

POLYMORFI

1 / 2001



ISSN 1236-4002

ISSN 1458-5820 (pdf)

POLYMORFI 1 / 2001

Fysikaalisen farmasian yhdistyksen jäsenlehti

SISÄLLYSLUETTELO

Puheenjohtajan palsta.....	1
<i>Gradutiivistelmät</i>	
Kosteuden merkitys kiinteiden lääkevalmisteiden tuotekehityksessä.....	2
Magnesiumstearaattijauheiden ominaispinta-ala ja pseudopolymorfia.....	3
Säädellysti lääkeainetta vapauttavien felodipiinimikropartikkeleiden valmistaminen.....	4
<i>Väitöskirjatiivistelmät</i>	
Uusia mahdollisuuksia säilyvyyden reaaliaikaiseen määrittämiseen kalorimetrialla.....	5
Mikrokiteisen ja silikonoidun mikrokiteisen selluloosan reologiset ominaisuudet sekä veden sitoutuminen selluloosaan.....	7
Lämpötilan vaikutus sorbitaaniestereiden monomolekulaarisiin kerroksiin faasirajapinnoilla sekä materiaaliominaisuuksiin.....	12
Elohopeaporosimetrin ja typpiadsorption käyttö farmaseuttisten näytteiden rakenteen määrittämisessä.....	14
Fysikaalisen farmasian XIII vuosittainen symposium: yleinen informaatio sekä ohjelma.....	17

Julkaisija:

Fysikaalisen farmasian yhdistys r.y.

PUHEENJOHTAJAN PALSTA

Hyvät Yhdistyksen Jäsenet

Tapahtumarikas vuosi alkaa olla loppuillaan – vuoden aikana järjestettiin sekä Suomessa että maailmalla erittäin kiinnostavia fysikaalisen farmasian alaa koskettelevia tapahtumia. *XVI Helsinki University Congress of Drug Research* kesäkuussa tarjosi mahdollisuuden tavata todellinen alamme Grand Old Man, professori D.J.W. Grant Minnesotan yliopistosta. Kansainvälisen Itä-Länsi – ottelun täydensi Moskovan yliopistosta saapunut professori P.M. Zorkii. Professori Grant analysoi esityksessään kiteisen tilan muodostumista ja linkkasi esityksensä myös molekyylinmallituksen mahdollisuuksiin. Professori Zorkii esitteli teorioitansa liittyen molekulaarisiin agglomeraatteihin, joiden avulla voidaan selittää eri polymorfisten muotojen eroja biologisessa käytettävyydessä. Farmasian alan suurin vuosittainen tapahtuma *AAPS Annual Meeting* (American Association of Pharmaceutical Sciences) lokakuussa käsitteli kattavasti kiinnostavia aiheita. Puolenpäivän luentosarjoja oli tarjolla suolanvalinnan merkityksestä, kiinteän tilan analysointimenetelmien kehityksestä, reaaliaikaisten *in-situ* tekniikoiden mahdollisuuksista kiinteän olomuodon karakterisoinnissa, prosessianalytiikan kehityksestä, metastabiilin tilan merkityksestä, pienen (miniatyrisoidun) mittakaavan prosessikehityksestä sekä stabiilisuustutkimuksen työkaluista. Kaikki tämä yhdistettynä noin 8000 osallistujaan ja miltei 2000 posteriin tarjosi todella elämyksellisen viikon 1600 metrin korkeudessa Denverissä.

Fysikaalisen Farmasian Yhdistyksen hallitus on teroittanut kyntensä, ja olemme valmistelleet jäsenistölle tilaisuuden kokoontua vuosittaiseen symposiumiimme. Saamme mahdollisuuden tutustua Turun uuteen Pharmacyyn, jonne kokoonnumme kahden teeman ympärille. Esitykset tulevat käsittelemään keuhkolääkintätutkimuksen suuntauksia ja molekyylinmallituksen mahdollisuuksia. Luonnollisesti paikalla ovat myös nuoret alamme lupaukset useiden posteriesitysten voimalla. Siis todellinen iskun paikka lahjakkaiden kykyjen rekrytointia suunnittelevalle.

Tämä Polymorfin numero antaa katsauksen vuoden aikana valmistuneisiin opinnäytetöihin. Elektronista tiedottamista on myös kehitetty, joten yhdistyksen kotisivuja kannattaa seurata (<http://www.physics.utu.fi/industrial/fyfa>). Toivon koko hallituksen puolesta, että tämä läpileikkaus antaa kuvan suomalaisen fysikaalisen farmasian tutkimuksen tasosta. Osaamistamme ei todellakaan tarvitse hävetä, sillä olemme epäilemättä maailman laatujohtajia usealla eri osa-alueella. Eli, ei piiloteta kynttilää vakan alle vaan esitellään sitä tammikuussa Turussa.

Hilpein talviterveisin,

pj Jukka Rantanen
jukka.rantanen@helsinki.fi

KOSTEUDEN MERKITYS KIINTEIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TUOTEKEHITYKSESSÄ

Niina Jänismäki, Kuopion yliopisto, farmaseuttinen tiedekunta,
Farmasian teknologian ja biofarmasian laitos, proviisorin koulutusohjelma,
Opinnäytetutkielma (toukokuu 2001), opinnäytetyöntutkielman ohjaajat: FaT Eero Suihko,
prov. Pauliina Ahokanto ja FM Timo Mämmelä

Avainsanat: kostuminen, adsorptio, desorptio, suhteellinen kosteus, tärkkelysasettaatti, HMA

TIIVISTELMÄ

Kirjallisessa osassa käsitellään kosteuden merkitystä kiinteiden lääkevalmisteiden tuotekehityksessä erityisesti fysikaalisten vaikutusten eli kosteuden sorption kannalta. Kosteus voi imeytyä kiinteään aineeseen joko kaasui- tai nestefaasissa. Sorption syynä on systeemin pyrkimys minimienergiatilaan ja toisaalta taas mahdollisimman epäjärjestyneeseen tilaan. Nämä kaksi eteenpäin ajavaa voimaa vaikuttavat aineen sorptiokykyyn.

Jauheseosten valuvuuteen suuri suhteellinen kosteus vaikuttaa lisäämällä adheesio- ja koheesivoimia, jolloin materiaalin valuvuus huononee. Toisaalta pieni kosteus materiaalissa vähentää elektrostaattisia voimia ja parantaa valuvuutta ja esimerkiksi tablettien puristuvuutta. Matalissa kosteuksissa tablettiin adsorboitunut vesi lisää tablettien vetomurtolujuutta. Korkeissa suhteellisissa kosteuksissa kondensoitunut vesihöyry häiritsee jauhepartikkelien välisiä atraktiivisia voimia ja vähentää murtolujuutta. Jokaisella materiaalilla onkin oma optimikosteus, jossa lujimmat tabletit muodostuvat.

Kokeellisessa osassa tutkittiin lämpötilan vaikutusta tärkkelys- ja selluloosajohdosten kosteuskäyttäytymiseen. Menetelminä käytettiin HMA-8-laitetta (Puuman Oy, Kuopio), jonka toiminta perustuu gravimetriseen massan muutoksen määrittämiseen sekä isotermaalista mikrokalorimetriä (IMC). HMA-8 soveltui hyvin jauheiden kosteuskäyttäytymisen tutkimiseen. Sen sijaan IMC ja sen suljettu ampulli-menetelmä eivät sellaisenaan sovellu kostumisilmion entalpioiden määrittämiseen, reaktion nopean alun vuoksi. Menetelmä toimii kuitenkin hyvin HMA-mittauksia tukevana ja kvalitatiivisena tutkimuksena.

Tutkituista polymeereistä tärkkelysasettaatti imi itseensä vähiten ja natiivi perunatärkkelys eniten kosteutta suhteellista ilmakestettä (RH%) nostettaessa, kaikissa tutkituissa lämpötiloissa. HPMC imi itseensä kosteutta vähemmän kuin natiivitärkkelys, mutta enemmän kuin tärkkelysasettaatti. Korkeimmassa suhteellisessa ilman kosteudessa (n.90%, 25°C) tärkkelysasettaatti imi itseensä lähes 9% ja natiivitärkkelys lähes 30% kosteutta. Tärkkelyksen modifiointi asetyloimalla vähentää aineen hydrofiilisyyttä, mutta ei tee sitä täysin hydrofobiseksi. Lämpötilan nostaminen vähentää kaikkien tutkittujen polymeerien kosteuden sorptiota.

MAGNESIUMSTEARAATTIJAUHEIDEN OMINAISPINTA-ALA JA PSEUDOPOLYMORFIA

Mikko Koivisto, Turun Yliopisto, Fysiikan laitos
Pro gradu –tutkielma (elokuu 2001), Fysiikka
78 s., 9 liites.

Avainsanat: magnesiumstearaatti, ominaispinta-ala, pseudopolymorfia, esikäsittely

TIIVISTELMÄ

Magnesiumstearaatti on lääketeollisuudessa yksi eniten käytetyistä tabletoinnin apuaineista. Se on liukuaine, joka helpottaa tabletointiprosessia esimerkiksi vähentämällä kitkaa tablettia puristettaessa. Magnesiumstearaatin ominaispinta-ala vaikuttaa oleellisesti aineen liukuominaisuuksiin, ja tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää magnesiumstearaatin ominaispinta-alaan vaikuttavat tekijät. Toinen tutkimuksen tärkeä tavoite oli tutkia esikäsittelyn vaikutusta magnesiumstearaatin ominaispinta-alaan ja rakenteeseen, ja sen perusteella löytää mahdollisimman toistettava menetelmä magnesiumstearaatin ominaispinta-alan määrittämiseksi.

Tutkimuksen kohteena oli yksitoista eri valmistajan tai eri valmistuserän magnesiumstearaatinäytettä, jotka olivat joko eläin- tai kasvipäisiä. Koska lääketeollisuudessa ollaan siirtymässä eläinperäisestä magnesiumstearaatista kasvipäiseen, oli tutkimuksen tarkoituksena selvittää myös miten eläin- ja kasvipäisen magnesiumstearaatin fysikaaliset ominaisuudet mahdollisesti toisistaan poikkeavat.

Tutkimusten perusteella erilaisten magnesiumstearaattien ominaisuudet palautuvat aineen kiderakenteeseen. Suurin kidekenteeseen vaikuttava tekijä on kideveden määrä ja laatu – tutkituissa magnesiumstearaattierissä esiintyi kolmea erilaista kidevesimuotoa eli pseudopolymorfia.

Ominaispinta-alamääritykset tehtiin sekä staattisella että dynaamisella kaasuaSORPTIO-menetelmällä BET-teoriaa soveltaen. Samalla määritettiin aineen huokoskokojakauma. Rakennetutkimuksissa käytettiin röntgendiffraktometriä, differentiaalista pyyhkäisy-kalorimetriä, termogravimetriä sekä pyknometriä. Lisäksi näytteiden kosteus-käyttäytyminen tutkittiin gravimetrisesti HMA-8 -analysaattorilla.

Suurin ominaispinta-ala on näytteillä, joilla on eniten kidevettä eli magnesiumstearaatti trihydraateilla. Vastaavasti pienimmät ominaispinta-alat mitattiin monohydraateista. Näytteiden alkuperä ei suuresti vaikuttanut niiden ominaisuuksiin. Esikäsittely liian korkeassa lämpötilassa aiheutti magnesiumstearaatin dehydratoitumisen ja kide-rakenteen muuttumisen, josta seurasi ominaispinta-alan pieneneminen jopa viidennekseen alkuperäisestä. Suurin muutos havaittiin trihydraateissa.

Magnesiumstearaatti ei ole mittausten perusteella kovin hydrofiilinen aine, mutta kaasuaSORPTIOMITTAUKSIA varten näytteet tulisi esikäsitellä epäpuhtauksien ja kosteuden poistamiseksi, sekä toistettavimpien tulosten saavuttamiseksi. Näytteet tulisi kuitenkin käsitellä riittävän matalassa lämpötilassa (n. 45 °C), jolloin muutokset aineen kide-rakenteessa voitaisiin minimoida.

SÄÄDELLYSTI LÄÄKEAINETTA VAPAUTTAVIEN FELODIPIINIMIKROPARTIKKELEIDEN VALMISTAMINEN

Marja Savolainen, Helsingin yliopisto, Farmasian laitos, Farmasian teknologian osasto
Pro gradu –tutkielma (kesäkuu 2001), 77s.
(Kokeellinen osuus suoritettu AstraZeneca R&D Mölndalissa)

Avainsanat: kiinteä dispersio, mikropartikkeli, sumujähmetys, säädelty vapautuminen

Tutkielmassa on perehdytty kiinteisiin dispersioihin ja mahdollisuuteen säädellä heikkoliukoisten lääkeaineiden liukenemisnopeuksia niiden avulla. Pääpaino oli hidastetusti lääkeainetta vapauttavissa kiinteissä dispersioissa sekä kiinteiden dispersioiden karakterisoinnissa ilmenevissä ongelmissa.

Kokeellisessa osassa valmistettiin sumujähmettämällä heikosti veteen liukenevasta lääkeaineesta, felodipiinista, mikropartikkeleita käyttäen matriksimateriaalina erilaisia lipidejä sekä niiden ja hydrofiilisten polymeerien seoksia. Lääkeaine liotettiin sulatettuun matriksimateriaalin/materiaaleihin ja sumutettiin -50°C astiaan, jolloin muodostuneet pisarat jähmettyivät. Dissoluutiokokeita varten mikropartikkelit puristettiin tableteiksi käyttäen mikrokiteistä selluloosaa täyteaineena.

Pyyhkäisyelektronimikroskooppikuvien (SEM) ja kuva-analyysin perusteella havaittiin, että muodostuneet partikkelit olivat pyöreitä ja halkaisijan mediaani oli 25-35 μm . Jauheröntgendiffraktometri (XRPD), FT-Raman spektroskopia ja hot stage mikroskopia (HSM) tulokset osoittivat, ettei yhdelläkään felodipiini-apuainekoostumuksella syntynyt täydellistä kiinteää liuosta, jossa lääkeaine olisi molekuläärisesti jakautuneena matriksissa. Kaikissa näytteissä oli amorfisen felodipiinin lisäksi kiteistä felodipiinia. Kiteisen felodipiinin määrä oli kuitenkin riippuvainen käytetyistä apuaineista ja vaihteli huomattavasti eri koostumusten välillä. Lisäksi havaittiin, että näytteissä oleva kiteinen felodipiini oli prosessin aikana muuttunut alkuperäisestä poikkeavaksi kidemuodoksi.

Dissoluutiokokeet vahvistivat, että felodipiinin liukenemisnopeutta pystyttiin säätelemään. Hidastettu lääkeaineen vapautuminen saavutettiin ainoastaan tableteista. Felodipiini vapautui liian nopeasti partikkeleista. Felodipiinin kiteisyysasteella ja sillä, kuinka helposti tabletit hajosivat dissoluutiokokeen aikana, oli suurempi vaikutus lääkeaineen liukenemisnopeuteen kuin matriisin lipofiilisyydellä.

FT-IR spektroskopia osoitti, että felodipiinin ja kaikkien käytettyjen apuaineiden välillä esiintyi vetysidoksia. Vetysidoksilla on tärkeä merkitys kiinteiden dispersioiden stabiilisuudelle. Jatkossa olisikin syytä selvittää mahdolliset ajan myötä ilmenevät muutokset felodipiinin ja apuaineiden kidemuodoissa ja kiteisyysasteissa sekä niiden vaikutus felodipiinin vapautumisnopeuteen.

UUSIA MAHDOLLISUUKSIA SÄILYVYYDEN REAALIAIKAISEEN MÄÄRITTÄMISEEN KALORIMETRIALLA

(Isothermal Microcalorimetry Studies on Solid State Stability of Pharmaceuticals, University of Turku, 1999)

Vesa-Pekka Lehto, Fysiikan laitos, Turun yliopisto

Fysikaalisen materiaalitutkimuksen merkitys on viime vuosina jatkuvasti korostunut tutkittaessa farmaseuttisten materiaalien ja formulaatioiden ominaisuuksia. Tänä päivänä tiedostetaan selvästi, ettei perinteisten kvantitatiivisten, useimmiten kemialliseen analytiikkaan perustuvien tutkimusten avulla voida karakterisoida ja ennustaa kaikkia niitä kiinteissä farmaseuttisissa materiaaleissa tapahtuvia muutoksia, jotka aiheuttavat ongelmia materiaalien prosessoinnissa, hyväksikäytettävyydessä ja säilyvyydessä. Tässä työssä onkin pureuduttu aiheeseen, joka on modernin lääkekehityksen kannalta tärkeää ja ajankohtaista.

Tutkimustyö keskittyi määrittämään farmaseuttisten materiaalien faasimuutoksia yhdisteiden säilyvyyskinetiikan kannalta käyttäen röntgendiffraktion ja termoanalytiikan suomia mahdollisuuksia. Työssä pyrittiin erityisesti kartoittamaan isotermisen lämmönjohtavuusmikrokalorimetrin (IMC) soveltuvuutta ja käyttömahdollisuuksia farmaseuttisten materiaalien hitaiden faasimuutosten tutkimuksessa. Lisäksi keskityttiin kalorimetrisella mittauksella havaittujen faasimuutosten reaktiomekanismin ja reaktiokinetiikan selvittämiseen. Apuna lääkeaineiden fysikaalisen säilyvyyden tutkimisessa käytettiin muun muassa kulmaerotteista jauhediffraktometriä (XRD) ja differentiaalista pyyhkäisykalorimetriä (DSC), joiden antamaa informaatiota on käytettiin täydentämään ja tukemaan IMC:llä mitattuja tuloksia. Yhdistelemällä saadut tulokset sopivalla tavalla saatiin tarkempaa informaatiota tapahtuvista ilmiöistä. Lisäarvon työlle antoi se seikka, että IMC:n suomia mahdollisuuksia ei ole vielä osattu kansallisesti laajalti soveltaa farmaseuttisessa materiaalitutkimuksessa, vaan tämä työ on vasta alkamassa.

Tutkimustyön kohteet sisälsivät kahden amorfisen farmaseuttisen materiaalin (tripalmitin ja sterotex K) uudelleenkiteytymisen tai järjestäytymisasteen kasvun tutkimisen, erään lääkeaineen (caffeine) polymorfisen faasitransition määrittämisen sekä kosteuden vaikutuksen selvittämisen erään lääkeaineen (cefadroxil) eri muotojen stabiiliuteen. Lisäksi viimeisessä osatyössä suunniteltiin ja toteutettiin lisälaitteisto, joka mahdollistaa materiaalin valoherkkyyden reaaliaikaisen määrittämisen. IMC todettiin soveltuvan hyvin tehtyyn tutkimukseen ja antavan nopeaa ja luotettavaa informaatiota ilmiöistä. Ei-spesifisenä mittausten menetelmänä IMC tarvitsee kuitenkin reaktioiden perusmekanismin tutkimisessa tuekseen muita analyysimenetelmiä.

Faasitransitiotutkimusten yhteydessä tuli tietyissä tapauksissa esille Arrhenius-yhtälön kelpaamattomuus nopeusvakioiden ekstrapoloimiseen. Tämä on merkittävä havainto, sillä perinteiset säilyvyydetutkimukset useinkin perustuvat juuri Arrhenius-yhtälön hyväksikäyttöön, mikä perustuu olettamukseen, että reaktiomekanismi on lämpötilariippumaton tarkastellulla lämpötilavälillä. Tripalmitiinilla uudelleenkiteytyminen alkoi erillisellä ydintymisprosessilla, kun taas kofeiinilla polymorfisen transition todettiin alkavan alueilta, joihin oli termisen käsittelyn johdosta varastoitunut ylimäärin sisäistä energiaa. Molemmissa tapauksissa Arrhenius-yhtälön soveltaminen on tehtävä harkiten. Lisäksi kofeiinin ja sterotex K:n transitioiden yhteydessä todettiin aktivaatioenergian muuttuvan reaktion edetessä, vaikka sinällään reaktiomekanismi pysyikin samanlaisena eri lämpötiloissa.

Kosteuden vaikutus kefadroksoilin eri muotojen stabiiliuteen pystyttiin mikrokalorimetrisesti määrittämään tarkasti ja varmasti. Tarkastelemalla tuloksia gravimetrisen absorptiomääritysten valossa voitiin amorfisen muodon kiteytyminen monohydraatiksi tulkita yksiselitteisesti.

Ensinnäkin, amorfinen materiaali absorboi voimakkaasti kosteutta, jolloin absorboitunut vesi alensi jonkin amorfisen materiaalin alueen lasisiirtymälämpötilan alle mittauslämpötilan, jolloin kiteytyminen tapahtui tässä alueessa silmänräpäyksessä. Tämän jälkeen kiteytynyt osuus luovutti osan kosteudesta ympäristöönsä, josta se absorboitui vielä amorfisena olevaan osuuteen, joka puolestaan kiteytyi. Näin kiteytymisprosessi eteni läpi koko näytteen.

Työn viimeisessä osiossa suunniteltiin ja rakennettiin mikrokalorimetrin yhteyteen lisälaitteisto, joka mahdollisti farmaseuttisten jauheiden ja liuosten fotostabiiliuden määrittämisen. Mittauksilla pystytään nopeasti määrittämään fotoreaktion kynnysaallonpituus ja aallonpituusriippuvuus. Käytettyjen malliaineiden osalta saadut tulokset olivat yhtenevät kirjallisuuden arvojen kanssa.

Väitöskirjatyo koostui seuraavista yhteisjulkaisuista:

- I V. Hongisto, V-P. Lehto, and E. Laine:
X-ray diffraction and microcalorimetry study of the $\alpha \rightarrow \beta$ transformation of tripalmitin
Thermochim. Acta **276**, 229-242 (1996).
- II V-P. Lehto and E. Laine:
A kinetic study of polymorphic transition of anhydrous caffeine with microcalorimeter
Thermochim. Acta **317**, 47-58 (1998).
- III V-P. Lehto and E. Laine:
A kinetic study on crystallization of an amorphous lubricant
Pharm. Res. **14**, 899-904 (1997).
- IV V-P. Lehto and E. Laine:
Assessment of physical stability of different forms of cefadroxil at high humidities
Int. J. Pharm. **163**, 49-62 (1998).
- V V-P. Lehto, J. Salonen and E. Laine:
Real time detection of photoreactivity in pharmaceutical solids and solutions with isothermal microcalorimetry
Pharm. Res. **16**, 368-373 (1999).

MIKROKITEISEN JA SILIKONOIDUN MIKROKITEISEN SELLULOOSAN REOLOGISET OMINAISUUDET SEKÄ VEDEN SITOUTUMINEN SELLULOOSAAN

Pirjo Luukkonen*, Farmasian teknologian osasto, Helsingin yliopisto

*Product Development, AstraZeneca R&D Mölndal, S-43183 Mölndal, Sweden.

Email: pirjo.luukkonen@astrazeneca.com

Johdanto

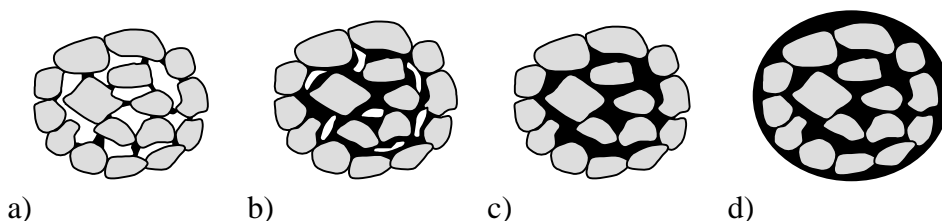
Rakeistustutkimukset ovat perinteisesti keskittyneet kuivien jauheiden ja rakeiden tutkimiseen. On kuitenkin tunnettu tosiasia, että vesi vaikuttaa sekä farmaseuttisten apuaineiden fysikaalisiin että kemiallisiin ominaisuuksiin. Riippuen aineen ominaisuuksista vesi voi adsorboitua kiinteän aineen pinnalle, absorboitua aineen amorfiseen osaan, kondensoitua huokosiin, muodostaa kidevettä tai liuottaa kiinteää ainetta.

Mikrokiteinen selluloosa (MCC) on hyvin yleinen apuaine lääkkeenvalmistus-prosesseissa, mm. suorapuristuksessa ja kostearakeistuksessa. Lisäksi MCC on välttämätön apuaine valmistettaessa pellettejä ekstruusio-sferonisaatiomenetelmällä. Selluloosan rakenne on huokoinen, minkä lisäksi se sisältää sekä kiteisiä että amorfisia osia. Veden ja selluloosan vuorovaikutus on monimutkainen ja veden sitoutumisesta selluloosaan on olemassa useita teorioita.

Jotta ymmärrettäisiin kostean raemassa käyttäytyminen eri prosessien aikana, on tärkeää ymmärtää veden ja kiinteän aineen vuorovaikutukset sekä veden sitoutuminen kiinteään aineeseen. Tämä on erityisen tärkeää silloin, kun kiinteän aineen ominaisuudet muuttuvat kostumisen ja kuivumisen aikana, kuten mikrokiteisellä selluloosalla. Kosteita raemassoja ja niiden ominaisuuksia on tutkittu hyvin vähän eikä menetelmiä ole tähän mennessä vertailtu. Väitöskirjatyön tarkoituksena oli tutkia mikrokiteisen ja silikonoidun mikrokiteisen selluloosan reologisia ominaisuuksia sekä veden sitoutumista selluloosamassoihin. Tutkimuksen tarkoituksena oli ymmärtää kiinteä-vesi vuorovaikutuksia ja vertailla kosteiden raemassojen tutkimusmenetelmiä.

Nestesaturaatioteoria

Kostean raemassan sitoutumismekanismit riippuvat kapillaari- ja rajapintavoimista hiukkasten välillä. Newitt ja Conway-Jones jakoivat rakeistuksen kolmeen eri vaiheeseen (pendulaari, funikulaari ja kapillaari, Kuva 1a-c), joihin Barlow myöhemmin lisäsi pisaravaiheen (Kuva 1d.). Kostean raemassan kohesiivisuus kasvaa nestemäärän myötä, kunnes raemassa saavuttaa pisaravaiheen ja ylikostuu.



Kuva 1. Nestesaturaatiomalli.

Veden ja selluloosan vuorovaikutukset

Newitt ja Conway-Jones käyttivät nestesaturaatioteorian malliaineena hiekanjyviä, joissa vesi voi olla ainoastaan hiukkasten pinnalla ja niiden välissä. Veden ja selluloosan vuorovaikutus on kuitenkin huomattavasti monimutkaisempi, ja vettä tarvitaan runsaasti, jotta kapillaarivaihe saavutetaan. Ensimmäiset vesimolekyylit adsorboituvat selluloosan pinnalle ja sitoutuvat vapaisiin hydroksyyliiryhmiin vetysidoksin. Kun vettä tulee enemmän, vesi menee selluloosaketjujen väleihin ja löysentää selluloosan rakennetta, minkä seurauksena selluloosaketjujen liikkuvuus lisääntyy ja lasisiirtymälämpötila laskee. Suurilla kosteuspitoisuuksilla vesi kondensoituu huokosiin ja pieniin koloihin fibrillien väliin, vettä saattaa olla myös kuitujen välissä. Lisäksi vesi absorboituu selluloosan amorfisiin osiin.

Termodynaamisesti vesi voidaan jakaa jäätymättömään (nonfreezing), sitoutuneeseen jäätyvään (freezing bound) ja vapaaseen (free) veteen. Selluloosan pinnalla olevat kolme ensimmäistä vesikerrosta ovat jäätymätöntä vettä. Korkeasta paineesta johtuen pienissä huokosissa olevalla vedellä on alentunut sulamispiste, minkä vuoksi sitoutunut jäätyvä vesi sulaa nollan alapuolella. Vettä, jolla on tavalliset termodynaamiset ominaisuudet, kutsutaan vapaaksi vedeksi. Vapaata vettä voi olla sekä kuitujen sisä- että ulkopuolella.

Veden mennessä selluloosaketjujen väleihin selluloosa turpoo. Kun vesi poistuu selluloosaketjujen välistä, ketjujen hydroksyyliiryhmät sitoutuvat toisiinsa uudestaan vetysidoksin, ja selluloosa kutistuu. Ilmiö tunnetaan hyvin paperipuolella, jossa sitä kutsutaan sarveistumiseksi (hornification). Mikrokiteisellä selluloosalla ilmiö nähdään hyvin tiiviinä rakeina, joiden puristusominaisuudet ovat erittäin huonot.

Kokeellinen osa

Materiaalit

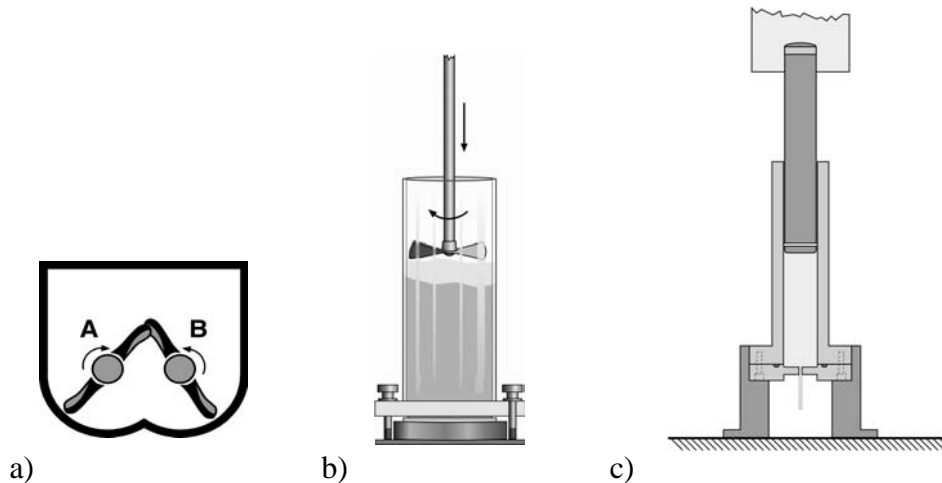
Tutkimuksessa vertailtiin kahta mikrokiteistä selluloosaa (MCC); Avicel PH 101- ja Emcocel 50M-laatuja sekä silikonoitua mikrokiteistä selluloosaa, Prosolv 50. Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa (SMCC) sisältää 2 % kolloidista piidioksia. Rakeistusreometri- ja NIR-määrittämissä käytettiin lisäksi laktoosimonohydraattia ja lasikuulia.

Menetelmät

Mikrokiteisestä ja silikonoidusta mikrokiteisestä selluloosasta valmistettujen kosteiden massojen reologisia ominaisuuksia tutkittiin kolmella eri reometrillä (rakeistus-, jauhe- ja kapillaarireometri, Kuva 2.). Veden sitoutumista mikrokiteiseen selluloosaan tutkittiin sekä NIR-spektroskopiolla että DSC:lla (termoporosimetria). Termoporosimetriaa käytettiin myös kosteiden selluloosamassojen huokoskokojakauman määrittämiseen.

Reologiset ominaisuudet (1-3)

Rakeistusreometri (mixer torque rheometer) ja jauhereometri (powder rheometer) mittaavat kostean raemassan vääntövastusta. Massan kohesiivisuus, ja täten vääntövastus, kasvavat vesipitoisuuden kasvaessa, kunnes massa on ylikostunut, jolloin vesi toimii rakeiden välissä liukuaineena ja vääntövastus pienenee nopeasti. Kapillaarireometri (capillary rheometer) sen sijaan mittaa materiaalin normaaleja reologisia ominaisuuksia, kuten valumiskäyttäymistä ja elastisuutta.



Kuva 2. a) Rakeistusreometri (mixer torque rheometer) b) jauhereometri (powder rheometer) ja c) kapillaarireometri (capillary rheometer).

NIR-spektroskopia (4)

NIR-spektroskopia mittaa näytteestä heijastuvaa valoa. Koska materiaalin fysikaaliset ja kemialliset ominaisuudet vaikuttavat veden heijastumiseen näytteestä, NIR-spektroskopiaa voidaan käyttää materiaalien vedenottokyvyn mittaamiseen. NIR-spektroskopia pystyy erottamaan materialiin eri tavalla sitoutuneet vedet toisistaan, mm. kideveden ja vapaan veden.

Termoporosimetria (5)

Termoporosimetriamittaukset tehdään DSC:lla. Ensin näytteet jäädytetään, minkä jälkeen ne sulatetaan asteittain. Eri kokoisissa huokosissa oleva vesi sulaa eri lämpötiloissa. Kosteiden massojen huokoskokojaukauma voidaan laskea veden sulamislämpötiloista Gibbs-Thomsonin yhtälön mukaisesti.

Solute exclusion-menetelmällä määritetään, kuinka paljon selluloosapartikkelit pystyvät ottamaan vettä sisäänsä. Menetelmä perustuu korkeamolekyylipainoisen dekstraaniliuoksen pitoisuuden mittaamiseen

Tulokset

Selluloosalaatujen erot

Mikrokiteiset selluloosalaadut, Avicel ja Emcocel, olivat hyvin samanlaisia kuivina jauheina. Avicelin ja Emcocelin ominaisuudet erosivat vasta sitten, kun ne sekoitettiin veden kanssa. Tutkimuksen perusteella Avicel-massat pystyivät pitämään sisällään enemmän vettä kuin Emcocel-massat. On kuitenkin hyvä pitää mielessä, että tutkimuksessa käytettiin vain yhtä erää kummastakin MCC-laadusta.

Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa, Prosolv, valui paremmin verrattuna perinteisiin MCC-laatuihin. SMCC:lla on pienempi kontaktikulma ja noin viisi kertaa suurempi ominaispinta-ala kuin MCC-laaduilla. Lisäksi Prosolv turpoo enemmän ja nopeammin kuin Avicel ja Emcocel.

Menetelmien arviointi

Sekä vääntövastus- että NIR-mittaukset sopivat kaikenlaisille materiaaleille, ja ennen kaikkea ne sopivat reaaliaikaisen prosessin seurantaan. NIR-spektroskopia on kuitenkin houkuttelevampi vaihtoehto, sillä sen avulla saadaan sekä fysikaalista että kemiallista tietoa näytteestä. Ekstruusio-sferonisaatioon tarvittava vesimäärä nähdään helposti vääntövastuksen maksimista (kapillaarivaihe), tulosten korrelointi tavalliseen rakeistukseen on huomattavasti vaikeampaa.

Kapillaarireometria voidaan käyttää aineiden reologisten ominaisuuksien tutkimiseen sekä ekstruusio-sferonisaatioon soveltuvien materiaalien seulontaan. Menetelmä on kuitenkin erittäin hidas, ja tulosten korrelointi materiaalien ekstruusio-ominaisuuksiin on vaikeaa.

Termoporosimetria mahdollistaa kosteiden selluloosamassojen huokoskoon määrittämisen. Yhdistettynä *solute exclusion*-tekniikkaan, menetelmät pystyvät erottelamaan eri vesifraktiot kosteista massoista. Molemmat menetelmät vaativat kuitenkin näytteen valmistuksen ja ovat näin ollen liian hitaita prosessikontrolliin. Menetelmien huonona puolena on, etteivät ne sovi vesiliukoisille aineille.

Yhteenvedo

Vesipiikkien korkeus pystyttiin korreloimaan kostean massan kohesiivisuuteen rakeistusreometrimittauksissa, eli NIR-spektroskopiaa voidaan hyvin todennäköisesti käyttää rakeistuksen loppupisteen määrittämiseen reaaliaikaisissa prosesseissa. Termoporosimetrian avulla pystyttiin erottamaan neljä erilaista vesifraktiota selluloosamassoissa. Rakeistetut massat pystyivät pitämään enemmän vettä sisällään kuin rakeistamattomat massat. Termoporosimetriatulokset olivat yhteneväiset NIR-spektroskopiatulosten kanssa, mikä ennakoiti, että veden sitoutuminen selluloosaan nähdään samalla tavalla molemmilla menetelmillä. Tutkimuksessa käytetyt menetelmät antoivat uutta tietoa kostean raemassan ominaisuuksista sekä veden sitoutumisesta mikrokiteiseen selluloosaan.

Väitöskirja perustuu seuraaviin julkaisuihin:

1. Luukkonen P., Schæfer T., Hellén L., Juppo A. M. and Yliruusi J. 1999. Rheological characterization of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses using a mixer torque rheometer, *Int.J.Pharm.* **188** 181-192.
2. Luukkonen P., Schæfer T., Podczeck F., Newton J.M., Hellén L. and Yliruusi J. 2000. Characterization of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses using a powder rheometer. *Eur.J.Pharm.Sci.* **13**(2) 143-149.
3. Luukkonen P., Newton J.M., Podczeck F. and Yliruusi J. 2000. Use of a capillary rheometer to evaluate the rheological properties of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses. *Int.J.Pharm.* 216 (1-2) **147-157**.
4. Luukkonen P., Rantanen J., Mäkelä K., Räsänen E., Tenhunen J. and Yliruusi J. 2000. Characterization of silicified microcrystalline cellulose and α -lactose monohydrate wet masses using near infrared spectroscopy. *Pharm.Dev.Technol.* **6** 1-9.
5. Luukkonen P., Maloney T., Rantanen J., Paulapuro H. and Yliruusi J. 2001. Microcrystalline cellulose-water interaction – a novel approach using thermoporosimetry. *Pharm.Res.* **18** (11) 1562-1569.

LÄMPÖTILAN VAIKUTUS SORBITAANIESTEREIDEN MONOMOLEKULAARISIIN KERROKSIIN FAASIRAJAPINNOILLA SEKÄ MATERIAALIOMINAISUUKSIIN

Leena Peltonen

Farmasian teknologian osasto, Farmasian laitos, Helsingin yliopisto, PL 56 (Viikinkaari 5 E), 00014 Helsingin yliopisto, leena.peltonen@helsinki.fi

14.6.2001 Helsingin yliopistossa tarkastettu väitöskirjatyöni kohdistui farmaseuttisten faasirajapintojen tutkimiseen.

Tutkimuksen aiheena oli sorbitaaniestereiden, Spanien, rajapintakäyttäytyminen. Työn tarkoituksena oli määrittää Spanien hiilivetyketjun rakenteen sekä öljyfaasin hiilivetyketjun pituuden vaikutukset rajapintakäyttäytymiseen.

Sorbitaaniesterit ovat lääkevalmisteissa, kuten emulsioissa ja inhalaatiojauheissa, yleisesti käytettyjä pinta-aktiivisia aineita. Näiden pinta-aktiivisten aineiden avulla voidaan esimerkiksi kaksi toisiinsa muuten sekoittumatonta faasia saada yhdistettyä. Tällaisen kahdesta eri faasista muodostuvat lääkevalmisteen stabiilisuus riippuu valmisteen rajapinnan stabiilisuudesta, jota puolestaan hallitsevat faasirajapinnoilla tapahtuvat ilmiöt. Laajalle levinneestä hyödyntämisestään huolimatta sorbitaaniestereiden käyttäytymistä rajapinnoilla ei ole kuitenkaan aikaisemmin tarkemmin tutkittu.

Työssä käytettiin neljää eri sorbitaaniesteriä (sorbitaanimonolauraatti, Span 20; sorbitaanimonopalmitaatti, Span 40; sorbitaanimonostearaatti, Span 60; ja sorbitaanimonoleaatti, Span 80). Nämä neljä pinta-aktiivista ainetta eroavat toisistaan hiilivetyketjun pituuden (Span 20, Span 40 ja Span 60) tai ketjun jäykkyyden (Span 80:lla ketjussa kaksoissidos) puolesta. Tutkitut rajapinnat olivat: vesi-ilma, vesi-öljy, öljy-ilma sekä kiinteä-ilma rajapinnat. Lisäksi öljyfaasin koostumus vaihteli: käytetyt hiilivedyt olivat suoraketjuisia tyydyttyneitä hiilivetyjä pentaanista dodekaaniin. Tutkittu lämpötila-alue sisälsi sekä huoneenlämmön että ihmiskehon lämpötilan.

Pintapainemittaukset vesi-ilma rajapinnassa suoritettiin Langmuirin altaassa Wilhelmyn levyn avulla, pintajännitysmääritykset vesi-öljy rajapinnassa Du Noüy'n platinarenkaan avulla sekä monomolekulaaristen kerrosten paksuusmääritykset kiinteä-ilma rajapinnassa ellipsometrian keinoin. Lisäksi jauheröntgendiffraktometrisillä sekä kalorimetrisillä (DSC) mittauksilla määritettiin tutkittujen pinta-aktiivisten aineiden materiaaliominaisuudet.

Saatujen koetulosten perusteella sorbitaaniestereiden hiilivetyketjun pituudella ja jäykkyydellä sekä myös öljyfaasin hiilivedyn koostumuksella oli selvä vaikutus pintafilmiin käyttäytymiseen. Span 60, pinta-aktiivinen aine, jossa oli pisin hiilivetyketju, muodosti stabiileimmat ja tiiveimmät monomolekulaariset kerrokset. Tyydyttyneen hiilivetyketjun lyhentäminen, kaksoissidoksen läsnäolo hiilivetyketjussa sekä lämpötilan nosto aikaansaiivat laajentuneempia (epästabiilimpia) filmejä sekä pinta-aktiivisten aineiden kiteisyysasteen laskua.

Öljyfaasin muodostavan hiilivedyn molekyyli­massan lisääntyminen nosti pintajännitystä sekä alensi pinta-aktiivisen aineen varaamaa molekyyli­pinta-alaa rajapinnalla. Myös pintapaine kriittisessä misellikonsentraatiossa laski, sekä rajapinta-adsorptio että misellien muodostus adsorpoituneista molekyyli­leistä oli estyneempää öljyfaasin muodostaneen alkaanin hiilivetyketjun pidentyessä.

Sovellutusten kannalta tutkituista pinta-aktiivisista aineista mielenkiintoisin oli sorbitaanimonostearaatti (Span 60), koska sen muodostamat monomolekulaariset kerrokset olivat

stabiileimmat ja tiiveimmät eri lämpötiloissa kaikilla tutkituilla faasirajapinnoilla säilyttäen korkean stabiiliuden ja tiiviyden vielä ihmiskehon lämpötilassakin.

Viite:

Leena Peltonen: The interfacial behavior of sorbitan surfactant monolayers and the bulk properties of these surfactants as a function of temperature. Yliopistopaino, Helsinki, 2001. (pdf: <http://ethesis.helsinki.fi/>)

ELOHOPEAPOROSIMETRIN JA TYPIADSORPTION KÄYTTÖ FARMASEUTTISTEN NÄYTTEIDEN RAKENTEEN MÄÄRITYKSESSÄ

Sari Westermarck, FaT
Orion-yhtymä Oyj, Orion Pharma
Farmaseuttinen Osasto
Orionintie 1, PL 65, 02101 Espoo
sari.westermarck@orionpharma.com

JOHDANTO

Farmaseuttisten lähtöaineiden ja rakeiden huokoisuus vaikuttaa niistä puristettavien tablettien ominaisuuksiin. Tablettien huokosrakenne puolestaan vaikuttaa tabletin hajoamiseen ruoansulatuskanavassa, lääkeaineen vapautumiseen ja sitä kautta myöskin lääkeaineen vaikutukseen elimistössä. Elohopeaporosimetria ja typpiadsorptio ovat kiinteiden näytteiden huokosrakenteen määrittämis- ja analysointimenetelmiä. Elohopeaporosimetria käytetään yleisesti sementtinäytteiden, katalysaattoreiden ja adsorbenttien huokosrakenteen määrittämisessä. Menetelmän käyttö farmaseuttisten näytteiden analytiikassa on kuitenkin lisääntynyt. Teoriassa kuivatun näytteen porosimetrianalyysitulokset poikkeavat kosteassa säilytetyn näytteen tuloksesta, sillä ilmassa oleva kosteus adsorboituu näytteiden pintaan ja huokosiin ja näytteessä oleva vesi saattaa estää elohopeaa tunkeutumasta huokosiin. Näytteiden esikäsittelyn vaikutusta mittaustulokseen ei kuitenkaan ole aikaisemmin selvitetty.

Mannitoli ja mikrokiteinen selluloosa ovat rakeistuksessa ja tabletoinnissa yleisesti käytettyjä apuaineita. Mannitoli on ei-hygroσκοoppinen, mikrokiteinen selluloosa puolestaan turpooa joutuessaan kosketuksiin veden kanssa. Nämä lähtöaineet valittiin työhön nimenomaan niiden erilaisen vesiadsorptiokäyttäytymisen vuoksi. Näytteinä työssä käytettiin myös lähtöaineista märkä-rakeistuksella valmistettuja rakeita, sekä jauheista ja rakeista puristettuja tabletteja.

Porosimetrin mittaussnopeus, eli paineen muutosnopeus saattaa vaikuttaa porosimetrianalyysin tulokseen. Osa huokosista voi jäädä määrittämättä jos mittaussnopeus on liian suuri eikä elohopea ehdi tunkeutua huokosiin mittauksen aikana. Jos mittaussnopeudella ei ole merkitystä, voidaan analyysit suorittaa suurilla nopeuksilla käyttäen, ja säästetään työaikaa. Typpiadsorptiomenetelmällä saadaan mitattua pienemmät huokokset kuin elohopeaporosimetrillä. Osittain nämä menetelmät mittaavat päällekkäisen huokoskokoalueen, ja tuloksena saadaan samoja huokoisuusparametreja.

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää näytteiden esikäsittelyn sekä paineen muutosnopeuden vaikutusta elohopeaporosimetrianalyysin tulokseen. Tutkimuksessa selvitettiin rakeistuksen ja tabletoinnin vaikutusta mannitolin ja mikrokiteisen selluloosan huokosrakenteeseen, sekä verrattiin elohopeaporosimetrillä ja typpiadsorptiomenetelmällä saatuja tuloksia toisiinsa. Työn yhtenä tarkoituksena oli myös selvittää saadaanko menetelmien yhteiskäytöllä lisäinformaatiota näytteen rakenteesta verrattuna yksittäisiin mittaussnopeusmenetelmiin.

TULOKSET JA TULOSTEN TARKASTELU

Näytteiden esikäsittelyn ja mittaussnopeuden vaikutus elohopeaporosimetrianalyysin tulokseen

Lähtöaineita, rakeita sekä tabletteja säilytettiin kolmessa eri kosteusolosuhteessa ennen porosimetrimitauksia. Mikrokiteisen selluloosan turpoaminen veden vaikutuksesta havaittiin selvästi niin jauhe-, rae-, kuin tablettinäytteidenkin tuloksista. Teoriassa vesi täyttää pienimmät huokokset ja estää elohopeaa tunkeutumasta huokosiin, jolloin huokostilavuuden pitäisi pienentyä kosteuden lisääntyessä. Raenäytteissä kuitenkin pienten huokosten tilavuus lisääntyi kosteuden

lisääntyessä. Suorapuristustableteissa pienten huokosten tilavuus pieneni oletusten mukaan kosteuden lisääntyessä, rakeista suurimmalla puristusvoimalla puristetuissa tableteissa puolestaan pienten huokosten tilavuus yllättäen lisääntyi kosteuden lisääntyessä. Vesi asettui näytteissä myös suuremmille huokoskokoalueille. Vaikka esikäsittelyn vaikutus oli selvempi mikrokiteisen selluloosan mittauksessa, se vaikutti myös mannitolinäytteiden tuloksiin, vaikka vesipitoisuudet näytteissä olivat pieniä.

Elohopeaporosimetrimittaukset suoritettiin kolmella eri paineen muutosnopeudella, eli skannausnopeudella. Paineen muutosnopeudella ei ollut vaikutusta kokonaishuokostilavuuteen. Jos mittaaja on kiinnostunut ainoastaan näytteen kokonaishuokostilavuudesta, analyysit voidaan suorittaa suurilla nopeuksilla käyttäen. Selvät eri mittausnopeuksien aiheuttamat erot havaittiin kuitenkin huokosten pinta-alatuloksissa, huokoskokotuloksissa sekä huokostilavuuskokojakaumissa. Pienimmät huokokset jäivät mittaamatta suurilla nopeuksilla, koska elohopealla ei ole riittävästi aikaa tunkeutua huokosiin, eli niin kuin ennen työn suorittamista oletettiin. Tablettinäytteissä skannausnopeus vaikutti analyysitylöksen myös suurempien huokosten alueella.

Mannitolin ja mikrokiteisen selluloosan käyttäytyminen märkärakeistuksessa ja tabletoinnissa

Lähtöaineiden, rakeiden ja tablettien huokosrakennetta tutkittiin sekä elohopeaporosimetrillä että typpiadsorptiolla. Mannitolirakeet ovat rakenteeltaan huokoisia, niissä on suurempi ominaispinta-ala sekä suurempi määrä pieniä huokosia verrattuna mannitolijauheeseen. Tämän vuoksi mannitolin puristuvuus paranee märkärakeistuksen jälkeen. Elohopeaporosimetrillä määritetystä huokostilavuuskokojakaumasta havaitaan mannitolijauheen plastinen muotoutuminen sekä fragmentoituminen tabletoinnin aikana. Jauheen fragmentoituminen havaitaan myös typpiadsorptiolla saadusta huokostilavuuskokojakaumasta. Mannitolirakeet muotoutuvat plastisesti sekä fragmentoitumalla.

Mikrokiteisen selluloosan puristuvuus huononee merkittävästi märkärakeistuksessa. Tähän on syynä rakeiden tiiviimpi rakenne ja pienentynyt huokoisuus jauheeseen verrattuna. Mikrokiteisestä selluloosasta märkärakeistuksella valmistettujen rakeiden ja niistä puristettujen tablettien rakenne oli niin tiivis, ettei huokosrakenteen määrittäminen typpiadsorptiomenetelmällä ollut mahdollista. Mikrokiteinen selluloosa jauheena muotoutuu plastisesti, rakeet puolestaan murtuvat vasta suurimmalla puristusvoimalla puristettaessa.

Elohopeaporosimetri- ja typpiadsorptiotulosten vertailua

Erilaisista mittausalueista johtuen typpiadsorptio kuvaa rakeistuksen ja tabletoinnin aiheuttamia muutoksia partikkeleiden ja rakeiden sisärakenteessa, kun taas elohopeaporosimetrituloksesta saadaan selville muutokset partikkeleiden ja rakeiden välitiloissa. Menetelmillä määritetyt kokonaishuokostilavuudet ja ominaispinta-alat eivät eri mittausalueista johtuen ole toisiaan vastaavat. Menetelmien välisistä eroista huolimatta mannitolinäytteiden huokostilavuuskokojakaumat ovat samanmuotoiset päällekkäisellä mittausalueella, mistä voidaan päätellä että nämä kaksi menetelmää mittaavat huokokset samalla huokoskokoalueella. Mikrokiteinen selluloosa todennäköisesti muotoutuu elohopeaporosimetrimittauksen aikana, koska typpiadsorptiolla ja elohopeaporosimetrillä mitatut jakaumat eivät ole toisiaan vastaavat.

LOPPUPÄÄTELMÄT

Esikäsittely vaikuttaa sekä mannitolin että mikrokiteisen selluloosan porosimetrianalyysin tulokseen. Vesi asettuu eri kohtiin rakenteeltaan erilaisten näytteiden, kuten jauheiden, rakeiden ja tablettien huokosrakenteeseen, ja vaikuttaa siis eri tavalla erilaisten näytteiden mittaustulokseen. Tämän vuoksi näytteiden kuivaaminen ja kosteuden määrittäminen ennen porosimetrimittausta on onnistuneen analyysituloksen saamiseksi tärkeää. Suuria mittaussnopeuksia käytettäessä näytteiden pienimmät huokokset jäävät määrittämättä. Koska paineen muutosnopeus vaikuttaa mittaustulokseen, ja vielä eri tavoin eri rakenteisten näytteiden mittaustuloksiin, porosimetrimittaus tulisi suorittaa hitaita nopeuksia käyttäen.

Mannitolin puristuvuus paranee, kun taas mikrokiteisen selluloosan puristuvuus huononee märkärakeistuksen jälkeen. Mannitolirakeet ovat huokoisia, mikrokiteisestä selluloosasta valmistetut rakeet puolestaan kovia ja tiiviitä. Mannitolijauhe ja rakeet muotoutuvat fragmentoitumalla ja plastisesti muotoutumalla. Mikrokiteinen selluloosa muotoutuu puristuksessa plastisesti, kovat rakeet puolestaan murtuvat vasta suurilla voimilla puristettaessa. Elohopeaporosimetrilla ja typpiadsorptiomenetelmällä mitatut huokostilavuuskokojakaumat osoittautuivat hyödyllisiksi mittaussparametreiksi, koska jakaumista nähdään millä huokoskokoalueella muutokset aineen rakenteessa rakeistuksen ja tabletoinnin aikana tapahtuvat. Typpiadsorptiomenetelmällä ei voida määrittää näytteen huokosrakennetta jos huokostilavuus on pieni, kuten mikrokiteisestä selluloosasta valmistetuissa rakeissa ja niistä puristetuissa tableteissa.

Elohopeaporosimetrilla ja typpiadsorptiolla määritetyt tulokset eivät eri mittaussalueista johtuen ole täysin vertailukelpoisia. Mikrokiteinen selluloosa saattaa myös muotoutua elohopeaporosimetrimittauksen aikana, koska näyte on mittauksessa suuren ulkoisen paineen alaisena. Laitteiden yhteiskäytöllä mitatusta huokoskokoalueesta saadaan laajempi kuin yhtä menetelmää käytettäessä. Tämän lisäksi eri huokoisuusparametrit kuvaavat erilaisia muutoksia näytteen rakenteessa, joten yhteiskäytöllä saadaan enemmän tietoa aineiden rakenteesta ja käyttäytymisestä eri prosesseissa verrattuna laitteiden yksittäiskäyttöön.

Fysikaalisen Farmasian XIII Symposiumi

AIHE:

Keuhkolääkintätutkimuksen suuntauksia ja molekyylinmallituksen mahdollisuudet

AIKA JA PAIKKA:

torstai 24.1.2002 Pharmacy, Itäinen pitkäkatu 4, Turku

ILMOITTAUTUMEN:

5.1.2002 mennessä:

sihteeri Leena Christiansen

E-mail: leena.christiansen@helsinki.fi

Puh. 09 47334 255

Fax. 09 47334 266

Huom! Mainitkaa ilmoittautumisen yhteydessä:

- 1) nimi ja organisaatio
- 2) jäsen / opiskelijajäsen / posterin esittäjä / muu
- 3) osallistuminen iltatilaisuuteen

OSALLISTUMISMAKSU:

Yhdistyksen jäsenet 80€ (475,66 mk), perustutkintoa suorittavat opiskelijajäsenet 40€ (237,83 mk), muut 120€ (713,49 mk). Posterin esittäjille (1 henkilö / poster) symposiumin hinta on 40€ (237,83 mk).

Osallistumismaksut maksetaan tilille Merita Espoo-Tapiola 111230-241189 5.1.2002 mennessä.

Huom! Pankkisiirron tiedonanto-osaan on ehdottomasti merkittävä osallistujien nimet. Pelkkä osallistumismaksun suoritus ei ole ilmoittautuminen, vaan myös varsinainen ilmoittautuminen yhdistyksen sihteerille Leena Christiansenille (yhteystiedot yllä) vaaditaan.

POSTERINÄYTTELY:

Symposiumin ohjelmaan kuuluu posterinäyttely, jonka aihe on vapaa. Posteriesitykseen liittyy myös noin minuutin mittainen posteriaiheen esittely luentojen välillä. Luentojen, tapauselostusten ja posteriesitysten tiivistelmät julkaistaan abstraktikirjassa. Tiivistelmien kirjoitussäännöt on esitetty seuraavalla sivulla. Paras posterit palkitaan.

TERVETULOA!

KIRJOITUSOHJEET FYSIKAALISEN FARMASIAN XIII SYMPOSIUMISSA PIDETTÄVIEN ESITYSTEN TIIVISTELMIÄ VARTEN

Fysikaalisen Farmasian XIII symposiumissa esitettyjen luentojen, tapauselostusten ja posteriesitysten 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 keskitettynä sekä tämän jälkeen kirjoittajien nimet ja erillisellä rivillä osoitteet rivivälillä yksi. 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. Kirjoituskieli on suomi tai englanti.

Tiivistelmistä lähetetään Katja Koistiselle (Orion Pharma, PL 65, 02101 Espoo, e-mail: katja.koistinen@orionpharma.com) yksi paperiversio sekä joko CD, disketti- tai sähköpostiversio (Microsoft Word). Tiivistelmien on oltava perillä viimeistään **ke 9.1.2002**.

**FYSIKAALISEN FARMASIAN
XIII VUOSITTAINEN SYMPOSIUMI**

**KEUHKOLÄÄKINTÄTUTKIMUKSEN SUUNTAUKSIA
JA MOLEKYYLIMALLITUKSEN MAHDOLLISUUDET**

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

Ohjelma

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

Postereiden tulee olla paikoillaan kello 9.30 mennessä.