

POLYMORFI

1 / 2002



ISSN 1236-4002
ISSN 1458-5820 (pdf)

POLYMORFI 1 / 2002
FYSIKAALISEN FARMASIAN YHDISTYKSEN JÄSENLEHTI

Puheenjohtajan palsta	3
<i>Gradutiivistelmät</i>	
Magneettikentän vaikutus lääkeaineiden kiderakenteeseen	4
Nanopartikkelien valmistaminen: valmistusolosuhteiden ja materiaalivalintojen vaikutus nanopartikkelien muodostumiseen lyhytketjuisesta polylaktidista	5
Laktoosin amorfisuuden määrittäminen liuoskalorimetrillä mitatun kostumislämmön avulla	6
Kalorimetrian käyttö lääkeainesynteesien turvallisuustutkimuksissa ja lääkeainesynteesin termisten turvallisuustutkimusten toimintamallin testaaminen lääkeaineen A synteesin avulla	7
LHRH-peptidien transdermaalinen iontoforeesi	8
Farmaseuttisten aerosolien varaus ja sen mittaaminen	9
Amorfisuuspitoisuuden määrittäminen lasisiirtymästä käyttämällä uutta Stepscan DSC- menetelmää	10
Kolmesta komponentista valmistettujen emulsioiden koostumuskehitys ja reologisten ominaisuuksien määrittäminen	11
<i>Väitöskirjatiivistelmät</i>	
Uuden mikrokiteisen β -sitosteroli-öljysuspension valmistus, analysointi ja kolesterolia laskeva teho	12
Kontrolloitu lääkkeen annostelu ihon kautta iontoforeesin ja ioninvaihtokuidun avulla	14
Electrostatic studies on pharmaceutical powders and aerosols	18

Päätoimittaja:

Hanna Kortejärvi, Orion Pharma

hanna.kortajarvi@orionpharma.com

Julkaisija:

Fysikaalisen farmasian yhdistys r.y.

PUHEENJOHTAJAN PALSTA

Arvoisat Yhdistyksen Jäsenet

Tämä vuosi on tuonut tullessaan Yhdistyksellemme uusia haasteita. Suomen fysikaalisen farmasian piirissä on alettu keskustella laajemman Fysikaalisen farmasian kongressin järjestämisestä täällä Suomessa. Kongressin järjestämisessä yhdistyksellämme tulisi olemaan suuri rooli. Varsinaista Fysikaalisen farmasian kongressia ei maailmalla ole, joten meillä voisi olla saumaa onnistua kongressin järjestämisessä. Maailmalta kyllä löytyy eri tieteenaloilta seminaareja ja workshopeja, tai kongresseja joissa sivutaan tai käsitellään fysikaalisia ilmiöitä, mutta ei mitään suurempaa eri tieteenaloja kokoavaa tapahtumaa.

Keskusteltuani eri farmasian alojen ihmisten kanssa olen päätenyt seuraavanlaiseen visioon. Meidän tulisi järjestää Suomessa Fysikaalisen farmasian kongressi säännöllisesti, joko vuosittain tai vuorovuosin *Helsinki University Congress of Drug Research* kanssa. Kongressi tulisi olemaan poikkitieteellinen tapahtuma, sillä monet fysikaalisen farmasian ilmiöt nousevat fysiikan, kemian ja fysikaalisen kemian tutkimuskentästä. Kongressijärjestelyjen hoitamiseen tarvitaan erillinen toimikunta, johon tulisi jäseniä ainakin täältä Kuopiosta ja Helsingistä. Yhdistyksen hallituksen voimavarat eivät yksin siihen riitä. Järjestelytoimikunnan kokoonpano tulisi olla sopiva sekoitus harmaiden eminenssien kokemusta ja viisutta, sekä nuorten tutkijoiden palavasieluista innostusta. Kongressi tulisi saada jonkin kansainvälisen farmasian organisaation sateenvarjon alle, jolloin kongressin markkinointi ja näkyvyys paranisi. Tällainen kansainvälinen organisaatio voisi olla esim. *Controlled Release Society* tai *EUFEPS*, joihin meillä on jo joitakin kontakteja. Asiaa tullaan käsittelemään Fysikaalisen farmasian yhdistyksen vuosikokouksessa 22.1.2003 Kuopiossa Symposiumin yhteydessä.

Ensimmäinen askel kongressin järjestämisen suuntaan otetaan jo seuraavassa Symposiumissa, joka järjestetään 22.-23.2002 täällä Kuopiossa uusissa Mediteknian tiloissa. Tänä vuonna Symposiumin aiheena ovat makromolekyylit ja particle engineering. Kuten huomaatte Symposium on laajentunut kaksipäiväiseksi. Lisäksi Symposiumissa on puhumassa neljä ulkomaista alansa huippututkijaa kotimaisten huippujen lisäksi, joten Symposiumista on tulossa yhdistyksen historian korkeatasoisin. Symposium ohjelma ja tiedot ilmoittautumisesta tulevat lähi viikkoina yhdistyksen nettisivuille (www.physics.utu.fi/industrial/fyfa), joten seurakaa niitä ahkerasti.

Tämä Polymorfi sisältää jo tutuksi tulleeseen tapaan vuoden aikana valmistuneita fysikaalisen farmasian alaan kuuluvia pro-graduuta ja väitöskirjojen tiivistelmiä. Se on läpileikkaus suomalaisen fysikaalisen farmasian tutkimukseen. Opettavaisia lukuhetkiä.

Nähdään Kuopiossa

pj Ossi Korhonen
ossi.korhonen@uku.fi

PS. Kommentoikaa Fysikaalisen farmasian kongressin järjestämisestä hallituksen jäsenille tai suoraan minulle.

MAGNEETTIKENTÄN VAIKUTUS LÄÄKEAINEIDEN KIDERAKENTEeseen

Elina Harju, Helsingin yliopisto, Farmasian laitos, Farmasian teknologian osasto, Pro gradu –tutkielma (Lokakuu 2001), 47 s.+ 12 liitettä

TIIVISTELMÄ

Lääketeollisuudessa lääkeaineen kiteisyys, kidemuoto ja kidekokojakauma vaikuttavat moniin seikkoihin, esimerkiksi prosessikäyttäytymiseen, stabiilisuuteen ja biologiseen hyväksikäytettävyyteen. Kidesuunnittelu on kiteytysprosessin hallintaa, sillä pystytään hallitsemaan em. seikkoja. Tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia magneettikentän vaikutusta lääkeaineiden kiderakenteeseen ja magneettikentän hyväksikäytettävyyttä lääkeaineiden prosessoinnissa.

Tutkimukseen valitut lääkeaineet olivat teofylliini, erytromysiinihydrokloridi, ibuprofeeni ja sulfaniiliamidi. Lääkeaineet kiteytettiin magneettikentässä ja ilman magneettikenttää. Teofylliini ja sulfaniiliamidi kiteytettiin kuumasta vedestä jäädyttäen. Ibuprofeeni sulatettiin vesihauteessa ja kiteytettiin jäädyttäen. Erytromysiini liuotettiin etanoliin ja kiteytettiin lisäämällä seokseen vettä, johon erytromysiini liukenee huonosti.

Kiteytettyjen näytteiden kiderakenteet tutkittiin röntgendiffraktometrillä ja ulkoista kideasujen tarkastelua varten kuvattiin valomikroskoopilla. Tulokset osoittivat, että valitulla magneettikentällä ei koeolosuhteissa ollut vaikutusta teofylliinin kiderakenteeseen. Myös kideasultaan teofylliininäytteet olivat samanlaisia, neulasmaisia, visuaalisesti tarkasteltuna mikroskooppikuvien perusteella. Ibuprofeenin kiderakenteeseen kiteytys vaikutti verrattaessa kiteyttämätöntä ja kiteytettyä ibuprofeenia. Erytromysiinillä magneettikentän huomattiin vähentävän kiteisyyttä. Kideasultaan erytromysiininäytteet olivat kuitenkin samanlaisia. Sulfaniiliamidin kiderakenne vaihteli erien välillä. Kiderakenteilla oli eroa myös samalla lailla kiteytettyjen erien välillä. Kideasultaan sulfaniiliamidinäytteet olivat samanlaisia. Työssä ei tutkittu magneettikentän vaikutusta nukleaationopeuteen eikä kiteiden kokoon, mihin magneettikentän on huomattu vaikuttavan aikaisemmissa tutkimuksissa.

NANOPARTIKKELIEN VALMISTAMINEN: VALMISTUSOLOSUHTEIDEN JA MATERIAALIVALINTOJEN VAIKUTUS NANOPARTIKKELIEN MUODOSTUMISEEN LYHYTKETJUISESTA POLYLAKTIDISTA

Piritta Koistinen, Helsingin yliopisto, Farmasian laitos, Farmasian teknologian osasto
Pro gradu –tutkielma (toukokuu 2002), 80 s.

TIIVISTELMÄ

Lääkevalmisteen formulointi muotoon, josta lääkeaine vapautuu systeemiverenkiertoon pitkävaikutteisesti ja säädellysti, on haaste tulevaisuuden lääketeknologialle. Nanopartikkelit ovat kolloidisia polymeerijärjestelmiä, joihin kapseloituna lääkeaine voidaan annostella eri kudoksiin, kuten keuhkoihin. Biologisesti yhteensopivan ja hitaasti hajoavan polymeerin avulla lääkeaineen vapautumista nanopartikkeleista on mahdollista pitkittää. Polymeerin hajoaminen on riippuvainen polymeerin ominaisuuksista ja polymeeriketjun pituudesta ja se voi vaihdella muutamista päivistä useisiin kuukausiin. Tästä johtuen lyhytketjuisten polymeerien käyttö keuhkoihin annosteltavissa lääkevalmisteissa on perusteltua.

Nanopartikkeleita voidaan valmistaa useille eri menetelmillä sekä monomeereja polymeroimalla että preformuloitujen polymeerien dispersiolla. Nanosaostus on menetelmä, josta perustuu polymeerin saostumiseen neste/nesterajapinnalle. Mikäli polymeerifaasiin lisättyä lääkeaineella ei ole liian voimakasta affiniteettia ulkoiseen faasiin, saadaan lääkeaine kapseloitua polymeerikuoren sisälle. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää lyhytketjuisen poly(l)laktidin (PLA) (M_w 2000 g/mol) käyttömahdollisuuksia hydrofiilisen lääkeaineen, natriumkromoglikaatin, nanokapselointiin nanosaostuksella. Tutkimuksessa pyrittiin kartoittamaan menetelmässä vallitsevat lainalaisuudet ja prosessimuuttajat sekä sitä kautta määrittämään olosuhteet, joilla lyhytketjuisesta polylaktidista voidaan hallitusti ja toistettavasti valmistaa nanopartikkeleita. Päämääränä oli selvittää, miten nanopartikkelien muodostumiseen voidaan vaikuttaa pinta-aktiivisen aineen konsentraatiota tai liuottimien tilavuuksia muuttamalla sekä eri liuottimia käyttämällä.

Tutkimuksessa havaittiin, että lyhytketjuisesta polylaktidista on mahdollista valmistaa nanopartikkeleita nanosaostuksella. Polymeeriketjun pituus on merkittävä partikkelien muodostumiseen vaikuttava tekijä ja sen vaikutus korostuu rajapinnalla tapahtuvissa ilmiöissä. Menetelmässä käytetyt liuottimet ja liuotintilavuudet sekä stabilointiaineen määrä ovat avaintekijöitä, joita modifioimalla lyhytketjuisesta PLA:sta on mahdollista valmistaa nanopartikkeleita. Vaikka nanosaostus perustuu vain näennäisen emulsion syntymiseen, on dispergoitun faasin eli nanopisaroiden stabiiliudella huomattava merkitys nanopartikkelien muodostumisen kannalta. Pinta-aktiivisen aineen määrä tulee pitää korkeana, jotta sisäisen ja ulkoisen faasin yhdistämisessä muodostuvat nanopisarot olisivat riittävän stabiileja ennen polymeerin rajapintasaostumista. Nanopisaroiden stabiiliutta voidaan parantaa myös ulkoisen faasin diffuusiovastusta lisäämällä. Liuottimien ja polymeerin välisten vuorovaikutusten merkitys korostuu rajapintasaostumisen nopeudessa: PLA:n hyvä liukoisuus orgaanisiin liuottimiin hidastaa polymeerikapselin muodostumista liuottimien diffuusion aikana. Kuitenkin sisäisen faasin toisella orgaanisella liuottimella, jolla on heikompi affiniteetti polymeerin, pystytään nopeuttamaan polymeerin rajapintasaostumista ja muuttamaan polymeeriketjujen konformaatiota toivottuun suuntaan.

LAKTOOSIN AMORFISUUDEN MÄÄRITTÄMINEN LIUSKALORIMETRILLÄ MITATUN KOSTUMISLÄMMÖN AVULLA

Elina A. Levonen, Kuopion yliopisto, farmaseuttinen tiedekunta, Proviisorin koulutusohjelma

Avainsanat: laktoosi, amorfisuus, liuskalorimetri, kostumislämpö, sumukuivaus

TIIVISTELMÄ

Amorfisilla aineilla on tärkeä merkitys lääkevalmisteissa. Pienikin määrä amorfista ainetta saattaa muuttaa valmisteen tai materiaalin fysikaalisia ja kemiallisia ominaisuuksia. Amorfinen aine on termodynaamisesti epästabiili, ja se voi esimerkiksi kiteytyä säilytyksen aikana. Amorfinen aine liukenee yleensä paremmin kuin kiteinen aine.

Tässä työssä tutkittiin, voidaanko laktoosin amorfisuusaste laskea liuskalorimetrillä määritetyn kostumisentalpian avulla. Laktoosista valmistettiin sumukuivaimella sarja 0-100% amorfisia näytteitä. Täysin kiteisestä laktoosimonohydraatista ja täysin amorfisesta laktoosista valmistettiin amorfisuusasteiltaan sumukuivattuja näytteitä vastaavat fysikaaliset seokset. Laktoosinäytteiden kostumislämmöt mitattiin liuskalorimetrillä väliaineiden ollessa ylikylläinen laktoosi-vesiliuos ja ylikylläinen laktoosi-etanoliliuos. Näytteiden kostumislämpöjen perusteella laskettuja amorfisuusasteita verrattiin isotermisellä mikrokalorimetrillä määritettyihin amorfisuusasteisiin. Kostumislämmön lisäksi liuskalorimetrillä mitattiin laktoosinäytteiden liukenemislämmöt väliaineen ollessa vesi. Näytteiden termoanalyysi tehtiin differentiaalisella pyyhkäisykalorimetrillä, ominaispinta-alat määritettiin BET-menetelmällä ja pintarakenteet tutkittiin pyyhkäisy-elektronimikroskoopilla.

Laktoosinäytteiden liukenemislämpöjen ja mikrokalorimetrillä määritettyjen amorfisuuksien välillä todettiin lineaarinen, negatiivinen korrelaatio. Myös laktoosinäytteiden kostumislämpöjen ja mikrokalorimetrillä määritettyjen amorfisuuksien välillä todettiin lineaarinen, negatiivinen korrelaatio, kun väliaineena oli ylikylläinen laktoosi-vesiliuos. Kostumislämpö oli eksoterminen laktoosinäytteillä, joiden amorfisuusaste oli yli 20%. Fysikaalisten laktoosiseosten kostumislämmöt olivat pienempiä kuin amorfisuuksiltaan vastaavien sumukuivattujen laktoosinäytteiden.

Aikaisempien tutkimusten tavoin tässä tutkimuksessa todettiin liukenemisentalpian määrittämisen soveltuvan amorfisuuden tutkimiseen. Aikaisemmin julkaisematon kostumislämpömenetelmä todettiin hyvin käyttökelpoiseksi amorfisuuden tutkimisessa nopeutensa ja yksinkertaisuutensa vuoksi. Menetelmä soveltuu erityisesti veteen huonoliukoisille aineille, koska silloin ylikylläisen vesiliuoksen valmistamiseen tarvitaan vain vähän tutkittavaa ainetta. Etanoli ei tämän tutkimuksen mukaan sovellu käytettäväksi väliaineena laktoosin kostumislämmön määrittämisessä.

KALORIMETRIAN KÄYTTÖ LÄÄKEAINESYNTESIEN TURVALLISUUS- TUTKIMUKSISSA JA LÄÄKEAINESYNTESIN TERMISTEN TURVALLISUUSTUTKIMUSTEN TOIMINTAMALLIN TESTAAMINEN LÄÄKEAINEEN A SYNTESIN AVULLA

Outi Nyman, Helsingin Yliopisto, Farmasian laitos, Farmasian Teknologian osasto, Pro gradu
-tutkielma 67s. ja Erikoistyö 56s. (toukokuu 2002), Erikoistyöosuus suoritettu Orion Oyj Fermionilla

TIIVISTELMÄ

Hienokemianteollisuuden synteisi- ja prosessikehitystyössä turvallisuus on olennainen tekijä, koska aineet itsessään ovat usein myrkyllisiä ja palovaarallisia. Tämän lisäksi reaktiossa muodostuva lämpö on keskeinen riskitekijä, jonka merkitys kasvaa mittakaavan suurentuessa. Monet lähtöaineet ovat hyvin reaktiivisia ja siten useimmat lääkeainesynteesit tuottavatkin lämpöä. Vapautuva lämpö on pystyttävä poistamaan reaktorista, jotta prosessia voidaan turvallisesti hallita tuotantomittakaavassa. Pahimmillaan prosessi voi riistäytyä hallinnasta niin sanottuun runaway-tilanteeseen, jota seuraa usein räjähdys. Vapautuvan lämmön sitoutuminen laitteistoon tekee termisten riskien tutkimisen tavallisilla laboratoriolaitteilla mahdottomaksi. Tämän vuoksi lääkeainesynteesit on tutkittava erityisissä termisissä turvallisuustutkimuksissa, jotka tehdään yleensä kalorimetrilaitteistojen avulla. Turvallinen lääkeainesynteesiprosessi vaatii toivotun reaktion tuntemisen lisäksi tietoa myös siitä, miten sivureaktiot ja prosessilaitteiston mahdolliset häiriötilanteet vaikuttavat reaktioihin. Kalorimetritutkimuksella selviää muun muassa reaktion kinetiikan luonne, reaktion alkamisen ajankohta, mahdollinen reagenssien akkumuloituminen, lämmönmuodostus ja sekoituksen vaikutus reaktioon. Orion Oyj Fermionilla on kehitetty termisiä turvallisuustutkimuksia varten toimintamalli. Erikoistyön tarkoitus oli tutkia tämän toimintamallin toimivuutta ja riittävyttä lääkeaineen A synteesin avulla. Työssä tehtiin prosessin eri vaiheiden termiset turvallisuustutkimukset soveltaen kehitettyä toimintamallia ja tulosten perusteella arvioitiin toimintamallia. Työssä todettiin, että uusista prosesseista on saatavilla kirjallisuudessa erittäin vähän termistä tietoa, joten suurin osa tiedosta joudutaan hankkimaan itse. Happitase ja laskennalliset tulokset antavat viitteitä yhdisteiden ominaisuuksista ja prosessien lämmöntuotosta. Näitä tietoja voidaan käyttää pohjatietona, mutta niiden perusteella ei voi tehdä ratkaisuja prosessin termisestä turvallisuudesta. Merkittävin tieto yhdisteiden ja prosessien termisistä ominaisuuksista saadaan kalorimetrilaitteistoilla. Yhdistäen eri kalorimetrilaitteistoilla tehtävien tutkimusten tuloksia, saadaan prosessista monipuolista tietoa. DSC on nopea ja helppo tapa saada tietoa yhdisteistä, reaktioseoksista ja esimerkiksi tislaujäännöksistä, mutta menetelmällä ei pystytä tutkimaan kaikkia varsinaisia reaktioita. Reaktiokalorimetrillä reaktiot pystytään suorittamaan tuotanto-ohjetta mukaillen, joten tällä saadaan luotettavaa ja todellisiin olosuhteisiin pohjautuvaa tietoa. Reaktiokalorimetrillä pystytään tutkimaan myös puolipanosprosesseja. Jos prosessissa epäillään olevan runaway-tilanteen vaara, reaktio on hyvä tutkia isothermisen kalorimetrin lisäksi adiabaattisella kalorimetrillä. Erilaisia kalorimetrikokeita olisi syytä tehdä rutiiniluonteisesti kaikista prosesseista ennen kuin ne siirretään pilottiin tai tuotantoon. Kalorimetrikokeet ovat siten toimintamallin tärkein osa ja niitä kannattaisi painottaa lisää.

LHRH-PEPTIDIEN TRANSDERMAALINEN IONTOFOREESI

Maija Naakka, Helsingin yliopisto, Farmasian laitos, Farmasian teknologian osasto
Pro gradu –tutkielma (tammikuu 2001), 61s.

Avainsanat: LHRH, nafareliini, transdermaalinen iontoforeesi, stabiilius

TIIVISTELMÄ

Peptidilääkkeiden määrä on kasvamassa geeniteknologian nopean kehityksen myötä. Peptidien annostelu muuten kuin injektioina on kuitenkin ongelmallista niiden suuren koon ja epästabiiliuden vuoksi. I.v. -annostelun tilalle etsitään jatkuvasti helpompia ja potilaalle miellyttävämpiä antotapoja. Yksi lupaavimmista antotavoista on transdermaalinen iontoforeettinen annostelu, jossa sähkövirran avulla saadaan suuret ja varautuneet peptidi-molekyylit penetroitumaan ihon läpi systeemiseen verenkiertoon. Ilman sähkövirtaa peptidit eivät pysty läpäisemään ihon tiivistä stratum corneumia. Iho on lupaava antoreitti, koska sen metabolinen aktiivisuus on todettu vähäisemmäksi kuin monissa muissa kudoksissa. Entsyymien määrä on merkittävä tekijä, koska biomolekyyleinä peptidit ovat alttiita elimistön entsyymien hajottavalle vaikutukselle. Transdermaalinen valmiste on helppo poistaa iholta ja sähkövirran avulla voidaan helposti säätää halutunlainen penetroitumisnopeus ja annostelutiheys.

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää kahden dekapeptidin, LHRH:n ja nafareliinin, stabiiliutta erilaisissa ympäristöissä ja lisäksi niiden transdermaalista iontoforeettista penetraatiota ihmisen ihon läpi in vitro. LHRH on hypotalamuksesta erittyvä dekapeptidi, joka vaikuttaa sukupuolihormonien vapautumiseen elimistössä. Nafareliini on LHRH:n synteettinen ja pitkävaikutteisempi analogi.

LHRH säilyi stabiilina puskuriliuoksessa (pH 7,4) ja siihen johdetussa 0,5 mA:n sähkövirrassa kolmen vuorokauden ajan, mutta hajosi ihokontaktissa viideksi lyhyemmäksi peptidifragmentiksi. Stratum corneum -puolella LHRH:sta hajosi noin 20 % ja ihon kääntöpuolella (dermis) jopa 45 %. Tämä osoitti hajottavien entsyymien sijaitsevan ihon alemmissa ja elävissä kerroksissa. Nafareliini säilyi stabiilina myös ihokontaktissa, mikä osoitti sen olevan resistentti entsyymien hajottavalle vaikutukselle. Merkittävä tekijä stabiiliuden kannalta on kuudes aminohappo (d-naftyylialaniini), joka tekee nafareliinista LHRH:ta hydrofobisemman. Peptidit eroavat toisistaan ainoastaan tämän kuudennen aminohapon osalta.

Iontoforeettisissa penetraatiokokeissa pulssitettu tasavirta on/off-suhteella 3/1 osoittautui tehokkaimmaksi penetroitumisen kannalta molemmilla peptideillä. Antamalla sähkövirtaa pulsseittain jatkuvan annon sijaan vältytään penetraatiota heikentävältä ihon polarisoitumiselta. On myös mahdollista, että ihoon helposti tarttuva nafareliini pääsee irtoamaan ihosta virtakatkon aikana ja näin lisäämään penetroitumistaan. Virran on/off-suhteella 1/1 penetroituminen oli jatkuvalla tasavirralla saatujen tulosten tasoa. Todennäköisesti keskimääräinen virtamäärä jää liian pieneksi pienemmällä on/off-suhteella. Pääasiassa elektro-osmoottisella virtauksella kulkeutuvan mannitolin virtaus peptidien läsnä ollessa muuttui samassa suhteessa eri virtaprofiileilla kuin LHRH:n virtaus, mikä osoitti niiden kulkeutuvan samalla mekanismilla. Peptidien ihon läpi virranneen määrän perusteella voidaan olettaa, että transdermaalisella iontoforeesilla on mahdollista saada farmakologisesti merkittäviä pitoisuuksia verenkiertoon. Virran pulssittamisella penetroitumista voidaan tehostaa ja mahdollisesti myös lievittää sähkövirran aiheuttamaa ihoärsytystä.

FARMASEUTTISTEN AEROSOLIEN VARAUS JA SEN MITTAAMINEN

Satu Strengell, Turun yliopisto, Fysiikan laitos, Pro gradu –tutkielma (marraskuu 2002), Fysiikka; 54 s

Avainsanat: aerosolit, varautuminen, mittaaminen, sähköstatiikka

TIIVISTELMÄ

Tutkimusten tarkoituksena on selvittää farmaseuttisten aerosolien varausten mittaamista erilaisilla mittauslaitteilla ja -menetelmillä. Tutkittuja farmaseuttisia jauheita käytetään täyteaineena inhalaattoreissa, joissa syntyvää aerosolin varausta mitattiin. Inhalaattoreiden toiminnan mittaaminen kuuluu farmaseuttiseen fysiikkaan.

Tutkielmassa on tarkasteltu aerosolien varautumisilmiötä teoreettisesti sekä vertailtu kirjallisuudessa käytettyjä mittauslaitteita ja niillä saatuja tuloksia. Empiirisessä osassa mitattiin aerosolien varausta kolmella laitteistolla ja niistä saatuja tuloksia vertailtiin keskenään. Vertailtavina mittauslaitteistoina käytettiin Faradayn kuppia, verkkoanturia ja käänteistä Faradayn kuppia. Mittaukset tehtiin 16 aerosolinäytteellä 10 mittauksen sarjoina jokaisella mittauslaitteella. Mittauslaitteesta riippuen tulokset käsiteltiin eri tietokoneohjelmien avulla ja niistä laskettiin keskiarvot. Tuloksista laskettiin massan ja varauksen suhteet, joita vertailtiin eri mittauslaitteiden välillä.

Tuloksena voidaan todeta Faradayn kupin ja verkkoanturin mittaustulosten vastaavan toisiaan varauksen etumerkin perusteella. Molempien laitteiden tulosten perusteella saadaan selvitettyä aerosolien keskinäiset järjestykset partikkelien halkaisijan ja kaksikomponenttisten aerosolien massaosuuksien perusteella. Lisäksi tuloksista saadaan laskettua varauksen ja massan suhde. Käänteisen Faradayn kupin mittauksissa ei saatu Faradayn kupin tai verkkoanturin mittauksia vastaavia tuloksia.

Käänteistä Faradayn kuppia on kehitettävä uusintamittauksia varten, jotta sillä voitaisiin mitata aerosolien varausta suoraan ilman kapasitanssista aiheutuvaa virhettä. Inhalaattoreilla annosteltavan lääkkeen ja täyteaineen seosten varautumisteorian tunteminen auttaisi inhalaattoreiden ja varauksen mittausten kehittämistä.

AMORFISUUSPITOISUUDEN MÄÄRITTÄMINEN LASISIIRTYMÄSTÄ KÄYTTÄMÄLLÄ UUTTA STEPSCAN DSC –MENETELMÄÄ

Kalle Vähä-Heikkilä, Turun yliopisto, Fysiikan laitos, Pro gradu –tutkielma (lokakuu 2002), Fysiikka; 89 s., 15 liites.

Avainsanat: StepScan DSC (SSDSC), amorfisuus, lasisiirtymä, laktoosi

TIIVISTELMÄ

DSC (differential scanning calorimetry) on yksi yleisimmin käytetyistä termooanalyysimenetelmistä. Materiaalitutkimuksen uusien haasteiden myötä on tavallista DSC:a jouduttu kehittämään. Yhtenä uutena menetelmänä on kehitetty StepScan DSC (SSDSC).

Laktoosia käytetään paljon lääkeaineteollisuuden raaka-aineena, jolloin se on yleisimmin kiinteässä olomuodossa. Kiinteässä olomuodossa olevaa laktoosia on kahdentyyppistä, stabiilia ja epästabiilia eli amorfista. Amorfinen aine saattaa muuttua stabiiliin muotoon jo ilmankosteuden ansiosta, jolloin fysikaaliset ja kemialliset ominaisuudet muuttuvat. Näin ollen amorfinen laktoosi on ongelmallista lääkeaineteollisuudessa.

Tutkimuksen päätavoitteena oli tutkia SSDSC:n soveltuvuutta amorfisuuspitoisuuksien havaitsemiseen. Havaitseminen perustui amorfisen laktoosin lasisiirtymässä tapahtuvan ominaislämpökapasiteetin muutoksen määrittämiseen. Toisena tavoitteena tutkimuksessa oli selvittää eri ajoparametrien vaikutuksia SSDSC-mittauksessa. Lopuksi työssä tutkittiin SSDSC:n soveltuvuutta lasisiirtymän määrittämiseen.

Tutkimusten perusteella SSDSC soveltuu laktoosin amorfisuuspitoisuuksien määrittämiseen varsinkin amorfisuusasteen ollessa yli 20 %. Hyvin pienillä amorfisuusasteilla lasisiirtymässä tapahtuva ominaislämpökapasiteetin muutos oli vaikea määrittää, mikä näkyy toistomittausten keskihajonnan kasvuna.

Ajoparametrien muuttamisella on selvä vaikutus SSDSC-mittauksiin. SSDSC:n herkkyys saadaan parhaaksi lämmitysstepin koolla 1 °C - 4 °C ja kasvattamalla lämmitysnopeutta. Tasapainottumiskriteerin arvoa kasvattamalla saadaan näytteen kineettisistä tapahtumista aiheutuva lämpövuon herkkyyttä kasvatettua, mutta samalla termodynaamisten tapahtumien aiheuttaman signaalin herkkyys pienenee. SSDSC:n erotuskyky kasvaa pienennettäessä lämmitysstepin kokoa ja lämmitysnopeutta sekä kasvattamalla tasapainottumiskriteeriä.

SSDSC soveltuu erittäin hyvin lasisiirtymien määrittämiseen, sillä menetelmällä voidaan havaita hyvinkin heikkoja lasisiirtymiä. Koska menetelmällä saadaan erotettua näytteessä tapahtuvat kineettiset ja termodynaamiset tapahtumat toisistaan, nähdään lasisiirtymässä tapahtuva ominaislämpökapasiteetin muutos sekä relaksaatio selvästi. Tavallisen DSC:n tapauksessa ominaislämpökapasiteetin muutos ja relaksaatio ovat osittain päällekkäin, jolloin niiden määrittäminen on hankalaa.

KOLMESTA KOMPONENTISTA VALMISTETTUIJEN EMULSIOIDEN KOOSTUMUSKEHITYS JA REOLOGISTEN OMINAISUUKSIEN MÄÄRITYS

Laura Yrjänäinen, Helsingin yliopisto, Farmasian laitos, Farmasian teknologian osasto, Pro gradu -tutkielma (syyskuu 2002), 92 s.

TIIVISTELMÄ

Emulsio koostuu kahdesta toisiinsa liukenemattomasta nesteestä, joista toinen (sisäinen faasi) on pallosiksi jakautuneena toisessa (ulkoinen faasi). Termodynaamisesti epästabiili systeemi stabiloidaan käyttämällä emulgaattoria, joka useimmiten on pinta-aktiivinen aine. Pinta-aktiivisen aineen kemiallinen luonne ja määrä vaikuttavat huomattavasti emulsion rakenteeseen ja stabiliteettiin.

Tutkimuksen tarkoituksena oli valmistaa yksinkertaisia emulsiovoiteita pinta-aktiivisesta aineesta, öljystä ja vedestä sekä löytää näiden komponenttien seossuhteet, joilla muodostuu homogeenisia, stabiileja emulsiovoiteita. Pinta-aktiivisena aineena käytettiin lipofiilistä sorbitaanin monoestereitä: sorbitaanimonolauraattia, -palmitaattia, -stearaattia tai -oleaattia. Öljynä käytettiin joko isopropyylimyristaattia tai isopropyylipalmitaattia. Tutkimuksessa haluttiin tutkia pääasiassa sorbitaanin monoesterien, mutta myös käytettyjen öljyjen, kemiallisen rakenteen ja määrän vaikutusta emulsioiden muodostumiseen, rakenteeseen ja stabiliteettiin. Emulsioiden rakenteen tutkimisessa käytetyt reologiset menetelmät olivat oskillaatiotesti kasvavalla jännityksellä, rasitus-lepo-testi ja virtauskäyrän ajo. Lisäksi emulsioiden sähkönjohtokyky mitattiin ja palloskokoja tarkasteltiin mikroskoopilla.

Nestemäisillä sorbitaanin monoestereillä muodostui erittäin ohuita v/ö- ja ö/v-emulsioita, kun taas kiinteillä sorbitaanin monoestereillä muodostui paksumpia ö/v-emulsioita. Pinta-aktiivisen aineen hiilivetyketjun pituuden kasvaminen johti paksumpiin ja stabiilimpiin emulsiovoiteisiin, kun taas kaksoissidos ketjussa huononsi emulsioiden stabiliteettia. Samoin kiinteiden sorbitaanin monoesterien pitoisuuden lisääminen johti paksumpiin ja elastisimpiin emulsiovoiteisiin. Reologisten menetelmien tulokset tukivat toisiaan, joten niiden avulla pystyttiin muodostamaan varsin kattava kuva emulsioiden viskoelastisista ominaisuuksista. Nestemäisiä sorbitaanin monoestereitä sisältäneet emulsiot olivat selvästi viskooseja ominaisuuksiltaan, kun taas kiinteitä sorbitaanin monoestereitä sisältäneillä emulsioilla oli sekä elastisia että viskoottisia ominaisuuksia. Useilla emulsioilla esiintyi tiksotropiaa ja leikkausohenevaa käyttäytymistä virtauskäyrämittauksissa.

UUDEN MIKROKITEISEN *b*-SITOSTEROLI-ÖLJYSUSPENSION VALMISTUS, ANALYSOINTI JA KOLESTEROLIA LASKEVA TEHO

Leena Christiansen, Farmasian teknologian osasto, Farmasian laitos, HY, Väitöstilaisuus 4.5.2002,
Vastaväittäjä Dosentti Juhani Posti (Leiras Oy), Kustos ja työn ohjaaja: Professori Jouko Yliruusi
(Farmasian teknologian osasto, Farmasian laitos, HY)

Kasvisterolien seerumin kolesterolipitoisuuksia laskeva vaikutus on tunnettu jo 1950-luvulta lähtien. Kuitenkin niiden fysikaalis-kemialliset ominaisuudet, kuten huono liukoisuus, ja suhteellisen suuret päivittäiset annokset ovat rajoittaneet niiden soveltuvuutta useisiin suun kautta otettaviin valmisteisiin. Vaikka kasvisterolien, etenkin *b*-sitosterolin ja sen tyydyttyneen muodon *b*-sitostanolin, kolesterolia laskevaa tehoa on laajasti tutkittu, niiden fysikaalisia ominaisuuksia, kuten kiderakennetta ja liukoisuutta, on tutkittu vähän. Lisäksi vain muutamia yrityksiä valmistaa annostelumuotoja vapaista kiteisistä kasvisteroleista on kuvattu kirjallisuudessa.

Väitöskirjatyön tarkoituksena oli kehittää suun kautta nautittava annostelumuoto, jossa *b*-sitosteroli on vapaassa kiteisessä muodossa sekä ymmärtää mekanismeja, joilla *b*-sitosteroli estää kolesterolin imeytymistä. Näiden tavoitteiden saavuttamiseksi tutkittiin *b*-sitosterolin kiteytymistä eri olosuhteissa, selvitettiin koostumuksen vaikutusta öljypohjaisen *b*-sitosterolisuspension partikkelikokoon, tutkittiin valmistetun suspension kolesterolia laskevaa vaikutusta ja analysoitiin kolesterolin ja *b*-sitosterolin faasikäyttäytymistä sekä vedettömässä ympäristössä, että veden läsnä ollessa.

b-sitosterolin havaittiin kiteytyvän kolmessa erilaisessa kidemuodossa, joilla oli erilainen vesipitoisuus ja rakenne. Laattamainen kidevedetön (anhydraatti) muoto kiteytyi ylikylläisistä asetoni- ja öljyliuoksista. Veden läsnä ollessa, *b*-sitosteroli kiteytyi neulasmaisina kidevedellisinä monohydraattikiteinä. Monohydraattikiteet menettivät suhteellisen helposti puolet kidevedestään, jolloin syntyi toinen kidevedellinen muoto, hemihydraatti. Mikrokiteinen *b*-sitosterolisuspensio valmistettiin lisäämällä kylläiseen *b*-sitosterolin öljyliuokseen vettä. Veden lisäys aiheutti sterolin liukoisuuden pienenemisen ja neulasmaisten kidevedellisten sterolikiteiden muodostumisen. Korkea öljyn *b*-sitosterolipitoisuus (jopa 20%) aiheutti suuren ylikylläisyysasteen ja siten pienien kiteiden muodostumisen.

Mikrokiteisen *b*-sitosterolisuspensio laski koehenkilöiden seerumin kolesterolipitoisuuksia tehokkaasti ja vaikutus oli samaa luokkaa kuin aikaisemmat tulokset esteröidyillä kasvisteroli- ja stanolivalmisteilla. Kokeessa valmisteen maksimaalinen kolesterolia laskeva teho saavutettiin pienemmällä 1,5 g/vrk kasvisteroliannoksella, eikä suuremmalla annoksella (3 g/vrk) saavutettu lisähyötyä.

b-sitosterolin ja kolesterolin havaittiin muodostavan yhdessä uuden kiderakenteen ns. kiinteän liuoksen, kolesterolin massaosuuden ollessa suurempi kuin 80%. Vedettömissä olosuhteissa sekä *b*-sitosteroli, kolesteroli, että niiden sekakiteet kiteytyivät kidevedettömässä muodossa ja veden läsnä ollessa kidevedellisessä muodossa. Kolesteroli- *b*-sitosteroli -systeemin kiderakenne, kideasuu ja termiset

ominaisuudet muuttuivat koostumuksen mukaan. Vedettömässä systeemissä sekakiteiden liukoisuus ei poikennut merkittävästi kolesterolin liukoisuudesta, vaikka **b**-sitosterolin liukoisuus oli hieman pienempi. Veden läsnä ollessa sekakiteen liukoisuus oli sitä pienempi, mitä enemmän systeemi sisälsi **b**-sitosterolia. Nämä tulokset tukevat teoriaa, jonka mukaan kasvisterolien kolesterolin imeytymistä estävä teho johtuu niiden kolesterolin liukoisuutta ohutsuolen sisältöön pienentävästä vaikutuksesta.

KONTROLLOITU LÄÄKKEEN ANNOSTELU IHON KAUTTA IONTOFOREESIN JA IONINVAIHTOKUIDUN AVULLA

Tarja Kankkunen, Farmasian teknologian osasto, Helsingin Yliopisto, PL 56 (Viikinkaari 5E), 00014 Helsingin Yliopisto, Email: Tarja.Jaskari@Helsinki.fi

JOHDANTO

Ihon kautta tapahtuvan noninvasiivisen lääkeannostelun, transdermaaliannostelun, avulla pystytään saavuttamaan harvalla annostelulla ja vähäisillä sivuvaikutuksilla tasainen ja pitkäaikainen lääkeaineen imeytyminen elimistöön. Monet lääkeaineet hajoavat ruuansulatuskanavassa tai ovat maksatoksisia. Transdermaaliannostelulla voidaan välttää oraaliannostelussa yleinen maksassa tapahtuva alkureitin metabolia ja ruuansulatuskanavassa tapahtuva entsyymattinen hajoaminen, joten tarvittava lääkkeen kokonaisannos on pienempi. Elimistön muuttuvat tekijät, kuten mahalaukun happamuus, ruuan määrä ja suoliston toiminta eivät vaikuta transdermaalilääkinnässä imeytyneen lääkeaineen määrään.

Lääkeaineiden huono ihopenetraatio voi estää lääkeaineiden annostelun ihon läpi. Suurin läpäisyeste lääkeaineille ihosta on ihon uloin kerros, stratum corneum. Lääkeaineiden transdermaalista penetraatiota on pyritty nopeuttamaan erilaisilla kemiallisilla aineilla, sähkövirtaan perustuvilla iontoforeesilla ja elektroporaatiolla sekä ultraääneen perustuvalla sonoforeesilla. Suunniteltaessa uusia transdermaalisia lääkevalmisteita pyritään lisäämään lääkeaineen kemiallista stabiiliutta varastoinnin aikana sekä kontrolloimaan lääkeaineen kulkeutumista elimistöön. Sitomalla lääkeaine ioninvaihtohartseihin on saatu lupaavia tuloksia lääkeaineen kontrolloidusta vapautumisesta ja paremmasta stabiiliudesta. Iontoforeesin ja ulkoisen elektrolyytin (esim. NaCl, CaCl₂) avulla voidaan lääkeaine irrottaa ioninvaihtohartsista ja aikaansaada kontrolloitu lääkeanto ihon läpi.

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, pystytäänkö ioninvaihtokuidun ja iontoforeesin avulla saavuttamaan kontrolloitu lääkeaineen annostelu ihon kautta ja soveltuuko ioninvaihtokuitu lääkeainevarastoksi iontoforeettiseen lääkelaastariin esim. helposti hapettuville yhdisteille. Määritettiin fysikaaliskemiallisten parametrien vaikutuksia lääkeaineiden sitoutumis-/vapautumiskinetiikkaan ioninvaihtokuiduista ja sen jälkeen iontoforeettiseen permeaatioon ihon läpi. Työssä suunniteltiin ja rakennettiin sähköinen lääkelaastari, jolla toteutettiin kliininen vapaaehtoisokoe. Kliinisen kokeen tarkoituksena oli selvittää, päästäänkö suunnittelemaamme iontoforeettisella lääkelaastarilla kliinisesti relevantteihin takriinipitoisuuksiin ihmisillä in vivo, lisäksi dokumentoitiin mahdollinen laastarin aiheuttama ihoärsytys. Myös in vitro/in vivo korrelaatio mallilääkeaine takriinin osalta selvitettiin.

TULOKSET JA TULOSTEN TARKASTELU

Iontoforeesin vaikutus lääkeaineen ihopermeaatioon, lääkeaineen ja ioninvaihtokuidun ominaisuuksien sekä ulkoisten olosuhteiden vaikutus lääkeaineen ioninvaihtokinetiikkaan lääkelaastarissa

Kuidun ja iontoforeesin avulla voitiin säädellä lääkeaineen permeaatiota ihon läpi. Mallilääkeaine takriinin permeaatio liuoksesta ihon läpi oli suoraan verrannollinen käytettyyn sähkövirran voimakkuuteen (passiivinen, 0,1 mA/cm²-0,5 mA/cm² sähkövirta). Lääkeaineen permeaatio ioninvaihtokuidusta ihon läpi oli huomattavasti suurempaa iontoforeettisesti kuin passiivisesti. Lääkeaineen vapautumiseen ioninvaihtokuidusta vaikuttivat lääkeaineen fysikokemialliset ominaisuudet, vapautumisliuoksen olosuhteet ja ioninvaihtokuidun ioninvaihtokapasiteetti.

Yleisesti lääkeaineen logP_{oct}:n kasvaessa lääkeaineet sitoutuivat paremmin lipofiisen rungon (polyetyleni-ketju) omaaviin ioninvaihtajiin, mutta tulos ei ollut aivan yksiselitteinen. Lääkeaineen pK_a-arvo vaikutti sitoutumiseen pH:sta riippuen. Mitä suurempi osa lääkeaineesta oli ionittuneena, sitä enemmän ionisitoutumista (tiukempaa) tapahtui. Myös ionittumattomassa muodossa olevat lääkeaineet sitoutuivat heikoilla sidoksilla ioninvaihtajiin.

Ionivahvuuden kasvaessa lääkeaineen vapautuminen ioninvaihtajasta kasvaa, jos elektrolyyttiliuoksen tilavuus pidetään vakiona liuoksen konsentraatiosta riippumatta. Kun vapautumisliuoksen elektrolyyttikonsentraatio kasvaa, Donnanin tasapaino laskee ja tästä syystä elektrostaattinen affiniteetti lääkeaineen ja kuidun välillä laskee, joka aiheuttaa lääkeaineen lisääntyneen vapautumisen kuidusta. Tutkimuksessamme ionivahvuuden vaikutuksesta lääkeaineen vapautumiseen ioninvaihtokuidusta saatiin päinvastaisia tuloksia, kun ulkoisen elektrolyyttiliuoksen tilavuutta muutettiin suhteessa elektrolyytin konsentraatioon. Niissä ionivahvuuden kasvaessa lääkeaineen vapautuminen kuidusta laski. 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.

Kun vapautumisliuokseen lisättiin hieman kahdenarvoista kalsiumia, lääkeaineen vapautuminen kuidusta moninkertaistui. Karpoksyylihapporyhmiä sisältävistä kuiduista vapautui lähes kaikki lääkeaine kalsiumin läsnäollessa ja sulfonihapporyhmiä sisältävistäkin kuiduista kolmin-nelinkertainen määrä. Kalsiumilla on suurempi affiniteetti karboksyyliiryhmiin kuin sulfoniryhmiin ja kalsium vaihtuu molempiin ioninvaihtoryhmiin helpommin kuin natrium. Kalsium kuitenkin ärsyttää ihoa enemmän kuin natrium. Jos transdermaalivalmisteessa käytetään kalsiumia lääkeaineen vapautumista ioninvaihtoryhmistä nopeuttamaan, tulee kalsiumin pääsy iholle estää.

Ioninvaihtokuitujen käsittely NaCl:lla tai NaCl/NaOH ennen lääkeaineen kiinnittämistä ioninvaihtajaan lisäsi ioninvaihtajan kykyä sitoa lääkeainetta. Käsittely emäksen kanssa lisäsi kuituun sitoutumista eniten. Mitä enemmän lääkeainetta kiinnittyi kuituun, sitä suurempi määrä lääkeainetta myös vapautui. Vapautunut lääkeainemäärä %/kokonaislääkeainemäärä per kuitu pysyi kuitenkin kokoajan samana. Tuloksista ioninvaihtajan ja lääkeaineen ominaisuuksien ja ulkoisten olosuhteiden vaikutuksista ioninvaihtokinetiikkaan ei voida vetää suoria johtopäätöksiä. Lääkeaineen sitoutuminen kuituun ja vapautuminen siitä riippui tapauskohtaisesti kuidun ja lääkeaineen spesifisestä kombinaatiosta. Tulokset

kuitenkin osoittivat, että lääkeaineen annostelu kontrolloidusti ioninvaihtokuitulaastarista in vitro on mahdollista.

Lääkeaineen stabiilisuus

Parkinsonintautiin käytettävä lääkeaine, levodopa, hapettuu helposti kosteuden ja ilman vaikutuksesta, jolloin lääkeaineen säilyminen stabiilina ennen annostelua on ongelma. Kiinnittämällä levodopa ioninvaihtokuituun, saatiin lääkeaine pysymään stabiilina koko kokeen ajan (4 vrk), kun liuoksessa levodopa hapettui jo tunnissa. Ionivahvuudella ei ollut selvää vaikutusta kahtaisionin vapautumis-kinetiikkaan ioninvaihtokuiduista, sensijaan pH:lla ja kuidun ioninvaihtoryhmällä oli selvä vaikutus sekä lääkeaineen kiinnittymiseen että vapautumiseen. Ioninvaihtokuidun ja iontoforeesin avulla voitiin annostella levodopaa pieniä määriä ihon kautta.

Takriinin permeatio ihon läpi in vivo

Kliinisessä kokeessa mallilääkeaineena oli Alzheimerin taudin hoidossa käytettävä takriini. Suun kautta annosteltuna takriini on haitallinen maksalle ja usein takriinin annostelu joudutaan lopettamaan kohonneiden maksaentsyymi-arvojen vuoksi. Ihon kautta annosteltuna takriini ohittaa ensikierron metaboliassa maksan, jolloin vain pieni osa lääkeaineesta joutuu maksaan. Lisäksi takriinin pitoisuus elimistössä pysyy tasaisempana koko hoidon ajan, minkä on todettu maksimoivan takriinin muistia parantavaa vaikutusta. Iontoforeettisella lääkelaastarilla päästiin kliinisesti relevantteihin lääkeainepitoisuuksiin elimistössä (5-30 ng/ml), oraaliseen takriinilääkeantoon verrattuna. Takriini pitoisuus elimistössä pysyi tasaisena koko kokeen ajan.

Iontoforeettinen laastari aiheutti pientä pistelyn tunnetta kokeen alussa kaikilla koehenkilöillä, mutta pistely hävisi muutamassa minuutissa. Pistelyn tunnetta oli aina, kun virran voimakkuutta nostettiin tai laastarin paikkaa vaihdettiin. Elektrodien poistamisen jälkeen iho punoitti elektrodien kohdalta, mutta punoitus hävisi muutamassa tunnissa. Anodipuolen iho kuivui hieman, mikä saattoi johtua lääkeaineesta. Muita sivuvaikutuksia lääkeaineesta tai iontoforeesista ei aiheutunut.

In vitro/in vivo korrelaatio

In vitro ja in vivo koetulokset korreloivat hyvin liuosmuotoisella lääkevalmisteella, mutta ioninvaihtokuituun perustuvalla valmisteella in vitro koetulokset olivat huomattavasti pienempiä kuin vastaavat tulokset in vivo. Syytä tähän huonoon korrelaatioon ei työni aikana saatu selville. Jatkotutkimuksissa tulisi selvittää syy tähän huonoon in vitro/in vivo korrelaatioon ioninvaihtovalmisteella ja kehittää in vitro tutkimusmenetelmä valmisteelle sopivaksi.

YHTEENVETO

Kaikenkaikkiaan ioninvaihtokuitu näyttäisi soveltuvan hyvin lääkeaineiden transdermaaliannosteluun. Kuitu toimii lääkeainevarastona sekä säätelee lääkeaineen vapautumista elimistöön. Ioninvaihtokuidun ja iontoforeesin avulla on mahdollista saavuttaa tasainen, kontrolloitu lääkeainepitoisuus elimistössä, joka on vaatimuksena monissa pitkäaikaissairauksissa, esim. Alzheimerin taudissa, parkinsonintaudissa, reumassa jne.. Iontoforeesiin ja ioninvaihtokuituun perustuvalla lääkelaastarilla voidaan saavuttaa kliinisiä lääkeainepitoisuuksia ihmisillä in vivo.

Väitöskirja perustuu seuraaviin julkaisuihin:

1. Jaskari T, Vuorio M, Kontturi K, Urtti A, Manzanares JA, Hirvonen J, Controlled transdermal iontophoresis by ion-exchange fiber. *J. Control. Rel.* 67: 179-190, 2000
2. Jaskari T, Vuorio M, Kontturi K, Manzanares JA, Hirvonen J, Ion-exchange fibers and drugs: An equilibrium study. *J. Control. Rel.* 70: 219-229, 2001
3. Kankkunen T, Sulkava R, Vuorio M, Kontturi K, Hirvonen J, Transdermal iontophoresis of tacrine in vivo. *Pharm. Res.* 19: 705-708, 2002
4. Kankkunen T, Huupponen I, Lahtinen K, Sundell M, Ekman K, Kontturi K, Hirvonen J, Improved stability and release control of levodopa and metaraminol using ion-exchange fibers and transdermal iontophoresis. *Eur. J. Pharm. Sci.* 16: 273-280, 2002

ELECTROSTATIC STUDIES ON PHARMACEUTICAL POWDERS AND AEROSOLS

Matti Murtomaa, Department of Physics, University of Turku, 2002

This thesis concentrates on various problems and phenomena associated with electrostatic charging of pharmaceutical powders and aerosols. The main objective of this study is to enlighten some factors which have an effect on the generated charge. These factors involve, for example, charging of powder mixtures, effect of small particles in the powder mixture, surface amorphicity, and detergent contamination on pharmaceutical production equipment. All these things are present to some extent in pharmaceutical production. Also, new measurement techniques for electrostatic charging experiments are presented. These methods give valuable information on particle-particle charging, charging of powder when fluidized in a miniaturized fluidized bed, and complex bipolar charging of an aerosol when emitted from a dry powder inhaler.

Resistivity of a powder mixture which contained lactose and glucose was found to follow a linear relationship with the concentration but although frictional charge is often related to the resistivity, the nature of the charge transfer process between the mixture and a glass pipe changed considerably. Both pure materials charged positively in contact with the glass but some mixtures became negatively charged due to powder-powder contacts within the flow and near the pipe surface. It was noticed that in contact with each other, lactose charged positively and glucose negatively.

Observed behavior was studied with closer detail and also by different materials. The role of adhered powder to the pipe surface was found to have a significant effect on the generated charge. Small particles which stick on the pipe surface change the charging process from powder-pipe contacts to powder-adhered powder -contacts. It was noticed that a very small concentration of small particles may change the sign of the total charge of the powder mixture. By adjusting the small particle concentration, a neutral total charge can be obtained which could have a clear industrial importance.

It was also found that a typical procedure such as washing the process equipment might have a significant effect on the generated charge. Several typical detergents were used to "contaminate" the surface of a steel pipe. Measured charges varied from positive to negative depending on the detergent used and these detergents were arranged in triboelectric series.

Surface amorphicity has a significant role on the properties of the materials including charging. It was noticed that the frictional charge between lactose and polypropylene increased with increasing amorphicity. A sample with less than 1 % of amorphicity increased the generated charge more than 3 times compared to crystalline lactose. It was suggested that triboelectric measurements could be used in studying samples with small surface amorphicities.

The morphology, amorphicity and following recrystallization of the lactose powder had a measurable effect on the charge of the lactose aerosol when it was emitted from

two different dry powder inhalers. It was shown that different preparation parameters of the spray dried lactose also changed the total charge of the aerosol.

Electrostatic charge carried by an aerosol has an effect on the function of an inhaler. To study the complex bipolar charging, a novel grid-probe was designed. It was found out that the grid-probe can be used to study whether the drug and additive particles are emitted separately from the dry powder inhaler.

Electrostatic forces may deteriorate the quality of a fluidized material due to sticking on the walls of a fluidized bed device. These effects are emphasized in a miniaturized fluidized bed. A novel measurement technique based on charge induction was developed to study the complex charging process without disturbing the sensitive flow. This system allowed charge scanning across the fluidized bed, or real-time monitoring of generated charge at a chosen location. The probe was modeled and the experimental data was simulated using an advanced field solving software.

The thesis is based on the following papers:

- I M. Murtomaa, and E. Laine:
Electrostatic measurements on lactose-glucose mixtures
J. Electrostat. 48, 155 (2000).
- II M. Murtomaa, K. Ojanen and E. Laine:
Effect of surface coverage of a glass pipe by small particles on the triboelectrification of glucose powder
J. Electrostat. 54, 311 (2002).
- III M. Murtomaa, K. Ojanen, E. Laine and J. Poutanen:
Effect of detergent on powder triboelectrification
Eur. J. Pharm. Sci. (accepted).
- IV M. Murtomaa, P. Harjunen, V. Mellin, V-P. Lehto and E. Laine:
Effect of amorphicity on the triboelectrification of lactose powder
J. Electrostat. 56, 103 (2002).
- V M. Murtomaa, V. Mellin, T. Lankinen, E. Laine and V-P. Lehto:
Triboelectrification of lactose by dry powder inhalers: Effect of feed solution of the spray drying
J. Aerosol Sci. (submitted).
- VI M. Murtomaa, S. Strengell, E. Laine and A. Bailey:
Measurement of electrostatic charge of an aerosol using a grid-probe
Proc. 30th Ann. Conf. ESA (2002).
- VII M. Murtomaa, E. Räsänen, J. Rantanen, A. Bailey, E. Laine, J-P. Mannermaa and J. Yliruusi:
Electrostatic measurements on a miniaturized fluidized bed
J. Electrostat. 57, 91 (2002).