualisointi muodostuu vaikeaksi. Monimuuttujaprosessin seurantamenetelmät mahdollistavat moniulotteisen mittainformaation havainnollistamisen (Kuva 2)



Kuva 1. Yksinkertaistettu kiinteän lääkevalmisteen valmistusketjun janakaavio.

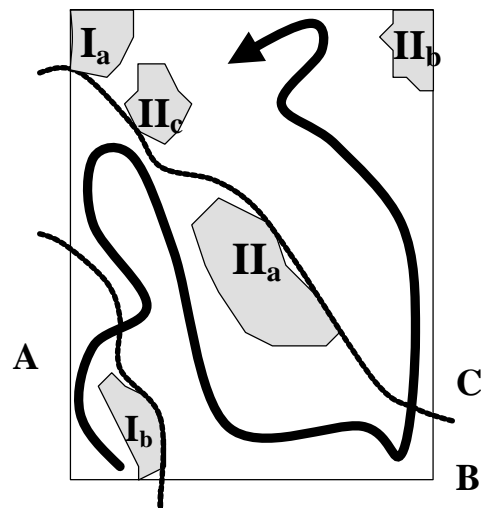
(Kohonen, 1982; Kresta et al., 1991; Simula ja Kangas, 1995). Ensimmäisessä vaiheessa määritellään kriittiset prosessimittaukset, eli ne mittaukset, jotka kuvaavat prosessin tilaa. Toisessa vaiheessa muodostetaan näistä mittauksista prosessivektori, joka on kuva prosessista tietyllä ajanhetkellä. Tämän jälkeen projisoidaan muodostettu prosessivektori helposti havainnollistettavaan muotoon.



Kuva 2. Prosessi-informaation havainnollistaminen. Vaihe 1: kriittisten prosessimittauksen määrittäminen, vaihe 2: prosessivektorin muodostaminen, vaihe 3: prosessivektorin projisointi (3a pääkomponenttianalyysi ja 3b itseorganisoituvat kartat) (Rantanen, 2000; modifioitu Simula ja Kangas, 1995).

Prosessivektorin projisointi mahdollistaa eri rakeistuserien välisen vertailun ja reaaliaikaisen prosessin tilan määrittämisen. Tietylle prosessille voidaan määrittää ”optimipolku” redusoidussa avaruudessa (Kuva 3). Tässä esityksessä prosessivektori etenee eri rakeistusvaiheiden läpi (A=sekoitus, B=rakeistus ja C=kuivaus). Esimerkiksi tietylle formulaatiolle voidaan määrittellä alueita, jotka ovat ei-toivottuja prosessitilanteita ja jotka tuottavat ei-toivottua laatua (Kuvassa 3. alueet I_a-I_b ja II_a-II_c). Karttaa voidaan käyttää historiadatan (rakeistustietokanta) tai prosessin-aikaisen mittatiedon evaluointiin.

Mittatekniikoiden kehittyminen mahdollistaa reaaliaikaisen informaation keräämiseen eri valmistusvaiheiden aikana. Muodostuvan mittainformaation kerääminen vaatii tehokasta tietokantaratkaisua ja uusien monimuuttujanalyysitekniikoiden soveltamista.



Kuva 3. LKR-prosessin eteneminen itseorganisoituvan kartan avulla esitettyinä.

Viitteet:

Kohonen, T., 1982. Self-organized formation of topologically correct feature maps. *Biol. Cybern.* 43 56-69.

Kresta, J., MacGregor, J. and Marlin, T., 1991. Multivariate statistical monitoring of process operating performance. *Can. J. Chem. Eng.* 69 35-47.

Rantanen, J., 2000. Near-infrared reflectance spectroscopy in the measurement of water as a part of multivariate process monitoring of fluidised bed granulation process. Väitöskirja, Pharmaceutical Technology Division, University of Helsinki, Finland, 46 s.

Simula, O. and Kangas, J., 1995. Kirjassa: *Neural Networks for Chemical Engineers*. Bulsari, A. (Ed.), Elsevier Science, Amsterdam, s. 371-384.

Watano, S., 1995. Mechanism and control of granule growth in fluidized bed granulation. Väitöskirja, Collage of Engineering, University of Osaka, Japan, 171 s.

Fysikaalisen Farmasian XII Vuosittainen Symposium

torstaina 25.1.2001 Helsingissä

Ilmoittautuminen:

05.01.2001 mennessä osoitteella:

Anu Puusniekka, Oy MedFiles Pharma Ltd, PL 1450, 70501 Kuopio

E-mail: anu.puusniekka@medfiles.fi, Fax: 017 – 288 1249, Puh. 017 – 288 1246

Huom! Mainitkaa ilmoittautumisen yhteydessä maksamanne osallistumismaksun suuruus ja mahdollinen osallistuminen iltatilaisuuteen.

Osallistumismaksu:

Yhdistyksen jäsenet 250 mk, perustutkintoa suorittavat opiskelijajäsenet 100 mk, muut 400 mk. Posterin esittäjä (1. kirjoittaja) saa 50 mk alennuksen osallistumismaksusta. Iltatilaisuuteen (buffet) osallistuvilta osallistumismaksut ovat vastaavasti 300 mk, 150 mk sekä 450 mk. Ilmoittautumisen yhteydessä on erikseen mainittava osallistumisesta myös iltatilaisuuteen. Osallistumismaksut maksetaan tilille Merita Espoo-Tapiola 111230-241189 05.1.2001 mennessä. **Huom! Pankkisiirron tiedonanto-osaan on ehdottomasti merkittävä osallistujien nimet sekä osallistuminen iltabuffettiin. Pelkkä osallistumismaksun suoritus ei ole ilmoittautuminen, vaan myös varsinainen ilmoittautuminen yhdistyksen sihteerille Anu Puusniekalle (yhteystiedot yllä) vaaditaan.**

Tiedonannot:

Symposiumin ohjelmaan kuuluu posterisessio, jossa pidettävien tieteellisten tiedonantojen aihe on vapaa (ei tarvitse liittyä symposiumin aiheeseen). Posterisessioon liittyy myös n. 1,5 minuutin mittainen posterin tuoneen ryhmän ja posteriaiheen esittely luentojen välillä. Luentojen, tapaus-selostusten ja posterisessioitten tiivistelmät julkaistaan. Tiivistelmien kirjoitussäännöt on esitetty alla.

KIRJOITUSOHJEET FYSIKAALISEN FARMASIAN XII SYMPOSIUMISSA PIDETTÄVIEN ESITYSTEN TIIVISTELMIÄ VARTEN

Fysikaalisen Farmasian XII symposiumissa esitettyjen luentojen, tapaus-selostusten ja posterisessioitten 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. Kirjasinkoko on 12 sekä kirjasinmalli Times Roman tai Times New Roman. Luennoitsijoiden tiivistelmät ovat 2-3 sivun ja posterien 1 sivun mittaisia. Otsikkoalueessa täytyy olla tiivistelmän otsikko kirjoitettuna isoilla, vahvennetuilla kirjaimilla 1,5 rivivälillä ja keskennettynä sekä tämän jälkeen kirjoittajien nimet ja erillisellä rivillä osoitteet ykkösen rivivälillä. Kirjoittajien nimet esitetään kokonaan (ei etukirjaimilla) ilman titteleitä. Grafiikan ja taulukoiden käyttöä suositellaan. Viitteet kirjoitetaan ykkösen rivivälillä ja numeroidaan arabialaisilla numeroilla siinä järjestyksessä kuin niihin on viitattu tekstissä. Kirjoituskielet on mielellään suomi.

Tiivistelmistä lähetetään Katja Koistiselle (Orion Pharma, PL 65, 02101 Espoo, E-mail: katja.koistinen@orion.fi) yksi paperiversio sekä joko 3 ½ ” disketti- tai sähköpostiversio (Microsoft Word-ohjelmalla kirjoitettu). Tiivistelmien on oltava perillä viimeistään ti **9.1.2001**.

TERVETULOA!

FYSIKAALISEN FARMASIAN XII VUOSITTAINEN SYMPOSIUM

BIOMATERIAALIT JA BIOMATERIAALITUTKIMUS

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

Ohjelma

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

Postereiden tulee olla paikoillaan kello 9.00 mennessä.

TIEDOITUSASIOITA

Jäsenasiat

Yhdistyksen uusiksi varsinaisiksi jäseniksi on hyväksytty seuraavat henkilöt:

Pauliina Voutilainen sekä Anna Jørgensen

OLETHAN MUISTANUT MAKSAA VUODEN 2000 JÄSENMAKSUN?

Jäsenmaksun voi maksaa tilille Merita Espoo-Tapiola 111230-241189. Jäsenmaksu on varsinaisilta jäseniltä 80 mk ja opiskelijajäseniltä 40 mk. Merkitse pankkisiirron tiedonanto-osaan oma nimesi.

Jäsentietojen muutoksista voit ilmoittaa Tommy Tarvaiselle.

Osoite: Kuopion yliopisto
Farmasian teknologian ja biofarmasian laitos
PL 1627
70211 Kuopio
email: tommy.tarvainen@uku.fi