



Aalto-yliopisto
Kemian tekniikan
korkeakoulu

Kemian tekniikan korkeakoulu
Kemian tekniikan tutkinto-ohjelma

Lauri Viitala

**UUSI KENNORAKENNE
TRANSDERMAALISEEN
IONTOFOREETTISEEN
ITSELÄÄKINTÄÄN**

**Diplomityö, joka on jätetty opinnäytteenä tarkastettavaksi diplomi-insinöörin
tutkintoa varten Espoossa 07.02.2012.**

Valvoja

Professori Kyösti Kontturi

Ohjaaja

TkT Maija Pohjakallio

<p>Tekijä Lauri Viitala</p>	
<p>Diplomityön nimi Uusi kennorakenne transdermaaliseen iontoforeettiseen itselääkintään</p>	
<p>Tiivistelmä</p> <p>Lääkeannostelutekniikat vaikuttavat paljon lääkeaineen toimintaan elimistössä. Suun kautta annosteltavat lääkeaineet ovat yleisimpiä, mutta niiden tehoa vähentää niin kutsuttu <i>ensikierron metabolia</i>. Ensikierron metabolia voi tuottaa myös haitallisia lääkeaine-metaboliitteja. Tämän vuoksi on tärkeää tutkia vaihtoehtoisia lääkeannostelureittejä. Näitä ovat esimerkiksi erilaiset injektiohoidot ja transdermaalinen lääkeannostelu.</p> <p>Jotkut lääkkeet puoliintuvat elimistössä hyvin nopeasti ja niiden lääkinnällinen optimaluus, <i>terapeuttinen ikkuna</i>, voi olla kapea. Tällaisessa tapauksessa injektiohoito voi aiheuttaa sen, että potilas joutuu viettämään pitkiä aikajaksoja sairaalassa, jolloin seurauksena voi olla laitostuminen. Transdermaalisen annostelun avulla saadaan vakio-lääkevuoto, jolloin terapeuttisessa ikkunassa pysyminen helpottuu. Passiivisen diffuusion avulla toimivien lääkeläästarien ongelmana on kuitenkin se, ettei niiden avulla voida annostella suurikokoisia tai hydrofiilisiä lääkeaineita.</p> <p>Transdermaalinen iontoforeesi on tapa tehostaa lääkeaineen kulkeutumista ihon läpi sähkövirran avulla. Se tehostaa erityisesti hydrofiilisten lääkkeiden pääsyä elimistöön. Näistä kiinnostavimmat ovat usein kemiallisesti epästabiileja, mutta niiden säilyvyyttä voidaan parantaa esimerkiksi ioninvaihtokuitujen avulla.</p> <p>Tässä työssä on tutkittu ioninvaihtokuitua sisältävän iontoforeesipuolikennon soveltuvuutta transdermaaliseen lääkeannosteluun. Työssä kehiteltiin uudenlainen anodi-puolikennorakenne. Lisäksi tarkasteltiin ioninvaihtoon ja iontoforeesiin liittyviä matemaattisia malleja ja tehtiin katsaus alan patenteihin ja kaupallisiin laitteisiin. Työssä käytettiin ioninvaihtokuituja Smopex[®]-101 ja -102, joihin ladattu mallilääkeaine takriini kuljetettiin iontoforeesilla sian ihon ja synteettisen membraanin läpi <i>in vitro</i>. Läpi kulkenut lääkeaineen määrä mitattiin HPLC-menetelmällä.</p> <p>Iontoforeesikokeiden tulokset osoittivat, että Smopex[®]-102-kuitu vapautti lääkeainetta hallitusti. Sen sijaan Smopex[®]-101:n yhteydessä saatiin heikko vuoto. Takriinia saatiin ladattua kuituihin ilmoitettua ioninvaihtokapasiteettia enemmän. Takriinin passiivinen vuoto sian ihon läpi oli suurehko, minkä takia iontoforeettinen <i>tehostamisvakio</i> ei ollut suuri. Mainitut tulokset johtuvat osittain takriinin lipofiilisyydestä. Elektrodireaktioiden aiheuttamat pH-muutokset ja iontoforeesikennon kokonaisu rakenteen optimointi toivat haasteita, joiden selvitykseen tarvitaan jatkotutkimuksia.</p>	
<p>Professuurin nimi Fysikaalinen kemia ja sähkökemia</p>	<p>Professuurin koodi KE-31</p>
<p>Työn valvoja Professori Kyösti Kontturi</p>	<p>Sivumäärä 94 + 4</p>
<p>Työn ohjaaja TkT Maija Pohjakallio</p>	<p>Kieli Suomi</p>
<p>Avainsanat Transdermaalinen iontoforeesi, lääkeannostelu, ioninvaihtokuitu</p>	<p>Päiväys 07.02.2012</p>



Author Lauri Viitala	
Title of Thesis A novel cell structure for transdermal iontophoretic self-medication	
Abstract <p>Methods for drug administration affect considerably the function of a drug molecule. Drugs administered through the oral pathway are most common. However, the medicinal effects of these drugs are reduced by the first-pass metabolism. The first-pass metabolism may also produce harmful drug-metabolites. Therefore, it is important to study alternative routes for drug delivery. These delivery routes include injection therapies and transdermal drug delivery techniques.</p> <p>Some drugs are rapidly metabolized in physiological conditions. In addition, the therapeutic window (i.e. plasma concentration range that results the best medicinal effect) of these drugs may be narrow. In these cases, treatment with injections may extend the time spent in hospital, possibly, leading to hospitalization of a risk-group-patient. By transdermal drug administration, a constant drug flux can be obtained. This helps to keep the drug levels at the therapeutic window. Transdermal patches based on diffusion only are usually unable to deliver big drug molecules or hydrophilic drug molecules through the skin.</p> <p>Transdermal iontophoresis enhances drug delivery through the skin by electric current. It enhances especially the delivery of hydrophilic drugs that are, also, quite often chemically instable. These kinds of drugs can be stabilized by using ion-exchange fibres.</p> <p>This work examines a novel ion-exchange-containing cell structure for transdermal iontophoresis. In addition, mathematical models related to transport phenomena in ion-exchange fibres and iontophoresis are examined. Experiments were performed with ion-exchange fibres Smopex[®]-101 and Smopex[®]-102 in to which a test drug Tacrine was loaded. Tacrine was delivered by iontophoresis through a synthetic membrane or through a porcine skin <i>in vitro</i>. HPLC-method was used to analyse the quantity of the drug that penetrated the test membrane.</p> <p>The results indicated that iontophoresis with Smopex[®]-102 fibre release the drug in a controlled way, whereas, the resulting drug flux with Smopex[®]-101 remained small. The drug loading capacity in both fibres exceeded the ion-exchange capacity of the ion-exchange fibres. The passive flux of Tacrine was relatively large, making the iontophoretic enhancement factor small. The results are in line with the fact that Tacrine is a lipophilic molecule. Changes in pH due to the iontophoresis and the optimization of the overall cell structure are challenges that need to be further examined.</p>	
Chair Physical chemistry and electrochemistry	Chair code KE-31
Supervisor Prof. Kyösti Kontturi	Pages 94 + 4
Instructor PhD (Tech.) Maija Pohjakallio	Language Finnish
Keywords Transdermal iontophoresis, drug administration, ion-exchange fibre	Date 07.02.2012

ESIPUHE

Tämä työ on tehty Aalto-yliopiston Kemian tekniikan korkeakoulussa, fysikaalisen kemian ja sähkökemian laboratoriossa 6/2011-2/2012 välisenä aikana. Työ on osa projektia, jonka tarkoituksena on kehittää uudenlainen iontoforeesia ja ioninvaihtokuituja hyödyntävä lääkeannostelulaite yhteistyössä Helsingin yliopiston farmasian teknologian osaston L-ADME ja säätövalmisteet -tutkimusryhmän kanssa. Projektin ovat rahoittaneet Novagent Oy ja TEKES.

Fysikaalinen kemia ja sähkökemia tarjoavat erinomaiset lähtökohdat moniin poikkitieteellisiin haasteisiin. Teknillisen korkeakoulussa ja myöhemmin Aalto-yliopistossa saamani opetus on ollut erinomaista – ennen kaikkea fysikaalisessa kemiassa ja sähkökemiassa, josta kiitänkin kaikkia opetukseen osallistuneita.

Tämän diplomityön ohjasi TkT Maija Pohjakallio ja valvoi professori Kyösti Kontturi. Molempia kiitän suuresta omistautumisesta, kiinnostavasta diplomityöaiheesta ja erinomaisista neuvoista. Kiitän myös TkT Lasse Murtomäkeä, joka antoi rakentavaa palautetta ja auttoi mallintamisen formuloinnissa. Kiitoksen ansaitsevat myös Hannu Revitzer HPLC-laitteen valmistelusta ja Arto Pihlajamäki (LUT:sta) testimembraanien lahjoittamisesta. Lisäksi haluan kiittää koko fysikaalisen kemian henkilökuntaa miellyttävän työilmapiirin luomisesta.

Farmasian teknologian puolelta haluan kiittää FaM Kristina Malinovskajaa, TkT Timo Laaksosta ja professori Jouni Hirvosta projektin toisena osapuolena. Kristinaa kiitän neuvoista ja käytännön avusta muun muassa ihon preparointiin liittyen.

Tärkein tuki löytynee aina läheltä, mistä kiitos vanhemmille, sisaruksille ja ystäville. Ennen kaikkea kiitos Hannalle kaikista yhteisistä vuosista, tuesta ja kaikesta hyvästä, mitä siitä seuraa.

Espoossa 10.2.2012



Lauri Viitala

SISÄLLYSLUETTELO

JOHDANTO	1
KIRJALLISUUSOSA	3
1. IONINVAIHTOKUIDUT	3
1.1 Ioninvaihtajien rakenne ja toiminta	3
1.2 Ioninvaihdon teoria	5
1.2.1 Donnanin tasapainoehto	5
1.2.2 Lääkeaineen partitiovakio	7
1.3 Lääkeaine-ioninvaihtokuitusysteemiin vaikuttavat tekijät	9
1.3.1 Ioninvaihtajaan liittyvät tekijät	10
1.3.2 Lääkeainemolekyyliin liittyvät tekijät	12
2. KULJETUSYHTÄLÖT	13
2.1 Irreversiibelien prosessien termodynamiikka	13
2.2 Hittorfin referenssisysteemi	16
2.3 Nernst-Planck yhtälö.....	17
2.4 Sähkökentän approksimaatiot	19
2.5 Elektrolyytin kulkeutuminen sähkökentässä	25
3. TRANSDERMAALINEN IONTOFOREESI.....	29
3.1 Lääkeaineiden annostelu	29
3.2 Ihon histologia ja lääkeaineen annostelureitit.....	30
3.3 Osalajien iontoforeesi.....	34
3.4 Lääkeainekomponenttien iontoforeesi: kuljetuksen partitioituminen.....	36
4. IONTOFOREESILAITTEET.....	40
4.1 Ihon permeabiliteetin parantamiseen käytetyt menetelmät	41
4.2 Ioninvaihtokuidut iontoforeettisessa lääkeannostelussa	44
4.3 Patenttikatsaus	44
4.4 Kaupalliset laitteet	47

KOKEELLINEN OSA	51
5. MATERIAALIT JA MENETELMÄT	52
5.1* Iontoforeesikkenno	52
5.1.1 Elektrodit ja elektrolyytit	54
5.1.2 Ioninvaihtokuidut ja testilääkeaine	55
5.1.3 Membraanit	57
5.2 Mittalaitteisto	59
5.2.1 HPLC (High-performance liquid chromatography)	59
5.2.2 Galvanostaatti ja kennokytkennät	61
6. TULOKSET JA NIIDEN KÄSITTELY	62
6.1 Lääkeaineen lataus kuituun	62
6.1.1 Kuitusysteemin simulointi	62
6.1.2 Kuidun lataus	65
6.2 Iontoforeettisen kuljetuksen simulointi	66
6.3 Ioninvaihtokuidut iontoforeesikennossa	68
6.3.1 Iontoforeesi neutraalin membraanin läpi	68
6.3.2 Iontoforeesi sian ihon läpi <i>in vitro</i> : kennon prototyyppi I	74
6.3.3 Iontoforeesi sian ihon läpi <i>in vitro</i> : kennon prototyyppi II	78
7. YHTEENVETO	81
8. JATKOTUTKIMUSEHDOTUKSET	83
LÄHDELUETTELO	85

LIITE 1. IONTOFOREESI NEUTRAALIN MEMBRAANIN YLI

LIITE 2. KUIDUN LATAUKSEN SIMULOINTI

LYHENTEET

CE	Vastaelektrodi
CMC	Kriittinen misellikonsentraatio
ENP	(Planckin) elektroneutraalisuusperiaate
EPI	Orvaskesi (<i>Epidermis</i>)
FDA	Yhdysvaltojen ruoka- ja lääkevirasto (<i>U.S. Food & Drug Administration</i>)
GCF	Goldmannin vakiokenttä (oletus)
HEPES	N-2-hydroksietyylipiperatsiini-N-2-etaanisulfonihappo
HPLC	Korkean erotuskyvyn nestekromatografia
HRF	Hittorfin referenssisysteemi
IF	Iontoforeesi
NDA	Uusi lääke-sovellus (<i>New Drug Application</i>)
RDS	Nopeuden määräävä vaihe (<i>Rate Determine Step</i>)
RE	Referenssielektrodi
ST	Standardielektrodi
SC	Marraskesi (<i>Stratum Corneum</i>)
Smopex [®] -101	Poly-etyleeni-g-styreeni-sulfonihappo-ioninvaihtokuitu
Smopex [®] -102	Poly-etyleeni-g-akryylihappo-ioninvaihtokuitu
TA	Tehosteaine
VE	Elävä epidermis (<i>Viable epidermis</i>)
WE	Työelektrodi

SYMBOLIT

Kreikkalaiset symbolit

α	Dissosioitumisaste
γ_i	Aktiivisuuskerroin molaarisuusasteikolla
Γ	Pintakonsentraatio, mol m ⁻²
δ	Pintafilmin paksuus, m
ε	Membranin huokoisuus
θ	Dissipaatiofunktio, J m ⁻³ s ⁻¹

κ	Konduktiivisuus, $\Omega^{-1} \text{ m}^{-1}$
μ	Kemiallinen potentiaali, J mol^{-1}
$\tilde{\mu}$	Sähkökemiallinen potentiaali, J mol^{-1}
\vec{v}	Barysentriinen nopeus, m s^{-1}
ρ	Tilavuusvaraustiheys, C m^{-3}
σ	Keskihajonta, $[\sigma]$
τ_{lag}	Iontoforeettinen viiveaika, s
ϕ	Elektrostaattinen potentiaali, V
$\Delta\phi$	Potentiaaliero membraanin yli, V
$\Delta\phi_D$	Donnanin potentiaali, V
φ_D	Donnanin potentiaalidimensioton muoto ($f\Delta\phi_D$)
χ	Konsentraatioiden suhde membraanin yli

Latinalaiset symbolit

a	aktiivisuus
A	Pinta-ala, m^2
c	Konsentraatio nestefaasissa, mol m^{-3}
\bar{c}	Konsentraatio ioninvaihtokuidussa, mol m^{-3}
\bar{c}	Konsentraatio rajapinnassa, mol m^{-3}
CL	Lääkeaineen puhdistuma, $\text{m}^3 \text{ s}^{-1}$
D	Diffuusiokerroin, $\text{m}^2 \text{ s}^{-1}$
E	Iontoforeettinen tehostamisvakio
E'	Konvektiollinen iontoforeettinen tehostamisvakio; Semiempiirinen iontoforeettinen tehostamisvakio
E_{Planck}	ENP:n avulla johdettu iontoforeettinen tehostamisvakio, johon vaikuttaa konsentraatioero membraanin yli
\vec{E}	Sähkökenttä, V m^{-1}
ΔG	Gibbsin vapaan energian muutos, J
h	Membraanin paksuus, m
i	Sähkövirta, A
I	Sähkövirrantiheys, A m^{-2}
\vec{J}_i	Osaslajin i vuo, mol s^{-1}
J_{if}	Iontoforeettinen vuontiheys, $\text{kg m}^{-2} \text{ s}^{-1}$
J_p	Passiivinen vuontiheys, $\text{kg m}^{-2} \text{ s}^{-1}$

k	Ensikierron metabolian nopeusvakio, s^{-1} ; homogeenisen matriisin desorptionopeus, s^{-1}
k_d	Heterogeeninen nopeusvakio, $m s^{-1}$
$K_D, K_{p,D}^{ch}$	Lääkeaineen kemiallinen partitiovakio (lääkeaineen lipofiilisyytekijä)
$K_{p,i}^{es}$	Osaslajin i sähköstaattinen partitiovakio
$K_{w/oc}$	Vesi-oktanoli-partitiokerroin
$K_{w/o}$	Vesi-orgaaninen faasi -partitiokerroin
l_{ij}	Osaslajin fenomenologinen kerroin, $mol^2 J^{-1} m^{-1} s^{-1}$
L_{ij}	Komponentin fenomenologinen kerroin, $mol^2 J^{-1} m^{-1} s^{-1}$
L	Iontoforeesijärjestelmän membraanipotentiaalieron ohminen matka, m
m	Molaalisuus, $mol kg^{-1}$; massa, kg
M	Moolimassa, $kg mol^{-1}$
n	Ainemäärä, mol ; kokeellisten mittausten lukumäärä
P_i	Membraanin i permeabiliteetti, $m s^{-1}$
Pe	Pecletin luku
pK_a	(Logaritmuotoinen) dissosiaatiovakio
Q	Kumulatiivinen vuo, $mol m^{-2}$
r	Ioninvaihtokuidun massan suhde lääkeainetilassa olevan elektrolyyttiliuoksen massaan
r_0	Kuitupartikkelin säde, m
S	Entropia, $J K^{-1}$
t	Aika, s
t_i	Kuljetusluku osaslajille i
T	Lämpötila, K
u_i	Mobiliteetti osaslajille i , $m mol^{-1} s^{-1}$
U	Potentiaaliero, V
v	Liuoksen konvektiollinen nopeus, $m s^{-1}$
V	Tilavuus, m^3
x	Mittaustuloksen absoluuttinen arvo, $[x]$; Vesifaasin läpi kulkeneen lääkeainevuon osuus kokonaisvuosta, %

\bar{x}	Mittaustulosten keskiarvo, [x]
X	Ioninvaihtajan ioninvaihtokapasiteetti, mol kg ⁻¹ ; kuljetusyhtälön ajava voima, [X]
y_i	Aktiivisuuskertoimen molaalisuusasteikolla
z	Varausluku
z^M	Ioninvaihtajan varauksen etumerkki

VAKIOT

ε_0	Tyhjiön permittiivisyys, 8,85419 · 10 ⁻¹² C V ⁻¹ m ⁻¹
Γ^0	1,18 · 10 ⁻¹⁰ mol dm ⁻²
c^0	1 mol dm ⁻³
e	Alkeisvaraus, 1,6022 · 10 ⁻¹⁹ C
f	$= \frac{F}{RT}$, 38,94 V ⁻¹ (298 K)
F	Faradayn vakio, 96 485 C mol ⁻¹
k_B	Boltzmannin vakio, 13,806 · 10 ⁻²⁴ J K ⁻¹
m^0	1 mol kg ⁻¹
R	Yleinen kaasuvakio, 8,3144 J K ⁻¹ mol ⁻¹

JOHDANTO

Lääkeaineen reitti kehon sisään on keskeinen osa sen lääkinnällisen hyödyn optimointia. Lääkeannostelu voidaan tehdä esimerkiksi oraalisesti eli suun kautta tai transdermaalisesti eli ihon läpi. Ihon läpi tapahtuvan lääkeannostelun etuna on, että se välttää ensikierron metabolian, jolloin lääkeaineen hävikki pienenee. Samalla voidaan välttää joitakin oraalisen annostelun yhteydessä havaittuja kolinergisia haittavaikutuksia, esimerkiksi pahoinvointia.

Lääkeaineita voidaan annostella ihon läpi ruiskulla tai lääkelaastarilla. Ruiskun käytön ongelmana on se, että lääkeainetta voidaan joutua antamaan useita kertoja päivässä isoinakin annoksina. Kun lääkeaine on kemiallisesti epästabiili, lääkeaineen puoliintumisaika on lyhyt tai sen käyttö vaatii ammattilaisen apua, ruiskuannostelu voi pakottaa potilaan viettämään pitkiä jaksoja sairaalassa. Tämä voi pahimmillaan johtaa laitostumiseen. Pitkään toiminnallinen lääkelaastari voi pienentää yhteiskunnalle aiheutuvia kustannuksia ja parantaa potilaan elämänlaatua merkittävästi.

Lääkelaastareita voidaan käyttää vain melko harvojen lääkeaineiden annosteluun. Tämä johtuu siitä, että iho läpäisee yleensä huonosti hydrofiilisiä ja suurikokoisia lääkeainemolekyylejä.

Transdermaalinen iontoforeesi on lääkeannostelumenetelmä, jossa lääkeainetta kuljetetaan ihon läpi sähkövirran avulla. Virtalähde voidaan liittää lääkelaastariin, jolloin sähkövirran kantajina toimivat lääkeaineosajajit ja laitteiston sisältämät muut ionit. Iontoforeesin avulla voidaan annostella suurikokoisia, sähköisesti varattuja ja hydrofiilisiä lääkeaineita.

Joidenkin kiinnostavien lääkeaineiden kemiallinen säilyvyys ei ole kovin hyvä. Tämän vuoksi niiden transdermaalinen annostelu ei ole ollut mahdollista. Tähän ongelmaan voidaan puuttua esimerkiksi ioninvaihtokuitujen avulla.

Ioninvaihtokuidut sitovat ioneja kemiallisesti stabiileiksi kuitukomplekseiksi, jolloin lääkeaineiden varastointi ja käyttöönotto helpottuu merkittävästi.

Tässä työssä on tutkittu uudenlaisen ioninvaihtokuitua sisältävän iontoforeesipuolikennon soveltuvuutta transdermaaliseen lääkeannosteluun. Mallilääkeaineena käytettiin takriinia, jonka latausta ja iontoforeettista vapautumista kennon donoritilan ioninvaihtokuidusta mallimembraanin läpi tutkittiin kokeellisesti. Kennon akseptoritilasta otettiin näytteitä, joiden takriinipitoisuus mitattiin HPLC-menetelmän avulla. Kaikki kokeet tehtiin *in vitro*. Työssä tarkasteltiin myös ioninvaihtokuituihin ja iontoforeettiseen kuljetukseen liittyviä matemaattisia malleja, ja tehtiin yhteenveto alan patenteista ja markkinoilla olevista iontoforeettisista lääkelaa-
stareista.

KIRJALLISUUSOSA

1. Ioninvaihtokuidut

1.1 Ioninvaihtajien rakenne ja toiminta

Ioninvaihtajat ovat polymeeriteollisuuden tuotteita, joita käytetään esimerkiksi lääkeannosteluun, harvinaisten maametallien erotteluun sekä veden ja ilman puhdistukseen [1]. B.A. Adams ja E.L. Holmes valmistsivat ensimmäisen synteettisen ioninvaihtajan vuonna 1935 [2,3]. Viimeisten 50 vuoden aikana ioninvaihtajien käyttö on todettu turvalliseksi muun muassa lääketieteellisiin sovelluksiin. Ioninvaihtosysteemeitä löytyy monien sovellusten vaatimuksiin, niitä on helppo ja nopea käyttää ja niiden kemiallinen stabiilisuus on hyvä. [4]

Ioninvaihtomateriaalit voidaan jakaa ioninvaihtohartseihin, -geeleihin ja -kuituihin. Ne koostuvat kahdesta komponentista: veteen liukenemattomasta polymeerirungosta ja siihen kovalenttisesti kiinnittyneistä hydrofiilisistä funktionaalisista ryhmistä. [5,6,4] Ero hartsiin ja kuitujen välillä on pääasiassa polymeerimatriisissa, joka on silloittunut hartsiin ja silloittumaton kuituissa. Silloittumattomassa kuidussa ei ole steerisiä esteitä edes suurikokoisille molekyylielle, mikä voi olla eduksi lääkkeen annostelusuovelluksissa. [7] Lääkettä annosteltaessa ionisoitunut lääke ladataan ioninvaihtajaan, josta se sitten hallitusti vapautetaan elimistöön. Myös eräät membraanit voivat toimia kationi- tai anioniselektiivisinä ioninvaihtajina [8,9].

Ioneja vaihtavat ryhmät voivat olla joko positiivisesti tai negatiivisesti varautuneita, jolloin ioninvaihto toimii joko kationeille tai anioneille. Yleisimpiä ioninvaihtoryhmiä ovat $-\text{SO}_3^-$, $-\text{COO}^-$, $-\text{PO}_3^{2-}$ ja $-\text{AsO}_3^{2-}$ kationeille ja $-\text{NH}_3^+$, $-\text{NH}_2^+$, $-\text{NH}^+$ ja $-\text{S}^+$ anioneille [6]. [7] Nämä ryhmät voivat olla herkkiä liuoksen pH:lle. Esimerkiksi heikkojen emäsiiryhmien $-\text{NH}_3^+$, $-\text{NH}_2^+$ ja $-\text{NH}^+$ ja heikkojen happoryhmien, kuten $-\text{COO}^-$, ionisaatio riippuu pH:sta. Sen sijaan vahvat happo- ja emäsiiryhmät ovat täydellisesti ionisoituneet laajalla pH-alueella. [5]

Vahvojen ja heikkojen ioninvaihtoryhmien suurin ero on affiniteetti, jolla vaihtoryhmät sitovat osaslajeja ioninvaihtosysteemiin [4]. Heikolla COO⁻-ryhmällä sitomisaffiniteetti pienenee järjestyksessä Ca²⁺, K⁺, Na⁺, NH⁺ ja H⁺ [10]. Sen sijaan vahvaan SO₃⁻-vaihtoryhmään ei juuri sitoudu kalsiumioneja [3]. Vahvat vaihtajat voivat sitoa tiettyjä ioneja niinkin vahvasti, että ionien saaminen irti vaihtajasta voi olla ongelmallista [5]. Vahvat vaihtajat vapauttavat hitaammin vaihtajaan ladattua ionisoitunutta lääkeainetta kuin heikot vaihtajat [11,12]

Ioninvaihtomateriaalit ovat yleensä huokoisia, eivätkä ne kestä mekaanista rasitusta. Koska huokoinen kuitumatriisi sisältää hydrofiilisiä ryhmiä, ioninvaihtokuidut keräävät aina vettä sisäänsä. Tämän seurauksena kuitu turpoaa, mikä voi vaikuttaa sen kapasiteettiin ja ioninvaihdon kinetiikkaan. Sisään sitoutuvan veden määrään vaikuttaa polymeerin silloittuneisuus. [4] Yleensä pintailmiöitä, ioninvaihtajan konformaatiomuutoksia ja kuidun turpoamisesta johtuvia jännitteitä ei oteta huomioon teoreettisesti, koska niiden vaikutuksien oletetaan yleensä olevan pieniä [13].

Ioninvaihtoreaktiot tapahtuvat aina elektroneutraalisuusperiaatteen mukaisesti [3]. Ioninvaihtoon vaikuttavat kahdenlaiset vuorovaikutukset. Näistä merkittävämpiä ovat elektrostaattiset vuorovaikutukset ionin ja vaihtajan ioninvaihtoryhmien välillä. Lisäksi esiintyy dispersiovoimia kuidun polymeerirungon ja molekyylien hydrofobisten osien välillä. Jälkimmäiset sitovat erityisesti suuria orgaanisia molekyyliä ioninvaihtajan matriisiin. Esimerkiksi sähköisesti neutraalit, dissosioitumattomat lääkeainemolekyylit voivat kiinnittyä kuituun tällä mekanismilla [10,14,1], jolloin ioninvaihtaja voi ylittää ilmoitetun ioninvaihtokapasiteettinsa [10]. Sama vaikutus voi aiheutua myös kuitumatriisin sisään liuosfaasin mukana kulkeutuvista kloridi-ioneista [1].

Ioninvaihtoreaktiot ovat neste-kiinteä-faasi reaktioita [13,1]. Ioninvaihtoreaktio etenee kolmessa vaiheessa: 1) nesteessä olevan ionin D⁺ diffuusio kiinteän faasin pintaan, 2) ionin diffuusio kiinteän faasin sisään ja 3) ioninvaihtoreaktio, jossa vaihtajaan kiinnittynyt ioni A⁺ korvautuu D⁺:lla ioninvaihtajan sisällä [15]. Mikä

tahansa edellä mainituista vaiheista voi olla reaktion nopeutta rajoittava vaihe (RDS). Tällöin puhutaan vastaavasti nestefilmi-diffuusio kontrolloidusta, partikkeli-diffuusiokontrolloidusta tai kemiallisesti kontrolloidusta ioninvaihtoreaktiosta. [15] Ioninvaihtoprosessi on yleensä joko partikkeli-diffuusiokontrolloitu tai nestefilmi-diffuusiokontrolloitu. Rajoittava vaihe voidaan arvioida esimerkiksi kokeellisesta yhtälöstä [6]

$$Y = \frac{X\delta}{c_s r_0 D_i} \left(5 + 2 \frac{\bar{c}_A c_B}{c_A \bar{c}_B} \right), \quad (1)$$

jossa X = ioninvaihtajan ioninvaihtokapasiteetti
 c_s = elektrolyytin konsentraatio tasapainotilassa
 D_i = lajin i diffuusiokerroin faasirajapinnassa (pintafilmi)
 \bar{D}_i = lajin i diffuusiokerroin kuidun sisällä
 δ = pintafilmin paksuus
 r_0 = kuitupartikkelin säde
 $c_{A \text{ tai } B}$ = kationin tai anionin konsentraatio nesteessä
 $\bar{c}_{A \text{ tai } B}$ = kationin tai anionin konsentraatio kuidussa.

Kyseessä on partikkeli-diffuusiokontrolloitu systeemi, kun $Y \ll 1$. Jos taas $Y \gg 1$, kyseessä on nestefilmi-diffuusiokontrolloitu systeemi. Kun Y on lähellä arvoa yksi, reaktiota voivat rajoittaa kaikki edellä mainitut vaiheet [6]. Kuiduissa ioninvaihto on yleensä partikkeli-diffuusiokontrolloitu [16,1].

1.2 Ioninvaihdon teoria

1.2.1 Donnanin tasapainoehto

Ajatellaan systeemiä, joka muodostuu ulkoisesta faasista w (tässä vesi) ja sisäisestä faasista M (tässä ioninvaihtokuitu), joiden välissä on puoliläpäisevä faasiraja (pseudomembraani). Kun toiseen faasiin lisätään ainetta, joka dissosioituu ioneiksi,

syntyy faasirajan yli ionien konsentraatiogradientti. Tästä epätasapainosta johtuva *Donnanin potentiaali* vie systeemin kohti *Donnanin tasapainoa*. [16]

Yleisesti voidaan sanoa, että systeemi pyrkii kohti termodynaamista tasapainoa [17], joka voidaan jakaa mekaaniseen, termiseen ja sähkökemialliseen tasapainoon. Mekaaninen tasapaino muodostuu, kun paine ulkoisessa ja sisäisessä systeemissä on sama. Vastaavasti termisessä tasapainossa lämpötila ja sähkökemiallisessa tasapainossa sähkökemiallinen potentiaali on kaikissa faaseissa sama. Donnanin tasapainon lähtökohta on yleensä sähkökemiallinen tasapaino

$$\tilde{\mu}_i^M = \tilde{\mu}_i^W, \quad (2)$$

$$i = \begin{cases} + & \text{(kationi)} \\ - & \text{(anioni)} \end{cases}$$

jossa $\tilde{\mu}_i^M$ = osalajin *i* sähkökemiallinen potentiaali faasissa *M*.

Sähkökemiallisen potentiaalin $\tilde{\mu}_i^M$ määritelmä on [18]

$$\tilde{\mu}_i^M = \mu_i^0 + RT \ln a_i^M + z_i F \phi^M, \quad (3)$$

jossa ϕ^M = lokaali elektrostaattinen potentiaali faasissa *M*

μ_i^0 = standarditilan kemiallinen potentiaali

a_i^M = aktiivisuus faasissa *M*

z_i = osalajin *i* varaus

T = Lämpötila

F = Faradayn vakio, 96 485 C mol⁻¹

R = yleinen kaasuvakio, 8,3144 J K⁻¹ mol⁻¹.

Aktiivisuus on puolestaan

$$a_i^M = \gamma_i \frac{c_i^M}{c^0} = \gamma_i \frac{m_i^M}{m^0}, \quad (4)$$

jossa m_i^M = molaalisuus faasissa M
 γ_i = aktiivisuuskerroin molaarisuusasteikolla
 y_i = aktiivisuuskerroin molaalisuusasteikolla
 c^0 = mol dm⁻³
 m^0 = mol kg⁻¹

Sähkökemiallinen tasapaino voidaan kirjoittaa nyt muotoon

$$RT \ln a_i^M + z_i F \phi^M = RT \ln a_i^w + z_i F \phi^w . \quad (5)$$

Aktiivisuuserosta johtuen, faasien välille syntyy potentiaaliero, joka on laskettavissa yhtälön (3) potentiaalierotuksesta

$$\Delta \phi_D \equiv \phi^M - \phi^w = \frac{RT}{z_i F} \ln \frac{a_i^w}{a_i^M} \approx \frac{RT}{|z_+|F} \ln \frac{c_+^w}{c_+^M} = \frac{RT}{|z_-|F} \ln \frac{c_-^M}{c_-^w}, \quad (6)$$

Yhtälöstä (6) seuraa

$$c_+^M c_-^M = c_+^w c_-^w. \quad (7)$$

Yhtälö (7) tunnetaan *Donnanin tasapainoehtona* [17,13]. Yhtälössä (6) on tehty oletus, että $\gamma_i^w = \gamma_i^M$. Todellisuudessa näin ei ole. Epäideaalisuuden määrittäminen kuitufaasissa on kuitenkin hyvin hankalaa, joten tämä virhe jätetään usein teoreettisen tarkastelun ulkopuolelle. [4]

1.2.2 Lääkeaineen partitiovakio

Kahden faasin rajapinnalle muodostuvaa tasapainotilaa voidaan tutkia partitiovakion avulla. Partitiovakio kuvaa osalajin, esimerkiksi lääkeaineen, jakautumista ulkoiseen (w) ja sisäiseen faasiin (M). Se voidaan määrittellä seuraavasti:

$$K_i \equiv \frac{c_i^M}{c_i^W} = \frac{\gamma_i^W}{\gamma_i^M} e^{-\frac{\mu_i^{0,M} - \mu_i^{0,W}}{RT}} e^{-z_i f \Delta \phi_D}, \quad (8)$$

jossa $f = \frac{F}{RT}$.

Yhtälössä (8) ensimmäinen eksponenttitermi viittaa hydrofobisiin vuorovaikutuksiin lääkeaineen ja ioninvaihtomatriisin välillä, ja jälkimmäinen elektrostaattisiin vuorovaikutuksiin ioninvaihtoryhmien ja lääkeaineen välillä. [14,3,10,13] Jos

$$K_{p,i}^{ch} \equiv e^{-\frac{\mu_i^{0,M} - \mu_i^{0,W}}{RT}} < 1, \quad (9)$$

kyseessä on hydrofiilinen lääkeaine. Vastaavasti, jos $K_{p,i}^{ch} \gg 1$, lääkeaine on hydrofobinen. Yhtälön (8) termi

$$K_{p,i}^{es} \equiv e^{-z_i f \Delta \phi_D} \quad (10)$$

liittyy ioninvaihtajaan. Kun kyseessä on kationinvaihtaja, Donnanin potentiaali on negatiivinen ja $K_{p,i}^{es} > 1$. Anioninvaihtajille Donnanin potentiaali on positiivinen ja $K_{p,i}^{es} < 1$. Yleensä elektrostaattisen sitoutumisen katsotaan vaikuttavan enemmän kuin hydrofobisten voimien [3,13], ja teoreettinen tarkastelu aloitetaan usein oletuksella $K_{p,i}^{ch} = 1$ ($\forall i \vee \forall i / \{i = \text{lääkeaine } D^+\}$). Jos $K_{p,i}^{ch} \gg 1$, hydrofobiset vuorovaikutukset voivat muuttaa Donnanin potentiaalin positiiviseksi. Tällöin kationinvaihtaja alkaa toimia anioninvaihtajana [3,13].

Lääkeaineen konsentraatio faasissa M on Boltzmann-tyyppisesti jakautunut [8,19]

$$c_i^M = c_i^W K_{p,i}^{ch} e^{-z_i f \Delta \phi_D}. \quad (11)$$

Yhtälössä (11) aktiivisuuskertoimet on jätetty pois (tai sisällytetty $K_{p,i}^{ch}$:n). Jos tarkastellaan systeemiä, joka koostuu ioninvaihtajasta ja vapaista ioneista Na^+ , D^+ , H^+ , OH^- ja Cl^- voidaan yhtälö (11) yleistää muotoon [13]

$$\frac{c_{D^+}^M}{c_{D^+K_{p,D^+}}^{w, ch}} = \frac{c_{H^+}^M}{c_{H^+K_{p,H^+}}^{w, ch}} = \frac{c_{Na^+}^M}{c_{Na^+K_{p,Na^+}}^{w, ch}} =$$

$$\frac{c_{Cl^-}^{w, ch}}{c_{Cl^-}^M} = \frac{c_{OH^-}^{w, ch}}{c_{OH^-}^M} = e^{-\varphi_D},$$
(12)

jossa $\varphi_D = f\Delta\phi_D$.

Paikallisen elektroneutraalisuuden vuoksi

$$\begin{cases} \sum_i z_i m_i^M + z^M X = 0 \\ \sum_i z_i m_i^w = 0 \end{cases},$$
(13)

jossa z^M = ioninvaihtajan varauksen etumerkki.

1-1-elektrolyytille (esim. NaCl tai KCl) saadaan ($K_{p,i}^{ch} = 1, z^M = -1$) [19,8,17]

$$m_i^w e^{-f\Delta\phi_D} - m_i^w e^{f\Delta\phi_D} - X = 0 \Leftrightarrow$$

$$f\Delta\phi_D = \operatorname{asinh}\left(-\frac{X}{2m_i^w}\right)$$

$$= -\ln\left(\frac{X}{2m_i^w} + \left[\left(\frac{X}{2m_i^w}\right)^2 + 1\right]^{\frac{1}{2}}\right),$$
(14)

Yhtälöissä (13) ja (14) esiintyvä ioninvaihtokuidun ioninvaihtokapasiteetti X ilmoitetaan yleensä yksikössä mmol g⁻¹, joten on perusteltua käyttää molaalisuusasteikkoa (m) konsentraation (c) sijasta.

1.3 Lääkeaine-ioninvaihtokuitusysteemiin vaikuttavat tekijät

Kun iónisoitunutta lääkeainetta ladataan tai vapautetaan ioninvaihtokuitusysteemeissä, monet tekijät vaikuttavat ioninvaihtoreaktioon ja sen kinetiikkaan. Ioninvaihtajat voivat olla selektiivisiä tietyille lääkeainemolekyyleille. Tyypillisesti ioninvaihtajat ovat selektiivisiä pienille, varauksen tai polaarisuuden

omaaville ioneille ja molekyyille [6]. Yleisimpiä ioninvaihtoon vaikuttavia tekijöitä lääkeaine-kuitusysteemissä on listattu taulukkoon 1 [5].

Taulukko 1. Tekijöitä, jotka vaikuttavat lääkeaineen ja ioninvaihtokuidun välisiin vuorovaikutuksiin. [5]

Tekijä	Vaikutus	Lähteet
Ioninvaihtajaan liittyvät tekijät		
Ioninvaihtokapasiteetti	Donnanin potentiaali, sitoutumispaikkojen lukumäärä	[6,20,3,13,21]
Ioninvaihtoryhmä	Ionisaatioaste, selektiivisyys	[22,11,6,12,3,10,1]
Ioninvaihtoryhmän vastaioni ennen lääkeaineen latausta	pH, selektiivisyys	[23,24,6,25]
Kuidun partikkelikoko	Pinta-ala, partikkelidiffuusio	[26,27,28,14,29]
Polymeerimatriisin silloittuneisuus	Ioninvaihtajan huokoskoko, partikkelidiffuusio	[23,30,31,27,28,14,32]
Lääkeainemolekyylisiin liittyvät tekijät		
Lipofiilisyyys	Sitoutumisaffiniteetti	[33,32,34,35,3,13,1,36]
pK _a	Ionisaatioaste	[32,10]
Steeriset ominaisuudet	Sidoksen muodostuskyky	[37,33]
Lääkeainemolekyylin koko	Diffuusikerroin, sitoutumisaffiniteetti	[38,22,31,39,40,32]
Ulkoiset tekijät vesifaasissa		
Elektrolyyttikonsentraatio	Donnanin potentiaali	[6,31,30,41,12,3,10,29]
Vesifaasin ionien varaus	Donnanin potentiaali, elektroselectiivisyys	[30,41,42,6,3,35,10]
pH	Lääkeaineen ja ioninvaihtajan ionisaatio	[37,40,10]
Lämpötila	Ioninvaihtajan huokoisuus, diffuusio	[37,27,43]
Sekoitus	Filmidiffuusio	[41,31,27,43]

1.3.1 Ioninvaihtajaan liittyvät tekijät

Ioninvaihtajan ioninvaihto-ominaisuuksiin vaikuttavat erityisesti vaihtoryhmien kemia ja ioninvaihtomatriisin rakenne. Ioninvaihtokapasiteetti on yleisesti määritelty ionisoituneiden ioninvaihtoryhmien lukumääräksi kuidun massayksikköä kohden [6,4].

Donnanin potentiaali on merkittävin tekijä ioninvaihto-ominaisuuksien määrittäjänä, mutta se, kuten ioninvaihtoreaktiokaan ei määräydy pelkästään elektrostatiikasta [10,14,1,3,13,4]. Ioninvaihtosysteemiin vaikuttaa myös partitiovakio, joka sisältää dispersiovuorovaikutukset ioninvaihtosysteemin ja sitoutuvan osalajin välillä. Partitiovakion mukaisesti myös varauksettomat hydrofobiset molekyylit voivat adsorboitua ioninvaihtomatriisiin [10,1]. Lisäksi kuitu vastaanottaa myös vastaioneja, jotka lisäävät näennäisesti ioninvaihtokapasiteettia [3,1]. Käytännössä ioninvaihtokapasiteetti onkin nähtävä kullekin systeemille määritettävänä kokeellisena parametrina [4,3].

Donnanin potentiaaliin vaikuttaa myös merkittävästi kuidun ulkopuolisen vesifaasin elektrolyytti. Elektrolyyttikonsentraation kasvu yleensä tehostaa lääkeaineen vapautusta kuitufaasista [3,13]. Toiset osalajit ovat eri ioninvaihtajille selektiivisempiä kuin toiset johtuen ioninvaihtoryhmän kemiallisista ominaisuuksista ja niiden ja osalajin välisestä affiniteetista [10]. Ioninvaihtoryhmät voivat olla myös herkkiä pH:n muutoksille. pH vaikuttaa esimerkiksi karboksyylihapponyhmien ionisoitumisasteeseen [13].

Myös ioninvaihtajan vastaioni ennen lääkkeen latausta voi olla merkittävä tekijä ioninvaihtajan käyttäytymiselle. Esimerkiksi protonivaihdedtu ioninvaihtaja laskee liuoksen pH:ta ioninvaihdon yhteydessä, jolloin ioninvaihtoryhmän ionisaatio voi muuttua. Jos kuituun on alkutilanteessa ladattu jokin ioninvaihtosysteemille hyvin selektiivinen ioni, sen poisvaihtaminen voi olla vaikeaa [3,4].

Myös ioninvaihtajan matriisin partikkelikoko ja silloittuneisuus vaikuttaa ioninvaihtajan ominaisuuksiin. Jos partikkelikoko pienenee, ioninvaihtonopeus kasvaa [4,6]. Tämä johtuu siitä, että osalajin on helpompi diffundoitua ioninvaihtoryhmien luokse [4]. Partikkelikoon pienennys kasvattaa reaktiopinta-alaa, jolloin hydrofobisten vuorovaikutusten osuus määrää voimakkaammin osalajien partitioitumista vesi- ja ioninvaihtomatriisin välillä.

Silloittuneisuus vaikuttaa ioninvaihtosysteemin turpoamiseen, konformaatioon ja huokoisuuteen, joiden kautta se vaikuttaa oleellisesti osalajien sorptioon, kuitumatriisin hydraatioon ja käytännön ioninvaihtokapasiteettiin [4,13]. Myös lämpötila vaikuttaa turpoamiseen ja muihin pintakemiallisiin ilmiöihin. Kun lämpötila kasvaa, silloittunut kuitumatriisi muuttuu huokoisemmaksi ja diffuusiokertoimen arvo kasvaa, jolloin ioninvaihtonopeus kasvaa [43].

1.3.2 Lääkeainemolekyylisiin liittyvät tekijät

Lipofiiliset molekyylit viihtyvät polymeerimatriisissa mieluummin kuin vesifaasissa, minkä seurauksena ne sitoutuvat voimakkaammin kuituun [3]. Kuidut myös vapauttavat hydrofobisia lääkkeitä hitaammin kuin hydrofiilisiä [3,1]. Tämä ilmiö korostuu vahvoja ioninvaihtoryhmiä sisältävissä systeemeissä [3,13].

Mitä lipofiilisempi molekyyli on kyseessä, sitä suurempi on $K_{p,D}^{ch}$, ja sitä herkemmin molekyyli jää kuitumatriisiin hydrofobisten osien dispersiovoimien vaikutuksesta. Kun $K_{p,D}^{ch}$ kasvaa tiettyyn raja-arvoon, kuidun kokonaisvaraus muuttuu positiiviseksi ja Donnanin potentiaali vaihtaa etumerkkiä, jolloin ioninvaihtokuitusysteemi alkaa vetää puoleensa vastakkaisesti varattuja osalajeja. Suolan lisääminen ulkoiseen vesifaasiin ei enää vapauta D^+ :aa, ja kationinvaihtajasta tulee anioninvaihtaja. [13]

Lipofiilisyyden lisäksi lääkeainemolekyylin pK_a ja koko vaikuttavat ioninvaihtominaisuuksiin. Yleensä lääkeaine ei ole täysin dissosioitunut, vaan osa liuoksessa esiintyvistä lääkkeistä on neutraalina molekyylinä. Tämä osa ei siis kilpaile osalajien kanssa varattujen ioniryhmien paikoista, mutta voi esiintyä kuitumatriisissa hydrofobisten vuorovaikutusten vuoksi. Lääkeainemolekyylin koko puolestaan vaikuttaa siihen, kuinka helposti molekyyli pääsee diffundoitumaan kuidun ioninvaihtoryhmiin. [5]

2. Kuljetusyhtälöt

2.1 Irreversiibelien prosessien termodynamiikka

Entropian muutos systeemissä voidaan kuvata yhtälöllä

$$\frac{dS}{dt} = \frac{dS_e}{dt} + \frac{dS_i}{dt}, \quad (15)$$

jossa $\frac{dS_e}{dt}$ viittaa systeemin ulkopuoliseen (*external*) muutokseen
 $\frac{dS_i}{dt}$ systeemin sisäiseen muutokseen.

Ulkoinen entropian muutos $\frac{dS_e}{dt}$ voi olla joko positiivinen tai negatiivinen. [17] Sen sijaan sisäentropian muutos on aina positiivinen (0_+). Steady-state-tilassa kokonaisentropian muutos on nolla, joten

$$\frac{dS_i}{dt} = -\frac{dS_e}{dt}. \quad (16)$$

Irreversiibelien prosessien termodynamiikassa tämä postuloiuu (isotermisille systeemeille) muotoon [17,8,44,45]

$$\theta = T \frac{dS_i}{dt} = \sum_i \vec{J}_i \cdot \vec{X}_i \quad \{i = 1, 2, \dots, n\}, \quad (17)$$

jossa θ = dissipaatiofunktio
 \vec{X}_i = lajin i voima
 \vec{J}_i = voiman \vec{X}_i aiheuttama vuontiheys.

Dissipaatiofunktio voidaan kirjoittaa myös muotoon

$$\theta = \sum_s J_s X_s + \sum_v \vec{J}_v \cdot \vec{X}_v + \sum_t \vec{J}_t : \vec{X}_t, \quad (18)$$

jossa s = skalaarinen tekijä
 v = vektorinen tekijä
 t = tensorinen tekijä.

Yhtälön (18) termit ovat eri tensorisella asteella, joten *suora vuorovaikutus* niiden välillä on kielletty isotrooppisessa (suunnasta riippumattomassa) termodynaamisessa systeemissä Curie-Prigogine-säännön nojalla. Epäsuoria vuorovaikutuksia voi esiintyä esimerkiksi biologisissa systeemeissä, joissa kemiallisten reaktioiden ja kuljetusprosessien välillä voidaan havaita kytkeytymistä. Tässä tapauksessa systeemi ei ole kuitenkaan aidosti isotrooppinen, joten tilanne ei ole ristiriidassa Curie-Prigogine-säännön kanssa. [8] Yhtälö (18) voidaan kirjoittaa myös muotoon

$$\theta = \theta_{ch} + \theta_{ed} + \theta_{\eta} = \theta_{ch} + \theta_{dif} + \theta_{ohm} + \theta_{\eta}, \quad (19)$$

jossa θ_{ch} = homogeenisten kemiallisten reaktioiden aikaansaama
 dissipaatio
 θ_{dif} = diffuusion muodostama dissipaatio
 θ_{ohm} = kantavan aineen johtokyvyn dissipaatio
 $\theta_{ed} = \theta_{dif} + \theta_{ohm}$ = sähkökemiallisen potentiaalgradientin
 ajama dissipaatio
 θ_{η} = systeemin viskoosi dissipatiivinen virtaus.

Kaikki yhtälössä (19) esiintyvät dissipaatiotermit vaikuttavat sisäentropian kasvuun, ja ne ovat aina positiivisia. [8]

Kemiallisten reaktioiden relaksaatioajat ovat yleensä hyvin lyhyitä verrattuna diffuusion relaksaatioaikoihin, joten niitä ei yleensä oteta teoreettisessa tarkastelussa huomioon. Kemiallisen tasapainon voidaan yleensä olettaa jo asettuneen. Myös viskoosi dissipaatio voidaan yleensä sivuuttaa, koska sen vaikutus on yleensä pieni ja se esiintyy lähinnä hydrodynaamisissa systeemeissä. [8]

Yhtälön (19) vektoritermi voidaan esittää matriisimuodossa

$$\vec{J}_i = \begin{bmatrix} J_1 \\ \vdots \\ J_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} L_{1,1} & \cdots & L_{1,n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ L_{n,1} & \cdots & L_{n,n} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} X_1 \\ \vdots \\ X_n \end{bmatrix}. \quad (20)$$

Sisäentropian muutoksen on oltava positiivinen

$$\theta_{ed} = [X_1 \quad \cdots \quad X_n]_i \begin{bmatrix} J_1 \\ \vdots \\ J_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X_1 & \cdots & X_n \end{bmatrix}_i \begin{bmatrix} L_{1,1} & \cdots & L_{1,n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ L_{n,1} & \cdots & L_{n,n} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} X_1 \\ \vdots \\ X_n \end{bmatrix}_j \geq 0. \quad (21)$$

Tämän vuoksi matriisin $[L]$ täytyy olla positiivinen definiitti. Matriisi on neliömatriisi ja se voidaan olettaa symmetriseksi. Näin ollen [44]

$$L_{i,j} = L_{j,i}, \text{ kun } i \neq j. \quad (22)$$

Symmetrinen matriisi on positiivinen definiitti, kun

$$\begin{cases} L_{i,i} \geq 0 \\ \det[L] \geq 0 \\ L_{i,i}L_{j,j} \geq L_{i,j}^2 \end{cases}. \quad (23)$$

Lause (23) tunnetaan *Onsagerin resiprookkilauseena*, ja se on yksi keskeisinä pidetyistä luonnonlaeista. [17] Onsagerin resiprookkilauseen lisäksi viskooseissa systeemeissä voi vaikuttaa Onsager-Casimir-relaatio:

$$L_{i,j} = -L_{j,i}, \text{ kun } i \neq j. \quad (24)$$

2.2 Hittorfin referenssisysteemi

Edellisessä kappaleessa esiteltiin elektrodiffuusion dissipaatiofunktio, joka on sähkökemiallisessa mielessä merkittävin kuljetus-prosessi. Sen ajavana voimana, \vec{X}_i , toimii sähkökemiallisen potentiaalin negatiivinen gradientti, $-\vec{\nabla}\tilde{\mu}_i$. Elektrodiffuusion dissipaatiofunktio on siten [8]

$$\theta_{ed} = -\sum_i \vec{J}_i^m \cdot \vec{\nabla}\tilde{\mu}_i \quad (25)$$

ja

$$\vec{J}_i^m = -\sum_j l_{i,j} \vec{\nabla}\tilde{\mu}_j. \quad (26)$$

Onsagerin resiprookkilauseen mukaan pätee [44]

$$l_{i,j} = l_{j,i} \{i \neq j\}. \quad (27)$$

Systeemi voidaan asettaa vastaamaan kantavan liuoksen referenssiä eliminoimalla liuoksen vuon tiheys seuraavasti:

$$\vec{J}_0^m = c_0(\vec{v}_0 - \vec{v}) = -\sum_{i \neq 0} \frac{M_i}{M_0} \vec{J}_i^m, \quad (28)$$

jossa \vec{v} = barysentriäinen nopeus
 \vec{v}_0 = kantavan liuoksen nopeus
 M_i = lajin i moolimassa.

Yhtälö (25) saa nyt muodon

$$\theta_{ed} = -\sum_i \vec{J}_i^m \cdot \vec{\nabla}\tilde{\mu}_i = -\sum_{i \neq 0} \vec{J}_i^m \cdot \left(\vec{\nabla}\tilde{\mu}_i - \frac{M_i}{M_0} \vec{\nabla}\tilde{\mu}_0 \right). \quad (29)$$

Yhdistämällä yhtälöt (28) ja (29), saadaan

$$\begin{aligned} \theta_{ed} = & -\sum_{i \neq 0} \vec{j}_i^m \cdot \left(\vec{\nabla} \tilde{\mu}_i - \frac{M_i}{M_0} \vec{\nabla} \tilde{\mu}_0 \right) = \\ & -\vec{j}_0^m \vec{\nabla} \tilde{\mu}_0 - \sum_{i \neq 0} \vec{j}_i^m \cdot \vec{\nabla} \tilde{\mu}_i. \end{aligned} \quad (30)$$

Hittorfin referenssisysteemissä (HRF) referoidaan kantavaa liuosta ($\vec{v} \equiv \vec{v}_0$):

$$\begin{cases} \vec{j}_i^H = c_0(\vec{v}_i - \vec{v}_0) \\ \vec{j}_0^H = 0 \end{cases}, \quad (31)$$

HRF:ssä elektrodifфуsio saadaan siis muotoon [8]

$$\theta_{ed} = -\sum_{i=1} \vec{j}_i^H \cdot \vec{\nabla} \tilde{\mu}_i. \quad (32)$$

2.3 Nernst-Planck yhtälö

Jos jokainen systeemin osalaji voidaan olettaa riippumattomaksi muista; eli siis systeemi noudattaa *riippumattomuuden periaatetta*; systeemin osalajien keskinäisten lyhyen kantaman vuorovaikutusten fenomenologiset kertoimet voidaan approksimoida seuraavasti:

$$l_{i,k} = l_{k,i} \approx 0, \text{ kun } i \neq k. \quad (33)$$

Jokaiselle osalajille saadaan siis vuon tiheys (HRF:ssä)

$$\vec{j}_i^H \approx -l_{i,i} \vec{\nabla} \tilde{\mu}_i, \quad (34)$$

joka on riippuvainen ainoastaan sähkökemiallisen potentiaalin gradientista. Vakio $l_{i,i}$ viittaa ainoastaan lyhyen kantaman vuorovaikutuksiin ionilajin i ja kantavan liuoksen välillä. Approksimaatio (33) toimii hyvin laimeissa liuoksissa, mutta konsentroiduissa liuoksissa ongelma palautuu fenomenologisiin yhtälöihin tai kitkaformalismiin, joka tunnetaan myös Stefan-Maxwell-lähestymistapana. [8]

Osaslajin i ja nesteen välinen vuorovaikutus riippuu osaslajin diffuusiokertoimesta

$$l_{i,i} = u_i c_i = D_i \frac{c_i}{k_B T}, \quad (35)$$

jossa u_i = osaslajin i ionien liikkuvuus
 D_i = osaslajin i diffuusiokerroin
 k_B = Boltzmannin vakio, $13,806 \cdot 10^{-24} \text{ J K}^{-1}$.

Käyttämällä sähkökemiallisen potentiaalin määritelmää (yhtälö (3)), voidaan vuon tiheys johtaa muotoon

$$\begin{aligned} \vec{j}_i^H \approx & -D_i \frac{c_i}{k_B T} (k_B T \vec{\nabla} \ln c_i + z_i e \vec{\nabla} \phi) = \\ & -D_i \left(\vec{\nabla} c_i + z_i c_i \frac{F}{RT} \vec{\nabla} \phi \right), \end{aligned} \quad (36)$$

jossa ensimmäinen termi kuvaa diffuusiota ja toinen termi migraatiota ionisessa systeemissä. Jos lisäksi otetaan huomioon systeemiin vaikuttavat konvektiivinen ajava voima, eli käytännössä kantavan nesteen nopeuden vektori \vec{v} , yhtälö (36) saa muodon [8]

$$\vec{j}_i = -D_i \left(\vec{\nabla} c_i + z_i c_i \frac{F}{RT} \vec{\nabla} \phi \right) + c_i \vec{v}. \quad (37)$$

Yhtälössä (37) on luovuttu yläindeksistä H (vaikka diffuusio ja migraatio toimivat edelleen HRF:ssä). Elektroneutraalisuus yhtälöt ovat

$$\sum_i z_i c_i = 0 \text{ ja } \sum_i z_i j_i = \frac{I}{F}, \quad (38)$$

jossa I = sähkövirrantiheys.

Yhtälöiden (38) avulla yhtälöstä (37) eliminoidaan $\vec{\nabla} \phi$, jolloin ionille i pätee

$$-\vec{j}_i \approx D_i \vec{\nabla} c_i - \frac{t_i \vec{i}}{z_i F} - c_i \vec{v}. \quad (39)$$

Yhtälössä (39) esiintyvä

$$t_i \equiv \frac{z_i^2 D_i c_i}{z_i^2 D_i c_i + \sum_{k \neq i} z_k^2 D_k c_k} \quad (40)$$

merkitsee osaslajin i kuljetuslukua ionisessa kuljetuksessa. Yhtälön (40) nimittäjässä esiintyvä summatermi tulee systeemin kantavasta liuoksesta. Osaslajin i pitoisuus voidaan olettaa pieneksi vallitsevassa systeemissä, jolloin [8]

$$t_i \approx \frac{z_i^2 D_i c_i}{\sum_{k \neq i} z_k^2 D_k c_k}. \quad (41)$$

2.4 Sähkökentän approksimaatiot

Tarkastellaan tilannetta, jossa puoliläpäisevä membraani jakaa kennon kahteen osaan, α ja β . Massan säilymlaki konsentraationotaatiolla ilmaistuna on yleisesti muotoa (mm. [8,46,47])

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + \vec{\nabla} \cdot (c_i \vec{v}) = \frac{\partial c_i}{\partial t} + \vec{\nabla} \cdot (\vec{j}_i) = 0. \quad (42)$$

Nernst-Planck-yhtälön avulla kirjoitettuna saadaan:

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + \vec{\nabla} \cdot (\vec{j}_i^H) = \frac{\partial c_i}{\partial t} - D_i \vec{\nabla} \cdot \left(\vec{\nabla} c_i + z_i c_i \frac{F}{RT} \vec{\nabla} \phi \right) = 0. \quad (43)$$

Konvektiolla ei oleteta olevan tässä tapauksessa vaikutusta (systeemi HRF:ssä). Sähkökentän divergensi on Poissonin yhtälön muotoinen

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{E} = -\nabla^2 \phi = \frac{\rho(\vec{r})}{\epsilon_0}, \quad (44)$$

jossa \vec{E} = sähkökenttä
 $\rho(\vec{r}') =$ tilavuusvaraustiheys
 $\epsilon_0 =$ tyhjiön permittiivisyys, $8,85419 \cdot 10^{-12} \text{ C V}^{-1} \text{ m}^{-1}$.

Sähkökemiallisissa systeemeissä ionien liike etenee elektrodilta toiselle. Elektrodit voidaan ajatella äärettömiksi tasolevyiksi, jolloin karteesisessa koordinaatistossa sähkökenttä on riippumaton y - ja z -suunnista. Tilavuusvaraustiheys voidaan siis ilmaista x -akselin suhteen seuraavasti

$$\rho(x) = F \sum_i z_i c_i. \quad (45)$$

Koordinaatiston riippumattomuus y - ja z -suunnista johtaa myös siihen, että aiempien yhtälöiden gradientit supistuvat osittaisdifferentiaaliyhtälöiksi x :n suhteen. Yhtälö (45) voidaan approksimoida kahdella tavalla:

- 1) Goldmanin vakiokenttäoletuksella (GCF-oletus) [48,49,8,50]
- 2) Planckin elektroneutraalisuusperiaatteen (ENP) avulla [49] (alkuperäinen Planckin esitys vuodelta 1890: [51])

Näistä ensimmäinen on matemaattisesti tehokkaampi, koska se sallii iontoforeettisen kuljetuksen tarkastelun ajan funktiona. Goldmanin approksimaation käytön suhteen on kuitenkin huomioitava, ettei se toimi kovin hyvin paksuille membraaneille [48,49] tai komposiittimembraaneille [48]. Lisäksi konsentraatioerojen ollessa suuret huokoisen membraanin eri puolilla, kuten usein lääkeannostelulaitteissa verrattuna ihon fysiologisiin ionikonsentraatioihin, suositellaan käyttämään Planckin lähestymistapaa [49,52].

Goldmanin vakiokenttäoletus lähtee siitä, että sähkökenttä on makroskooppisessa mielessä lähteetön, eli potentiaali on Laplacen yhtälön muotoinen [48]

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{E} = -\nabla^2 \phi = 0. \quad (46)$$

Toisin sanoen potentiaalın gradientti $\vec{\nabla}\phi$ on vakio [48,49,8,50]. GCF-oletuksen puitteissa tämä merkitään muodossa

$$\frac{d\phi}{dx} = \frac{\Delta\phi}{h} < 0, \quad (47)$$

jossa $\Delta\phi$ = potentiaaliero membraanin yli
 h = membraanin paksuus.

Yhtälöstä (47) käy ilmi, että migraatiotermin differentiaalın on oltava negatiivinen, koska ajava voima vie ioneja tilasta α tilaan β [8]. Yhtälö (43) tulee muotoon

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = D_i \left(\frac{\partial^2 c_i}{\partial x^2} + \frac{z_i F \Delta\phi}{RT h} \frac{\partial c_i}{\partial x} \right), \quad (48)$$

jonka vakiotilaratkaisu ($\frac{\partial c_i}{\partial t} = 0$) reunaehdoilla $c(0) = c^\alpha$ ja $c(h) = c^\beta$ on

$$c(x) = c^\beta + (c^\alpha - c^\beta) \frac{e^{-zf\Delta\phi} - e^{-zf\Delta\phi \frac{x}{h}}}{e^{-zf\Delta\phi} - 1}. \quad (49)$$

Vuon yhtälö on puolestaan [8,49]

$$j_i = \frac{D_i}{h} \frac{z_i f \Delta\phi}{e^{z_i f \Delta\phi} - 1} (c_i^\alpha - c_i^\beta e^{z_i f \Delta\phi}) = \frac{D_i}{h} E (c_i^\alpha - c_i^\beta e^{z_i f \Delta\phi}), \quad (50)$$

jonka tarkka, ajasta riippuva ratkaisu voidaan hakea muuttujien separoinnin avulla ($c(x,t) = c(x) + X(x)T(t)$) [49,8]:

$$\begin{aligned} c(x,t) &= c^\alpha + (c^\beta - c^\alpha) \frac{e^{-zf\Delta\phi \frac{x}{h}} - 1}{e^{-zf\Delta\phi} - 1} \\ &+ 2(c^\beta - c^\alpha) e^{-zf\Delta\phi \frac{x}{2h}} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{n\pi}{n^2\pi^2 + \left(\frac{zf\Delta\phi}{2}\right)^2} \sin \frac{n\pi x}{h} \\ &\times \exp\left\{-\frac{Dt}{h^2} \left[n^2\pi^2 + \left(\frac{zf\Delta\phi}{2}\right)^2 \right]\right\}. \end{aligned} \quad (51)$$

Ratkaisu voidaan ilmaista myös vuon yhtälönä [8]

$$\begin{aligned}
 j^\beta(x, t) &= -D \left(\left(\frac{\partial c_i}{\partial x} \right)_{x=h} + c^\beta \frac{z_i f \Delta \phi}{h} \right) = \\
 & \frac{D}{h} E (c^\alpha - c^\beta e^{z f \Delta \phi}) - 2 \frac{D}{h} (c^\beta - c^\alpha) e^{-z f \frac{\Delta \phi}{2}} \\
 & \times \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n n^2 \pi^2}{n^2 \pi^2 + \left(\frac{z f \Delta \phi}{2} \right)^2} \exp \left\{ -\frac{t}{\tau^M} \left[n^2 \pi^2 + \left(\frac{z f \Delta \phi}{2} \right)^2 \right] \right\},
 \end{aligned} \tag{52}$$

jossa $\tau^M = h^2/D$.

Yhtälöissä (50) ja (52) esiintyvä tekijä E on *iontoforeettinen tehostamiskerroin*, [8] joka voidaan määrittää täydellisen nielun tapauksessa seuraavasti [49,48,53,8]

$$E = \frac{j(z f \Delta \phi)}{j(0)} = \frac{z_i f \Delta \phi}{e^{z_i f \Delta \phi} - 1} \frac{c_i^\alpha - c_i^\beta e^{z_i f \Delta \phi}}{c_i^\alpha - c_i^\beta} \left\{ c_i^\alpha \gg c_i^\beta \right\} \approx \frac{z f \Delta \phi}{e^{z f \Delta \phi} - 1}, \tag{53}$$

jossa $j(0) = j_p$, passiivinen vuo

Vuon yhtälöstä (52) voidaan myös laskea kumulatiivinen vuo

$$Q(t) \equiv \int_0^t j(x = h, t') dt', \tag{54}$$

joka tulee muotoon [8]

$$\begin{aligned}
 Q(t) &= h E (c^\alpha - c^\beta e^{z f \Delta \phi}) \frac{t}{\tau^M} + \\
 & 2h (c^\beta - c^\alpha) e^{-\frac{z f \Delta \phi}{2}} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n n^2 \pi^2}{n^2 \pi^2 + \left(\frac{z f \Delta \phi}{2} \right)^2} \\
 & \times \left(\exp \left\{ -\frac{t}{\tau^M} \left[n^2 \pi^2 + \left(\frac{z f \Delta \phi}{2} \right)^2 \right] \right\} - 1 \right).
 \end{aligned} \tag{55}$$

Kumulatiiviselle vuolle voidaan antaa myös approksimatiivinen muoto

$$Q(t) = hE(c^\alpha - c^\beta e^{zf\Delta\phi}) \frac{t - \tau_{lag}}{\tau^M}, \quad (56)$$

kun t on riittävän suuri [8]. Yhtälössä (56) esiintyvä τ_{lag} on iontoforeettinen viiveaika.

Kasting *et. al.* [49] ovat johtaneet vuon yhtälön 1-1-elektrolyyttisysteemille käyttämällä Planckin elektroneutraalisuusperiaatetta (ENP) seuraavasti. Elektroneutraalisuus on

$$\sum_{i=1}^M z_i c_i + \sum_{k=1}^N z_k c_k = 0, \quad (57)$$

jossa i viittaa kationeihin
 k viittaa anioneihin.

Elektroneutraalisuuden perusteella myös yhtälö (45) on nolla, ja Nernst-Planck-yhtälö voidaan kirjoittaa sähkökentän avulla

$$\vec{j}_i = -D_i(\vec{\nabla}c_i - z_i c_i f \vec{E}). \quad (58)$$

Kun summataan kaikki kationiset ja anioniset termit jaettuna niiden diffuusiokertoimilla, saadaan eliminoitua \vec{E} , jolloin konsentraatioprofiili on lineaarinen

$$c(x) = c^\alpha + (c^\beta - c^\alpha) \frac{x}{h}. \quad (59)$$

Erotuksen

$$\sum_i \frac{j_i}{D_i} - \sum_k \frac{j_k}{D_k} = |z|f|\vec{E}| c(x) \quad (60)$$

avulla saadaan johdettua yhtälöt [49]

$$\left\{ \begin{array}{l} |\vec{E}(x)| = -\frac{\Delta\phi}{h \ln \chi} \frac{\chi^{-1}}{[1+(\chi-1)\frac{x}{h}]} \\ \phi(x) = \frac{\ln[1+(\chi-1)\frac{x}{h}]}{\ln \chi} \Delta\phi = \log_{\chi} \left[1 + (\chi-1) \frac{x}{h} \right] \Delta\phi \end{array} \right., \quad (61)$$

jossa

$$\chi = \frac{(\sum_{i=1}^M c_i + \sum_{k=1}^N c_k)^{\beta}}{(\sum_{i=1}^M c_i + \sum_{k=1}^N c_k)^{\alpha}}.$$

Näillä tiedoilla saadaan vuon yhtälö

$$j_i = -\frac{D_i}{h} \left(1 + \frac{zf\Delta\phi}{\ln \chi} \right) \left(\frac{\chi^{-1}}{\chi - e^{-zf\Delta\phi}} \right) (c^{\beta} - c^{\alpha} e^{-zf\Delta\phi}), \quad (62)$$

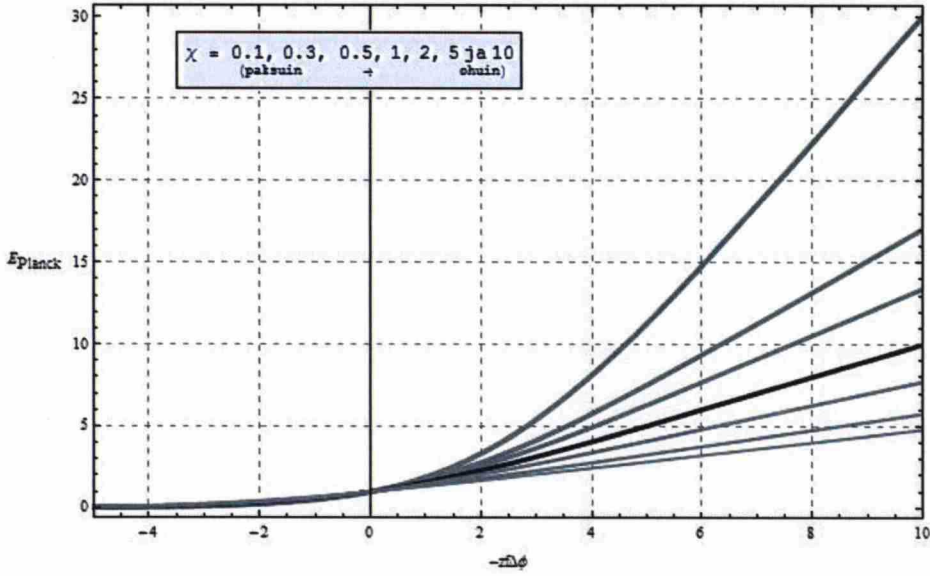
jolloin Planckin iontoforeettinen tehostamisvakio ($c_i^{\alpha} \gg c_i^{\beta}$) on [49,53]

$$\frac{j(zf\Delta\phi)}{j(0)} = \left(1 + \frac{zf\Delta\phi}{\ln \chi} \right) \left(\frac{\chi^{-1}}{\chi - e^{-zf\Delta\phi}} \right) e^{-zf\Delta\phi} = E_{Planck}. \quad (63)$$

Huomioitavaa sille on se, että [49]

$$\lim_{\chi \rightarrow 1} E_{Planck} = \lim_{\chi \rightarrow 1} \left(1 + \frac{zf\Delta\phi}{\ln \chi} \right) \left(\frac{\chi^{-1}}{\chi - e^{-zf\Delta\phi}} \right) e^{-zf\Delta\phi} = \frac{zf\Delta\phi}{e^{zf\Delta\phi} - 1} = E. \quad (64)$$

Toisin sanoen Planckin elektroneutraalisuusperiaatteen soveltaminen kentän approksimaatioon johtaa samaan iontoforeettisen vuon kasvuun kuin Goldmannin vakiokenttäoletuskin silloin kun membraanin yli ei ole konsentraatioeroa. Kuvassa 1 on esitetty Planckin tehostamiskerroin potentiaalın funktiona, silloin kun membraanin yli oleva kokonaiskonsentraatio vastaanottopuolella on 0,1; 0,3; 0,5; 1; 2; 5 ja 10 kertaa lähtötilan kokonaiskonsentraatio.



Kuva 1. Planckin tehostamiskerroin potentiaalın funktiona eri konsentraatioeroarvoilla (Goldmanin menetelmällä saatu iontoforeettinen tehostamiskerroin vastaa tapausta: $\chi \rightarrow 1$, joka on väritetty kuvassa mustalla).

Edellä esitetyn Planckin iontoforeettinen tehostamiskertoimen referenssi on nollajännitteinen vuoto. Konsentraatioero luo kuitenkin jännitteen, $z f \Delta \phi_0$, membraanin yli passiivisen diffuusion aikana, jolloin iontoforeettinen tehostamiskerroin on $(c_i^\alpha \gg c_i^\beta)$ [54]

$$\frac{j(z f \Delta \phi)}{j(z f \Delta \phi_0)} = \left(\frac{\ln \chi + z f \Delta \phi}{\ln \chi + z f \Delta \phi_0} \right) \left(\frac{\chi - e^{-z f \Delta \phi_0}}{\chi - e^{-z f \Delta \phi}} \right) e^{-z f (\Delta \phi - \Delta \phi_0)} = E_{Planck}^{v_0}. \quad (65)$$

2.5 Elektrolyytin kulkeutuminen sähkökentässä

Elektrolyytissä sähkökentän vaikutuksesta liikkuvat ionit voivat kuljettaa mukanaan elektrolyyttinestettä kitkatekijöiden vaikutuksesta [55]. Tämän konvektiivisen virtauksen suunta riippuu membraanin yli virtaavien ionien liikkuvuuksien erosta ja liikkuvuuserojen aiheuttamista konsentraatioeroista. Toisin sanoen liikkuvampien ionien puoli on sama kuin konvektion suunta [55]. Ionien liikkeeseen puolestaan vaikuttaa migraatiotermi, joten konvektion (ja elektro-osmoosin) voidaan olettaa kytkeytyvän siihen [52]. Elektrolyytin kulkeutuminen sähkökentässä on

konservatiivista [56]. Siispä massansäilymlakiin voidaan sijoittaa Nernst-Planck yhtälön muoto

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \vec{\nabla} \cdot (\vec{j}) = \frac{\partial c}{\partial t} - D \vec{\nabla} \cdot \left(\vec{\nabla} c + zc \frac{F}{RT} \vec{\nabla} \phi \right) = 0, \quad (66)$$

jossa $D = \frac{2D_1D_2}{D_1+D_2}$ = elektrolyytin diffuusiokerroin
 c = elektrolyytin konsentraatio.

Elektrolyytin diffuusiokerroin saadaan Nernst-Hartleyn yhtälöstä. Yhtälössä (66) elektrolyytti on binäärinen ($|z| = |z_+| = |z_-|$). [57] Verrattaessa yhtälöä tunnettuun *konvektiivisen diffuusion yleiseen yhtälöön* (y - ja z -riippumaton tapaus) [56]

$$\frac{\partial c}{\partial t} - D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + v \frac{\partial c}{\partial x} = 0, \quad (67)$$

nähdään, että $v = -zfD \frac{\Delta \phi}{h}$. Pecletin luku on [8]

$$Pe \equiv \frac{v h}{D} \approx v \frac{h}{D}, \quad (68)$$

jonka (approksimaation) avulla Aguililla *et. al.* on johtanut konsentraation yhtälön [56]

$$\begin{aligned} c(x, t) = & c^\alpha \frac{e^{Pe} - e^{Pe \frac{x}{h}}}{e^{Pe} - 1} + c^\beta \frac{e^{Pe \frac{x}{h}} - 1}{e^{Pe} - 1} + 4(c^\beta - c^\alpha) \frac{\sinh\left(\frac{Pe}{2}\right)}{e^{Pe} - 1} \\ & \times e^{\frac{Pe x}{2}} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{n\pi(-1)^n}{\left(\frac{Pe}{2}\right)^2 + (n\pi)^2} \sin\left(n\pi \frac{x}{h}\right) e^{-\left[\left(\frac{Pe}{2}\right)^2 + (n\pi)^2\right] \frac{Dt}{h^2}}. \end{aligned} \quad (69)$$

Tässä kohtaa on syytä huomioida, että Pecletin numero on dimensioton parametri, joka liittyy konvektiivisten diffuusiosysteemien tarkasteluun [58]. Sen määrittäminen on usein hankalaa, joten sitä on syytä pitää lähinnä korjausparametrina elektroosmoosin vaikutukselle iontoforeettisissa systemissä [52].

Imanidis *et. al.* ovat yhdistäneet migraatio- ja konvektiotermit, jolloin iontoforeettiseksi tehostamisvakioksi on saatu [58,52]

$$E' = \frac{zf\Delta\phi - Pe}{\text{Exp}[zf\Delta\phi - Pe] - 1} \quad (70)$$

Tämä saadaan myös sijoittamalla konvektiollinen Nernst-Planck yhtälö massan säilymlakiin

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \vec{v} \cdot (\vec{J}) = \frac{\partial c}{\partial t} - D\vec{v} \cdot \left(\vec{v}c + zc \frac{F}{RT} \vec{v}\phi - \frac{c}{D} \vec{v} \right) = 0, \quad (71)$$

Systeemi ei riipu y - ja z -suunnista, joten nesteen nopeus on x -akselin suuntainen, $\vec{v} = v\hat{e}_x$ (huom! $\vec{v} \cdot \vec{v} = 0$ [56])¹, ja diffuusiokerroin D on konsentraatiosta riippumaton vakio. Johtamalla edelleen saadaan Goldmanin approksimaation avulla yhtälö

$$\begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial t} - D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - D \left(z f \frac{\Delta\phi}{h} \frac{\partial c}{\partial x} - \frac{v}{D} \frac{\partial c}{\partial x} \right) = \\ \frac{\partial c}{\partial t} - D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - \frac{D}{h} w \frac{\partial c}{\partial x} = 0, \end{aligned} \quad (72)$$

jossa $w = -\frac{v h}{D} + z f \Delta\phi = -Pe + z f \Delta\phi$.

Yhtälön steady-state ratkaisu reunaehdoilla $c(0) = c^\alpha$ ja $c(h) = c^\beta$ on oleellisesti sama kuin iontoforeettisen tehostamisvakion tapauksessa

$$c(x) = c^\beta + (c^\alpha - c^\beta) \frac{e^{-w} - e^{-w\frac{x}{h}}}{e^{-w} - 1}. \quad (73)$$

Vuon yhtälö on

¹ $\vec{v} \cdot (\psi\vec{A}) = \vec{v}\psi \cdot \vec{A} + \psi\vec{v} \cdot \vec{A}$

$$\begin{aligned}
j_i &= \frac{D_i}{h} \frac{w}{e^{w-1}} (c_i^\alpha - c_i^\beta e^w) = \\
&\frac{D_i}{h} \frac{z f \Delta \phi - P e}{e^{z f \Delta \phi - P e - 1}} (c_i^\alpha - c_i^\beta e^{z f \Delta \phi - P e}) = \\
&\frac{D_i}{h} E' (c_i^\alpha - c_i^\beta e^{z f \Delta \phi - P e}).
\end{aligned} \tag{74}$$

Myös aikariippuvainen termi on lähes sama kuin edellisessä kappaleessa

$$\begin{aligned}
j^\beta(t) &= -D \left(\left(\frac{\partial c_i}{\partial x} \right)_{x=h} + c \frac{w}{h} \right) = \\
&\frac{D}{h} E' (c^\alpha - c^\beta e^w) - 2 \frac{D}{h} (c^\beta - c^\alpha) e^{-\frac{w}{2}} \\
&\times \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n n^2 \pi^2}{n^2 \pi^2 + \left(\frac{w}{2}\right)^2} \exp \left\{ -\frac{t}{\tau_M} \left[n^2 \pi^2 + \left(\frac{w}{2}\right)^2 \right] \right\}.
\end{aligned} \tag{75}$$

Kumulatiivinen vuo on

$$\begin{aligned}
Q(t) &= h E' (c^\alpha - c^\beta e^w) \frac{t}{\tau_M} + \\
&2h (c^\beta - c^\alpha) e^{-\frac{w}{2}} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n n^2 \pi^2}{\left[n^2 \pi^2 + \left(\frac{w}{2}\right)^2 \right]^2} \\
&\times \left(\exp \left\{ -\frac{t}{\tau_M} \left[n^2 \pi^2 + \left(\frac{w}{2}\right)^2 \right] \right\} - 1 \right),
\end{aligned} \tag{76}$$

jolle voidaan antaa jälleen myös approksimatiivinen muoto

$$Q(t) = h E' (c^\alpha - c^\beta e^w) \frac{t - \tau_{lag}}{\tau_M}. \tag{77}$$

3. Transdermaalinen iontoforeesi

3.1 Lääkeaineiden annostelu

Lääkeaineita voidaan annostella elimistöön monilla tavoilla. Useimmiten lääkeaine tuodaan elimistöön oraalisesti. Oraalisesti tuotuna lääkeaine etenee ensin mahalaukusta suolistoon ja sieltä maksaan, joka toimii elimistön pääasiallisena metaboliakeskuksena [59]. Tätä fysiologista kiertoa kutsutaan *ensikierron metaboliaksi* [59,60]. Ensikierron metabolia on hyödyllinen osa elimistön suojausjärjestelmää kemikaaleja vastaan. Lääkeannostelun kannalta se voi kuitenkin inaktivoida suuren osan lääkeaineesta. [61,59] Lääkeaineet voivat myös reagoida maksassa muodostaen haitallisia metaboliitteja [59].

Transdermaalinen annostelu välttää ensikierron metabolian, minkä ansiosta suurempi osa lääkeaineesta välittyy eteenpäin biologisesti aktiivisessa muodossa [10,60]. Kun lääkeaine tuodaan elimistöön kerta-annoksena ruiskulla, vältetään ensikierron metabolia, mutta lääkeaineen pitäminen *terapeuttisessa ikkunassa* voi olla vaikeaa. Terapeuttinen ikkuna on se lääkeaineen plasmapitoisuus-alue elimistössä, joka ei ole liian pieni lääkkeen hyötyjen saavuttamiseksi eikä liian suuri aiheuttamaan merkittäviä haittavaikutuksia.

Jatkuva-annosteiset transdermaaliset menetelmät ovat yleistyneet nopeasti viime vuosina. Yleisimpiä ovat lääkelaastarit, jotka toimivat parhaiten lipofiilisille lääkeainemolekyyleille. Transdermaalisen kuljetuksen perusvaatimus on, että vuontiheyden on oltava riittävän suuri, jotta kehon lääkeainekohtainen *puhdistuma CL* ei alenna lääkkeen pitoisuutta terapeuttisen ikkunan alapuolelle [62]. Tämä voi olla ongelma erityisesti hydrofiilisille, suurikokoisille, korkean varauksen omaaville tai erittäin lipofiilisille lääkeaineille, jotka eivät passiivisesti diffundoitu elimistöön [10,63]. Lääkeaineen pitoisuusprofiilin sopivuutta terapeuttiseen ikkunaan voidaan arvioida massataseella [36]

$$\frac{dc}{dt} = \frac{JA}{V} - k c_{D,p} \Leftrightarrow \frac{dn}{dt} = JA - kV c_{D,p} = JA - CL c_{D,p}, \quad (78)$$

jossa $c_{D,p}$ = lääkeaineen plasmakonsentraatio
 k = ensikierron metabolian nopeusvakio
 CL = lääkeaineen puhdistuma.

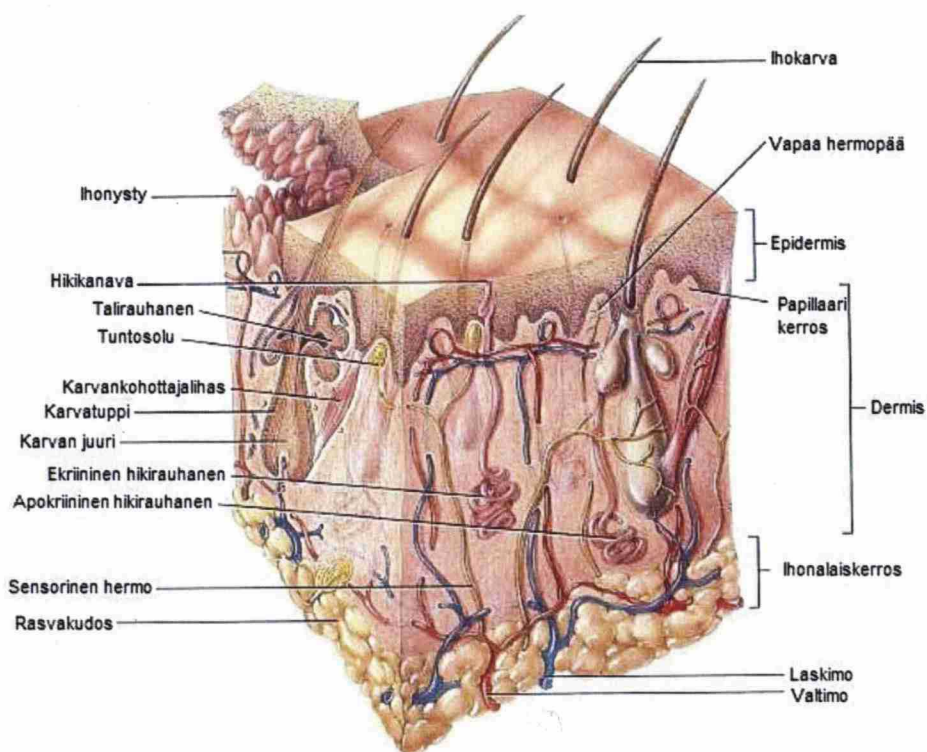
Iontoforeettinen transdermaalinen lääkeannostelu on menetelmä, jossa lääkeainetta annostellaan ihon läpi sähkövirran avulla. Virtalähde voidaan liittää lääkelaastariin. Iontoforeettisen systeemin etuna on, että sitä voidaan ohjailta tarkasti systeemin ulkopuolelta. [64,63,65] Pääparametrina on sähkövirran tiheys, jonka avulla voidaan säätää lääkevuota aina 0,5 mA cm⁻² asti, joka on ihoon kohdistuvan sähköisen stressin ohjeellinen maksimiarvo [64]. Sähkövirta voi olla joko tasavirtaa tai vaihtovirtaa. Tasavirran avulla saadaan vakiona pysyvä lääkevuoto [60], jolloin lääkepitoisuus pysyy paremmin terapeutisessa ikkunassa. Vaihtovirralla puolestaan saadaan keskimäärin vakio lääkevuoto. Iontoforeesin hyötysuhde on suoraan verrannollinen kuljetuslukuun [66]

$$t_i = \frac{I_i}{I_{tot}} = \frac{|z_i|J_i}{\sum_j |z_j|J_j}. \quad (79)$$

Kuljetusluku on osalajikohtainen, ja se kuvaa kyseisen virrankuljettajan i osuutta kokonaissähkövirrasta. Yleensä lääkeaineen kuljetusluku on pieni, ja virtaa kuljettavat pääasiassa liikkuvammat kationit kuten natriumioni. Lääkeaineionin kuljetusluvun saaminen tyydyttävälle tasolle onkin suuri haaste. [54]

3.2 Ihon histologia ja lääkeaineen annostelureitit

Iho on ihmisen suurin elin. Sen päätehtäviä ovat D-vitamiinin syntetisoiminen auringon säteilystä ja elimistön suojaaminen erilaisilta ympäristön kemikaaleilta. Tämän lisäksi se toimii elimistön lämmönsäätelyelimenä eristämällä lämpöä ja viilentämällä sitä hikoilulla [67]. Ihon rakenne on esitetty kuvassa 2.



Kuva 2. Ihon rakenne [67].

Ihon rakenne voidaan jakaa kahteen helposti erotettavaan osaan, jotka ovat verinahka (*dermis*) ja orvaskesi (*epidermis*). Verinahka sisältää ihoa tukevan sidoskudostmatriisin, joka koostuu pääasiassa soluväliaineesta eli kollageenista, elastaanista ja glykosaminoglykaanista. Soluväliainetta ylläpitävät fibroblasti-solut, jotka syntetisoivat sinne kollageenia ja muita soluväliaineen komponentteja. Sidoskudosten lisäksi verinahka sisältää verisoluja, syöttösoluja, talirauhasia ja hikirauhasia, sekä rasvakudosta. Lisäksi verinahkassa kulkee tiheä verisuonten verkosto. Orvaskesi puolestaan muodostuu 95 %:sti keratinosyyteistä ja 5 %:sti melanosyyteistä (eli ihon ja ihokarvojen väriin vaikuttavista melaniinia tuottavista soluista), Langerhansin soluista ja Merkel soluista. [68]

Transdermaaleissa sovelluksissa suurimpana lääkevuon vastuksena ovat orvaskeden neljä kerrosta: *stratum basale* (SB, tyvikalvo), *stratum spinosum* (SS, okasolukerros), *stratum granulosum* (SG, jyväiskerros) ja *stratum corneum* (SC, marraskesi tai sarveiskalvo) [68]. Näistä kolme ensimmäistä tunnetaan myös yhteisnimellä *elävä epidermis* (*viable epidermis*, VE), jonka paksuus on noin 50 – 100 µm riippuen

kehon kohdasta ja henkilöstä [69]. Orvaskeden uloimmainen kerros SC on orvaskeden tärkein kerros, koska sillä on yleensä alhaisin permeabiliteetti [63,69]. SC:tä kutsutaan myös *kuolleeksi epidermikseksi*, koska se koostuu kuolleesta ihosolukosta ja keratiinisäikeistä [68]. Sen paksuus on yleensä noin 10 – 20 μm [63], mutta joillain henkilöillä paksuus voi olla jopa 50 μm jossakin kehonosassa [69].

Komposiittimembraanin (ja orvaskeden) keskimääräisen permeabiliteetin käänteisluku on [17,69]

$$\frac{1}{\langle P \rangle} = \sum_{i=1}^n \frac{1}{P_i} \Rightarrow \frac{1}{P_{EPI}} = \frac{1}{P_{SC}} + \frac{1}{P_{VE}}, \quad (80)$$

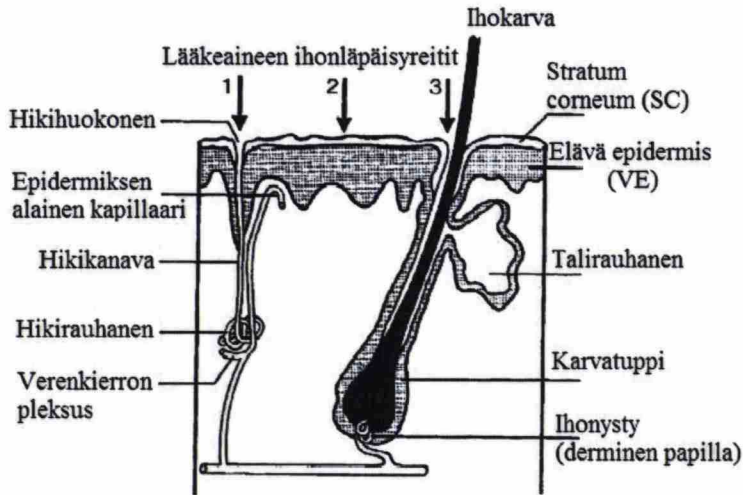
jossa $\langle P \rangle$ = i-kerroksisen komposiittimembraanin keskimääräinen permeabiliteetti
 P_{EPI} = orvaskeden keskimääräinen permeabiliteetti
 P_i = membraanin/ihokerroksen i permeabiliteetti.

Orvaskedelle voidaan siten arvioida keskimääräinen permeabiliteetti arvo kaikkien ihokerrosten permeabiliteettien rinnankytkentänä. SC:n permeabiliteetti on pienin [62,69,69]. Sen kosteus on noin 20 %, ja kokonaisuudessaan se on lipofiilinen membraani, joka hylkii hydrofiilisiä molekyyliä [63,69]. Sen sijaan jotkut hyvin lipofiiliset molekyylit voivat diffundoitua SC:n läpi kohtuullisen helposti. Silloin kun tutkittava lääke on erittäin lipofiilinen, lääkeannostelua rajoittaa kuitenkin verrattain hydrofiilinen VE [69].

Ihmisen iho on varaukseton, kun sen pH on alle 4,0 [10]. pH:n ollessa suurempi kuin neljä, ihmisihon nettovaraus on negatiivinen, ja sillä on kationinvaiht ominaisuuksia [58,54,63]. Tämän vuoksi kationisten lääkeaineiden kuljetus ihon läpi on huomattavasti helpompaa kuin anionisten [63].

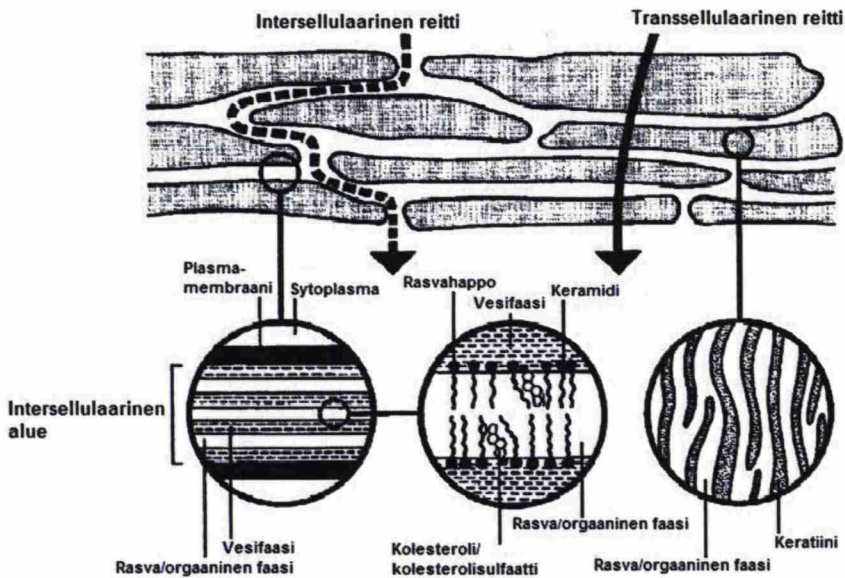
Ihon pinnassa on keskimäärin 40 – 70 karvatuppea ja 200 – 250 hikihuokosta neliösenttimetriä kohden [63]. Lääkeaine voi kulkeutua SC:n läpi verenkiertoon kolmella tavalla: 1) hikikanavan kautta, 2) homogeenisen pintamatriisin läpi tai 3)

ihokarvojen myötäisesti karvatupen läpi [70]. Nämä reitit on havainnollistettu kuvassa 3.



Kuva 3. Yksinkertaistettu kuva ihon rakenteesta ja kuljetettavan lääkeaineen mahdollisista annostelureiteistä ihon läpi verenkiertoon: 1) hikikanavien kautta, 2) homogeenisen pintamatriisin läpi 3) ihokarvojen myötäisesti karvatupen läpi [70].

Homogeeninen pintamatriisi (reitti 2) voidaan läpäistä joko transsellulaarisesti tai intersellulaarisesti [70].



Kuva 4. Stratum corneumissa olevan homogeenimatriisin kaksi mikroannostelureittiä [70].

Kuvasta 4 nähdään, että SC voidaan mallintaa tiiliseinä, jonka laasti koostuu intersellulaarisesta alueesta ja tiili on ekstrasellulaarinen osa. Ekstrasellulaarinen osa

koostuu hydratoituneesta keratiinista muodostaen kiinteän kuolleen solukon, jonka läpäisevää vuota kutsutaan transsellulaariseksi vuoksi. Intersellulaarinen alue voi olla puolestaan osittain kiteinen, geelimäinen tai nestekiteinen. Suurin osa lääkeainevuosta SC:n yli kulkee intersellulaarista reittiä [70].

Karvatuppien ja hikikanavien lukumäärä voi poiketa paljon eri ihmisillä [63]. Erityisesti hikirauhasten lukumäärä vaikuttaa lääkeaineen kuljetukseen [63] huolimatta siitä, että karvatuppien ja hikikanavien osuus koko ihon pinta-alasta on vain 0,1 % [71,63].

Transdermaalisten lääkeannostelumenetelmien kannalta on tärkeää huomioida, että jokaisen ihmisen iho on yksilöllinen. Ihon permeabiliteetti muuttuu muun muassa ihmisen iän ja kehonosan mukaan, joten transdermaalisia sovelluksia käytettäessä on syytä tarkistaa lääkeaineen pitoisuus elimistössä säännöllisesti. [60] *In vitro* – kokeissa käytetään yleensä pakastettua ihokudosta mallimembraanina. Pakastusprosessi voi kuitenkin vaikuttaa ihon permeabiliteettiin. [54]

Iontoforeesin tapauksessa on syytä painottaa, ettei ihon pinnassa liiku juurikaan sähkövirtaa [63,72], vaan elektrodien välinen sähkövirta etenee ihon läpi varauksenkuljettajien mukana. Iontoforeesi voi pitää sisällään myös elektroosmoottisen kuljetuksen, joka aikaansaa tiettyjen ihohuokosten kutistumisen anodipuolella ja levenemisen katodipuolella [63].

3.3 Osalajien iontoforeesi

Iontoforeesi tehostaa ionin kulkeutumista ihon läpi neljällä tavalla.

- 1) Sähkövirta kuljettaa elektrodin kanssa saman merkkisesti varautuneet ionit pois päin elektrodista (repulsio vuorovaikutus [10,63]). Vastaavasti eri merkkiset ionit kulkeutuvat elektrodin suuntaan.

- 2) Ihon yli indusoituu sähkökenttä, joka kasvattaa ihon permeabiliteettia [73,54,10,63]. Tämä voi tapahtua irreversiibelinä prosessina [53,49,54] tai vaikuttaa ihon mikrorakenteeseen reversiibelisti [49,54,60].
- 3) Elektro-osmoottinen vuo kuljettaa komponentteja ja osaslajeja ihon läpi liikkuvan elektrolyytin sisällä [73,53,63].
- 4) Vesikanaviin konsentroituu ioneja, jolloin osa niistä diffundoituu ihon orgaaniseen matriisiin tehostaen lääkeaineen kuljetusta sen läpi [53].

Ihon läpi kulkeva kokonaisvuo voidaan jakaa orgaaniseen reittiin ja vesikanavareittiin [53,52]

$$J_p = J^w + J^o, \quad (81)$$

jossa J_p = lääkeaineen passiivinen kokonaisvuo
 J^w = lääkeaineen vuo vesikanavia pitkin
 J^o = lääkeaineen vuo orgaanisen faasin läpi.

Tämä jako ei täysin vastaa todellisuutta, koska iho ei ole homogeeninen membraani vaan paljon monimutkaisempi systeemi ihokarvoineen ja talirauhasineen. Jako on kuitenkin käytännöllisessä mielessä tehokas, koska sen avulla voidaan arvioida kuljetusnopeutta hidastavia tekijöitä (*rate determine step*, RDS) yksinkertaisesti [53]. Sen on todettu vastaavan laboratoriotuloksia hyvin [52].

Yhtälöön (81) voidaan sisällyttää karvatupet, talirauhaset ja hikikanavat, mutta silloin ihon heterogeenisyyden aiheuttama virhelähde tulee ottaa huomioon. Heterogeenisyyttä aiheuttaa esimerkiksi ihon tai SC:n koostumuksen ja paksuuden vaihtelu. Esimerkiksi vesikanavien suhde keratiinireitteihin SC:ssa voi olla kuljetusta dominoiva [48]. Tämä tulee iontoforesissa ilmeiseksi, koska orgaaninen faasi ei käytännössä läpäise ioneja [49,58]. Tämän vuoksi varatut ja hydrofiiliset molekyylit läpäisevät huonosti lipofiilisen SC:n [7].

Iontoforeettista vuota J_{if} voidaan tarkastella olettamalla, että lääkevuoto vesikanavia J^w pitkin kasvaa sähkövirran myötä. Kasvu on suoraan verrannollinen kappaleessa 2.4 esitettyyn iontoforeettiseen tehostamisvakioon E [53]:

$$J_{if} = E J^w + J^o. \quad (82)$$

Tämä oletus on johdonmukainen sen kanssa, että orgaanisen faasin suhteellisen osuuden lisääminen hidastaa varauksien kuljetusta membraanin yli johtuen orgaanisen faasin huonosta johtokyvystä [53,49,58,52]. Sen sijaan vesifaasin osuuden lisäys edesauttaa ionien liikettä [49,52].

Iho on ioninvaihtomembraani luontaisessa pH:ssaan (pH 3 - 8 [14]), joten vasta- ja myötäioninen kuljetus on erilaista. Tästä johtuen ihon yli syntyy konvektiivinen virtaus, jota kutsutaan elektro-osmoosiksi [63]. Wearley *et. al.* ovat ehdottaneet, että iontoforeettinen kohennus aiheutuu pääasiassa konvektion lisääntymisen ja ihon permeabiliteetin muutoksen seurauksena [55].

3.4 Lääkeainekomponenttien iontoforeesi: kuljetuksen partitiotuminen

Lääkeaine jakautuu ihon orgaaniseen faasiin ja vesifaasiin lääkeaineen partitiokertoimen mukaan. Partitiokerroin on määritelty kappaleessa 1.2.2.. Lipofiiliset molekyylit suosivat orgaanista faasia ja hydrofiiliset vesifaasia [52]. Orgaaninen faasi ei käytännössä kuljeta ioneja [53,49,58,52]. Toisin sanoen, iontoforeesi tehostaa eniten vesifaasin läpi kulkevien hydrofiilisten lääkeainemolekyyliden vuota [56].

SC on suurin vastus lääkeaineen kulkeutumiselle ihon läpi pintaverenkiertoon [63,69,74,69]. Sen koostumusta voidaan tarkastella olettamalla, että intersellulaarinen reitti koostuu vedestä ja transsellulaarinen reitti orgaanisesta aineesta, joihin lääkeainemolekyylit jakaantuu partitiokertoimensa mukaisesti [53]. SC:n permeabiliteetin voidaan olettaa riippuvan tästä kertoimesta, jonka suuruusluokka määritetään usein vesi-oktanoli-liuoksen avulla. [53,69]

Potts ja Guy [74] ovat semi-empiriseltä pohjalta ehdottaneet SC:n permeabiliteetiksi

$$\log\left(P_{SC}/\frac{\text{cm}}{\text{s}}\right) = -6,3 + 0,71 \log K_{w/oc} - 0,0061 M_D, \quad (83)$$

jossa $K_{w/oc}$ = vesi-oktanoli-partitiokerroin
 M_D = lääkeaineen moolimassa.

Merkittävää tässä yhtälössä on, että se sisältää lääkeaineen moolimassan. Tämä mahdollistaa permeabiliteetin arvioinnin suurelle joukolle lääkeaineita ilman [74], että diffuusiokertoimien arvoja tunnettaisiin. Yhtälön korrelaatio 93 eri lääkeinemolekyylin mitattuihin permeabiliteettiarvoihin oli kuitenkin vain noin 67 % [74], joten se soveltuu lähinnä permeabiliteetin suuruusluokan määrittämiseen.

Vastaavia semi-empirisiiä linearisointeja ovat esittäneet muun muassa Cleek ja Bunge [75]

$$\begin{aligned} \log\left(P_{SC}/\frac{\text{cm}}{\text{s}}\right) &= \log\left[\left(P_{EPI}/\frac{\text{cm}}{\text{s}}\right)\left(1 + \frac{P_{SC}}{P_{VE}}\right)\right] = \\ &-2,8 + 0,74 \log K_{w/oc} - 0,006M_D; \quad (84) \\ P_{VE}/\frac{\text{cm}}{\text{h}} &= \frac{2,6}{\sqrt{M_D}} \end{aligned}$$

Cleek ja Bunge myös esittivät [75]

$$\log K_{SC/w} = 0,74 \log K_{w/oc}, \quad (85)$$

jossa $K_{SC/w}$ = Partitiokerroin SC:n lipidien ja vesifaasin välillä.

Yhtälö (85) soveltuu parhaiten erittäin lipofiilisille lääkeaineille [75].

Partitiokertoimen lisäksi monet muut tekijät vaikuttavat lääkeaineen transdermaaliseen kuljetukseen. Lääkevuoto orgaanisen matriisin yli on dissosioitumattomien lääkeainekomponenttien diffuusiota [53]. Tämä johtuu siitä,

että orgaanisen faasin dielektrisyys on liian pieni kuljettamaan ioneja [52]. Siksi lääkeaineen kuljetusta dominoiva annostelureitti riippuu myös lääkeainemolekyylin dissosioitumisasteesta α [53], joka on usein pH:sta riippuva.

Iontoforeesissa sähkövirta pakottaa ioneja vesikanaviin, joista ionit voivat adsorboitua orgaaniseen faasiin ja desorptoitua SC-EPI-rajapinnassa. Transsellulaariseen iontoforeesiin vaikuttaa siis myös rajapinnan desorptiokinetiikka, jonka ansiosta transsellulaarista reittiä pitkin voi kulkeutua suurempi ainemäärä lääkeainekomponenttia kuin passiivisessa annostelussa. Stationääritilassa transsellulaarinen diffuusio voidaan ilmaista muodossa [53]

$$J^o = D^o \frac{\alpha K_{w/o} c^b - \bar{c}}{h} = k\Gamma^*, \quad (86)$$

jossa

D^o = Transsellulaarisen reitin diffuusiokerroin

$K_{w/o} = \frac{\bar{a}}{a^w} = \frac{\bar{y}}{\gamma^w} \frac{\bar{c}}{c^w}$, lääkeaineen partitiokerroin vedestä

orgaaniseen faasiin

\bar{c} = lääkeaineen konsentraatio SC-EPI-rajapinnassa

c^b = lääkeaineen bulkkikonsentraatio

k = homogeenisen matriisin desorptionopeus

Γ^* = lääkeaineen pintakonsentraatio SC-EPI-rajapinnassa.

Kemiallinen potentiaali on sama pinta- ja tilavuuskonsentraatiolle SC-EPI-rajapinnassa. Tästä on johdettu kemiallisen tasapainon avulla [53]

$$\Gamma^* = \frac{\bar{c}}{K_{w/o}} \frac{\Gamma^o}{c^o} e^{\frac{\Delta G_D}{RT}} = \frac{k_D}{k} \frac{\bar{c}}{K_{w/o}}, \quad (87)$$

jossa

ΔG_D = desorption vapaa energia

k_D = heterogeeninen nopeusvakio

$\Gamma^o = 1,18 \cdot 10^{-10} \frac{\text{mol}}{\text{dm}^2}$ ja $c^o = \frac{\text{mol}}{\text{dm}^3}$.

Täten

$$J^o = k_D \frac{\alpha c^b}{1+\lambda}; \lambda = \frac{k_D h}{D^o K_{w/o}}. \quad (88)$$

Transsellulaarinen diffuusio voi pelkistyä yksinkertaiseen muotoon [53]

$$J^o = \begin{cases} D^o \frac{\alpha K_{w/o} c^b}{h}, \lambda \gg 1 \Leftrightarrow K_{w/o} \ll 1 \text{ (hydrofiilinen lääke)} \\ \alpha c^b k_D, \lambda \ll 1 \Leftrightarrow K_{w/o} \gg 1 \text{ (lipofiilinen lääke)} \end{cases}, \quad (89)$$

jossa ylempi on Fickin lain mukaisesti riippumaton nopeusvakiosta, kun taas alempi on riippumaton partitiio- ja diffuusiokertoimista. Diffuusio riippuu kuitenkin aina dissosiaatioasteesta. [53]

SC:n permeabiliteetti iontoforesissa voidaan arvioida seuraavasti [53]:

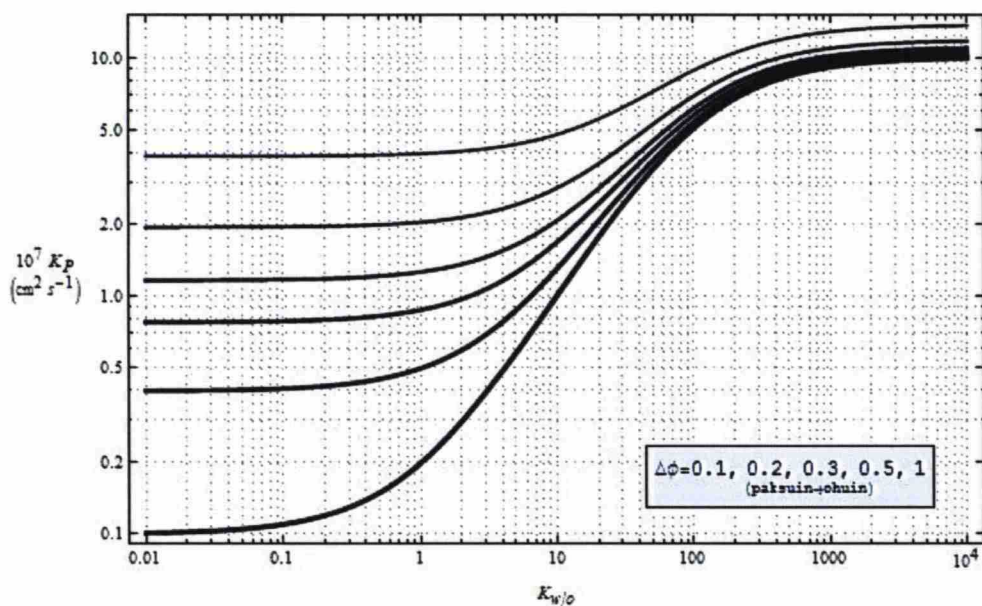
$$P_{SC} = \frac{J_{if}}{c^b} = \frac{J^o + \varepsilon J^w}{c^b} = k_D \frac{\alpha}{1+\lambda} + \varepsilon \frac{D^w}{h}, \quad (90)$$

jossa $\lambda = \frac{k_D h}{D^o K_{w/o}}$

$\varepsilon =$ ihon huokoisuus.

Yhtälössä (90) on oletettu, että vesifaasin läpi kulkeva vuo noudattaa Fickin lakia täydellisen nielun tavoin.

SC:n permeabiliteetti lääkeaineen partitiokertoimen funktiona, iontoforesin tehostamana, on esitetty kuvassa 5.

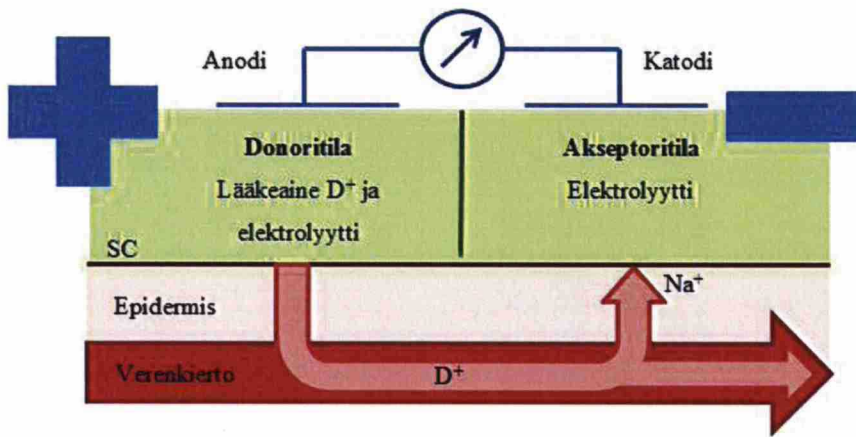


Kuva 5. SC:n permeabiliteetti iontoforesissa partitiokertoimen funktiona ($\varepsilon = 10^{-4}$, $D^w = 10^{-6}$ $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$, $h = 100 \mu\text{m}$, $\alpha = 0,01$, $k_D = 10^{-4} \text{cm}^2 \text{s}^{-1}$, $D^o = 10^{-8} \text{cm}^2 \text{s}^{-1}$)
 {huom! $\Delta\phi = \phi^{\text{donor}} - \phi^{\text{receiver}}$ }.

Useat tutkimusryhmät [53,76,77] ovat huomanneet, ettei permeabiliteetti partitiokertoimen funktiona piirrettynä ole suora kuten kuva 5 osoittaa. Tämän vuoksi edellä esitetyt Pottsin ja Guyn [74] ja Cleekin ja Bungen [75] linearisoinnit ovat vain suuntaa antavia.

4. Iontoforesilaitteet

Tyypillinen iontoforesilaitteisto koostuu kahdesta puolikennosta, joista toisessa on lääkeainetila (yleisesti *donoritila*). Kationiset lääkkeet sijoitetaan anodin alle ja anioniset lääkkeet katodin alle. Kun virta kytketään päälle, kationiset lääkeaineet liikkuvat katodin suuntaan ja anionit anodin suuntaan [10,63,78]. Kationisten lääkkeiden iontoforesilaitteiston periaate on esitelty kuvassa 6.



Kuva 6. Iontoforeesilaitteiston periaate.

4.1 Ihon permeabiliteetin parantamiseen käytetyt menetelmät

Jatkuva sähkövirta voi aiheuttaa ihon polarisoitumisen, minkä seurauksena lääkeaineen iontoforeettinen kuljetus heikkenee [63]. Tämän vuoksi on hyödyllistä kehittää menetelmiä, jotka helpottavat lääkeaineen pääsyä elimistöön, ja täten vähentävät tarvittavan virrantiheyden määrää. Ihon permeabiliteettia ja iontoforeettista (ja passiivista) vuota voidaan kasvattaa kemiallisesti tai mekaanisesti. Kemiallisissa menetelmissä pyritään yleensä vaikuttamaan ihon pinnan lipideihin tai denaturoimaan ihon pinnan proteiineja. Joillakin tehosteaineilla voidaan myös parantaa lääkekohtaista partitiota ja liukoisuutta ihon pintaan. Toiset tehosteaineet toimivat iontoforeesilaitteen sisällä. [63] Yleisimpiä tehosteaineita ovat terpeenit ja rasvahapot [71,63,71]. Kemiallisia tehosteaineita on listattu taulukkoon 2.

Taulukko 2. Ihon permeabiliteettia parantavia kemiallisia tehosteaineita (TA) ja niiden vaikutus.

Tehosteaineen ryhmä	Tehosteaine	Vaikutus	Testilääkeaine
Rasvahappo	Oleiinihappo	Epidermiksen paisuminen; lipidi-interaktio	Buspironi hydrokloridi [79]
	Linolihappo		Midodriini hydrokloridi [63]
	Lauriinihappo		
	Dekaanihappo		
Terpeeni	5 % EtOH-limoniini	SC:n topologia	Lutropiinia vapauttava hormoni [63,80]
	Monoterpeeni alkoholi		Sumatriptaani [81]
	Mentoni		Buspironi hydrokloridi [79]
Amidi	Dimetyyliasetamidi	SC:n topologia	Insuliini [82]
Alkoholi	Etanoli	Lipidien uutto	Insuliini [82]
			Sumatriptaani [81]
Esteri	Etyyliasetatti	Lipidien uutto ja viskositeetin lasku	Insuliini [82]
	Isopropyyli myristaatti		
Sulfaatti (tensidi)	Natriumlauryyli-sulfaatti		Hydrokortisoni
orto-atsepinoni	Laurokpraami (Azone®)	SC:n topologia	Buspironi hydrokloridi [79]
			Sumatriptaani [81]

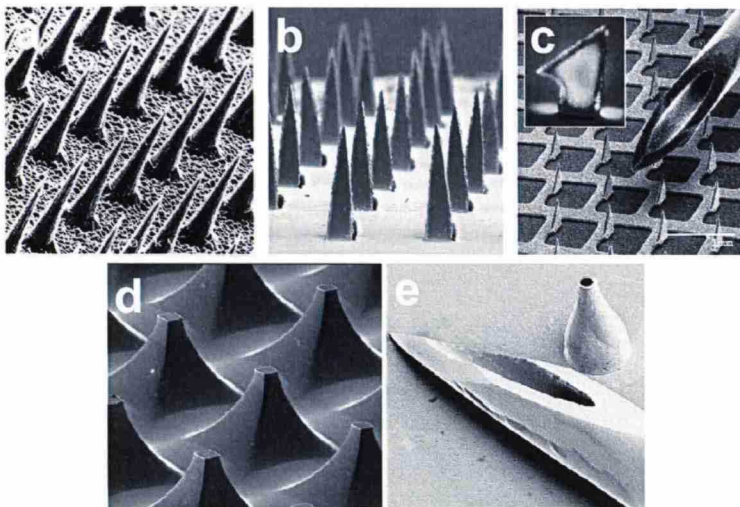
Rasvahappojen käyttö on aiheuttanut kosketusihottumaa joillekin potilaille. Ihottumaa on voitu estää muun muassa käyttämällä nitroglyseriiniä ja estradiolia sisältävää aktiivista adhesiivista ihokontaktikerrosta. [83]

Ihon permeabiliteettia parantavia tehosteaineita tutkitaan paljon, mutta toistaiseksi ei ole löydetty yhtä ainetta, joka toimisi kaikille lääkeaineille. [83]

Mekaanisia ihon permeabiliteettia parantavia menetelmiä ovat muun muassa painepulssimenetelmät ja mikroneulojen käyttö. Mikroneulojen etuna on, että niillä ohitetaan SC, jolloin suurempien ja hydrofiilisempien lääkeaineiden annostelu

helpottuu. Mikroneulojen käyttö on kivutonta, koska SC:n pinnassa ei ole hermoja. Mikroneulojen pienen koon vuoksi ne eivät myöskään todennäköisesti osu pinnan alaisiin hermoihin. [61]

Mikroneulat tekevät mikroskooppisia, mutta lääkeainemolekyylisiin nähden suuria reikiä SC:n pintaan. Ne voivat olla rakenteeltaan onttoja, jolloin lääkeaine kuljetetaan neulojen läpi, tai kauttaaltaan kiinteitä, jolloin lääkeaine ladataan mikroneulojen päälle. Mikroneulojen materiaaleina käytetään yleisesti silikonista tai jotakin soveltuvaa seosmetallia. Valmistus tapahtuu yleensä etsaamalla tai elektrodepositiolla. Lääkeaineen annostelu tapahtuu diffuusiomekanismilla tai iontoforeettisesti avustettuna. [61] Esimerkkejä mikroneulojen rakenteista on esitetty kuvassa 6.



Kuva 7. Mikroneulojen rakenteita [61].

Mikroneulojen kaupallistamista hidastavat monet tekijät, kuten mikroneulalaitteiston scale-up-haasteet, neulojen designratkaisut ja turvallisuusseikat. Mikroneulaavusteisen lääkeannostelun annostelumekanismit ovat myös vielä suurelta osin tuntemattomia, joten lisätutkimusta tarvitaan edelleen. [83]

4.2 Ioninvaihtokuidut iontoforeettisessa lääkeannostelussa

Kuituun sitoutuneena lääkeaine säilyy käytössä ja varastoinnissa paremmin kuin ollessaan vapaana elektrolyyttiliuoksessa [10,14]. Ioninvaihtokuituihin voidaan ladata suuria määriä lääkeainetta ilman että lääkeainekonsentraatio elektrolyytti faasissa nousee merkittävästi [60].

Ioninvaihtokuitujen sähkönjohtavuus on yleensä suurempi kuin lääkeainetilan elektrolyyttiliuoksen [14]. Ioninvaihtokuitujen lataaminen iontoforeesilaitteeseen ei siten juuri vaikuta ihon yli syntyvän jännitteen suuruuteen.

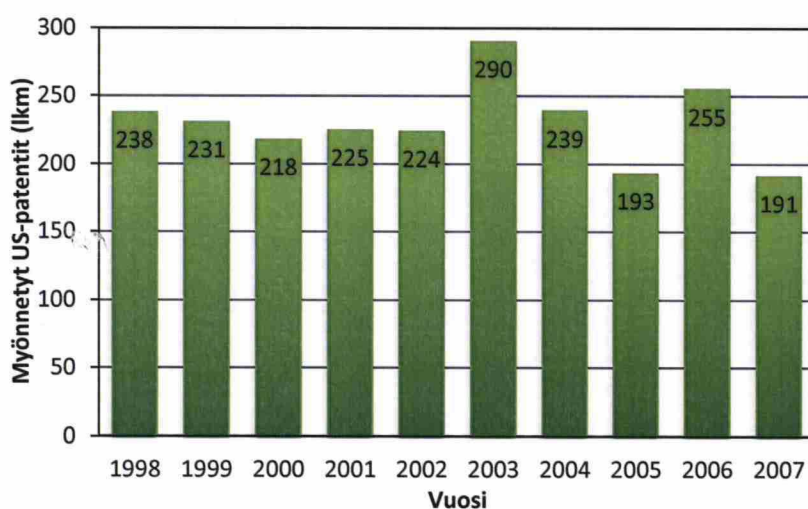
Lääkeaine joutuu usein kilpailemaan virrankuljetuksesta sähkökentässä paremmin liikkuvien ionien kanssa. Näitä ovat muun muassa H^+ -, Na^+ - ja jotkin pH-puskuri-ionit [14,84]. Ioninvaihtoreaktioiden kinetiikka on niin nopeaa, että lääkeainetilan voidaan olettaa pysyvän tasapainossa iontoforeesin aikana [60]. Täten ioninvaihtokuitujen ansiosta transdermaalinen lääkeannostelu on hallitumpaa.

4.3 Patenttikatsaus

Lääketeollisuuden kiinnostus uusia lääkeannostelumenetelmiä kohtaan on kasvanut samaan aikaan kun moniin alkuperäislääkkeisiin liittyvät immateriaalioikeudet ovat alkaneet raueta ja markkinat ovat avautuneet kilpailulle. Yksi tapa pidentää lääkkeen tuotesuojaa on patentoida uusi teknologia lääkeannosteluun. [78]

On vain vähän lääkkeitä, joita voidaan annostella passiivisesti ihon läpi. Esimerkiksi hydrofiiliset lääkkeet ovat passiivisen annostelusovelluksen ulottamattomissa. Ihon läpi annosteltavien lääkkeiden kirjoa voidaankin kasvattaa iontoforeesin avulla [83]. Iontoforeesia käytetään tällä hetkellä joidenkin kipu- ja tulehduslääkkeiden annosteluun. Tutkittavina ovat iontoforeesin soveltaminen Alzheimerin taudin, Parkinsonin taudin ja ADHD:n hoitoon [78].

Transdermaalinen lääkintä ja iontoforeesilaitteistot tarjoavat useita patentoitavia alueita. Uudet keksinnöt ovat usein teknologisia parannuksia tai tuovat laitteeseen parempaa käytettävyyttä. Teknologisiin keksintöihin kuuluvat esimerkiksi elektrodimateriaalien, elektrodidesignin, kennorakenteen, elektroniikan tai käyttäjäystävällisyyden parantaminen. [78] Ihon permeabiliteettia parantavat aineet ja menetelmät ovat myös sovellettavissa yhdessä iontoforeesin kanssa [83]. Kuvassa 8 on esitetty USA:ssa viime vuosina myönnettyjen iontoforeesiin liittyvien patenttien lukumäärä.

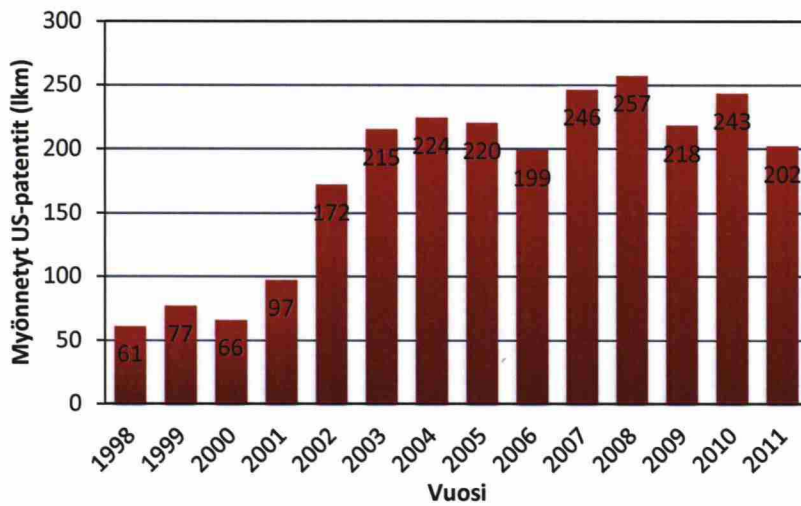


Kuva 8. Yhdysvaltojen patenttialueella myönnetty iontoforeesiin liittyvät patentit [78].

Viitettä [78] rajatumpi haku freepatentsonline.com-osoitteesta hakusanalla

(ABST/"drug" OR ABST/"transdermal" OR ABST/"skin" OR ABST/"medical") AND
 (SPEC/"Iontophoresis" OR Spec/"electrotransport") AND ISD/1/1/[vuosi]->12/31/[vuosi]

antoi tulokset, jotka on esitetty kuvassa 9.



Kuva 9. Iontoforeesiin liittyvät patentit vuositasolla. Tulokset on rajattu siten, että abstraktissa esiintyvä sana: ”drug”, ”transdermal”, ”skin” tai ”medical”; ja patentti on tarkennettu koskemaan aiheita: ”iontophoresis” tai ”electrotransport”.

Taulukossa 3 on esitetty eniten hyväksytyjä transdermaaliseen iontoforeesiin liittyviä US-patentteja saaneet tahot vuosilta 1997 – 2007.

Taulukko 3. Vuosina 1997 – 2007 eniten transdermaaliseen iontoforeesiin liittyviä US-patentteja saaneet tahot [78].

Hakija	Myönnettyjen patenttien lkm	Hakija	Myönnettyjen patenttien lkm
Alza Corporation	73	Vyteris, Inc.	14
Animas Technologies	60	Transport Pharmaceuticals / Biophoretic Therapeutic Systems	13
Becton Dickinson and company	28	Altea Therapeutics Corporation	9
Hisamitsu Pharmaceuticals	28	Johnson & Johnson Consumer Companies, Inc.	9
Iomed, Inc.	21	Axelgaard Manufacturing Co., Ltd.	7
Genetronics, Inc.	18	Mattioli Engineering Ltd.	7
The Procter & Gamble Company	16	Empi, Inc	6

Kasha ja Banga listaavat Suomessa toimivista yrityksistä muun muassa Orionin, Novartiksen ja Omronin. Kullakin on ainakin yksi US-patentti transdermaaliseen iontoforeesiin liittyen. [78]

4.4 Kaupalliset laitteet

Taulukkoon 4 on listattu kaupallisia iontoforeesisovelluksia.

Taulukko 4. Lista kaupallisista iontoforeesilaitteista, niiden valmistajista ja terapia-alueista. (mukautettu lähteistä [78,85,86])

Yritys	Tuotemerkit/tuotteet	Pääterapia-alue
Aciont	Accurasis Visulex	Okulaarinen iontoforeettinen lääkintä
ActivaTek™	Trivarion®	Ei eritelty
Alza ²	E-TRANS®, Macroflux®, IONSYS®	Kipulääkintä (fentanylin annostelu)
Animas/Gygnus ¹	GlugoWatch®	Veren glukoosin määrittäminen käänteisellä iontoforeesilla
Chattanooga (Iomed)	Chattanooga ionto™ (Phoresor®) Companion80™ Numbystuff® Iontocaine®	Lokaali anestesia hoito Iontocainella®, muut lääkeaineet
Dharma therapeutics	LOAD® TTI Iontophoretic Microneedles	Kipu-, pahoinvointi ja tulehduslääkkeet (Testattavina migreeni-, Alzheimer-, Parkinsonin tautilääkkeet)
Empi	Dupel® Action patch™	Ei eritelty (lääkeionien kuljetus eri puolelle kehoa)
Hisamitsu pharmaceuticals	Hisamitsu Iontophoretic device	Ei eritelty
Life Tech	Iontophor® Microphor®	Kipulääkintä
Mattioli engineering	Transderm® Ionto System	Kosmetiikka, ihon lääkintä
NuPathe®	SmartRelief Technology Zelrix™ (NP 101)	Migreenin hoito (sumatriptaanin annostelu)
Teikoku Pharma USA (Travanti Pharma)	WEDD® Iontopatch®	Fysioterapia, kuntoutus
Transport Pharmaceuticals ²	SoloVir™	Tulehduslääkkeet
Vyteris	Lidosite®	Kipulääkintä, derminen anestesia
Wescor	Macroduct® Nanoduct® Pilogel®	Kystisen fibriosisin diagnosoiminen

¹Osa Johnson & Johnson –konsernia vuodesta 2001, lopetettu [85]

²Valmistus keskeytetty tai lopetettu

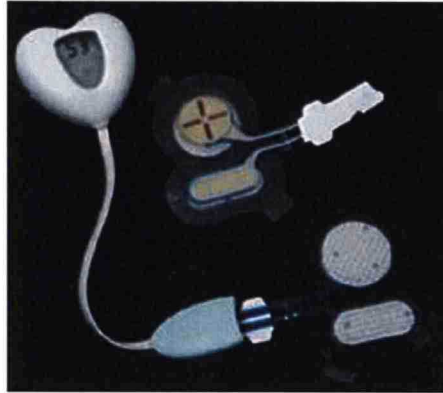
Iontoforeesilaitteiston koko on yksi merkittävä tekijä sen käytettävyydessä ja kaupallistamisessa. Yleensä pyritään noin rannekellon kokoiseen pinta-alaan [78]. Virtalähde vie usein paljon tilaa, mikä on rajoittanut kannettavien iontoforeesilaitteistojen kehitystä. Pienikokoisia patentoituja virtalähdetekniikoita on kuitenkin kehitetty. Näistä mainittakoon esimerkiksi Travanti Pharman (Teikoku Pharma USA inc. [87]) kehittämä WEDD[®]-tekniikka (*wearable electronic disposable drug delivery* –tekniikka) [88] ja IOMED inc:n (Chattanooga) Companion 80[™] [89]. Molemmissa käytetään litiumioniparistoja [78]. WEDD[®]-tekniikkaa käytetään Teikoku Pharman IontoPatch[®]-laitteessa, jota myydään eripuolille kehoa sopivina lääkelaastareina.

Companion 80[™] ja IontoPatch[®] maksoivat noin 8 dollaria per laastari vuonna 2007. Tätä hintaa voidaan pitää hyvin kilpailukykyisenä muihin transdermaalisiin lääkeannostelumenetelmiin nähden. Companion 80[™] ja IontoPatch[®] ovat myös saaneet USA:n lääkemarkkinoille pääsyyn vaadittavan FDA-NDA-hyväksynnän. [78]

Vranken *et. al.* tutkivat Iontopach[®] 80-laastarin toimintaa placebo-kokeissa, joissa akuutista kivusta kärsiville potilaille annosteltiin 50 mg/päivä ja 75 mg/päivä S(+)-ketamiinia iontoforeettisesti. Iontoforeettinen annostelu auttoi potilaiden kipuoireisiin [90]. Tuloksiin ei sisällytetty kuitenkaan S(+)-ketamiinin plasmapitoisuuksia, ja päätelmät tehtiin pienistä potilasryhmistä saaduista kyselytuloksista, joten lääketieteellinen näyttö on hatara. Virrantiheys on valmistajan mukaan noin $6,45 \mu\text{A cm}^{-2}$. Kuljetusluvun ollessa $t \approx 0,1$ (yleensä lääkeaineen kuljetusluku $t < 0,1$), olisi vuontiheys yhtälön (82) mukaan noin $5,72 \mu\text{g cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$ eli 2,13 mg/päivä. Testissä puhutaan kuitenkin arvosta 75 mg/päivä, mikä viitannee enemmän lääkeainetilan pitoisuuteen kokeen alussa.

Vyteris Incin Lidosite[®] on iontoforeesilaitte, jolle on myönnetty FDA-NDA-lupa. Laite on ohjelmoitu tekemään kerrallaan 10 minuutin lääkeannostelusykli tasavirralla. Patteri kestää noin 100 annostelukertaa, joiden välissä lääkeainetila on uudelleen ladattavissa. Sen sijaan patteria ei voi uudelleen ladata. Lääkeainetilan poikkipinta-ala on noin 5 cm^2 , ja käyttövirta on noin 1,77 mA. Lidositella[®] on ensisijaisesti

annosteltu lidokaiinia, joka on puudutusaine. [91] Iontoforeesilaitte on esitetty kuvassa 10.



Kuva 10. Vyperis inc:n Lidosite® - iontoforeesilaitte (muokattu lähteestä [92]).

NuPathen Zelrix™ (käytetään myös nimiä: NP101 ja SmartRelief Technology) on erityisesti migreenilääke sumatriptaatin annosteluun suunniteltu iontoforeesilaitte. Sille ei ole myönnetty FDA-NDA-hyväksyntää. Tämän seurauksena valmistaja on ilmoittanut, ettei laite tule markkinoille aiemmin ilmoitetusti (I/2012). [93]

Pierce *et. al.* (NuPathen rahoittama tutkimus) ovat tarkastelleet Zelrix™-laitetta (kuva 11), ja todenneet sen toimivaksi. Koekäyttäjien sumatriptaatin plasmakonsentraatiot olivat noin 23 – 25 ng ml⁻¹. Päänsäryn hoidossa iontoforeesilaitteen teho oli yhtä hyvä tai parempi kuin nenäsuihkeen ja oraalisen annostelun avulla saatu teho. Ruiskuannostelun ja oraalisen annostelun yhteydessä esiintyi eniten sivuoireita. Sen sijaan nenäsuihkeen yhteydessä sivuoireita ei havaittu. Iontoforeesihoido oli melko sivuoireeton, mutta joissakin tapauksissa laite aiheutti ihoärsytystä kontaktialueelle. [94,95]

Huomion arvoista Pierce *et. al.* kokeissa [94] oli, että eniten sivuoireita aiheuttaneet lääkeannostelutekniikat toivat myös eniten lääkeainetta kehoon. Kaikilla lääkkeillä on haittavaikutuksia, joita voidaan vähentää pitämällä lääkeaineen plasmakonsentraatio terapeutisessa ikkunassa. Testissä ei mainittu sumatriptaatin terapeutista ikkunaa, mutta lääkeannostelumenetelmien tuottamat plasmakonsentraatiot poikkesivat rajusti. Siispä lääkeannostelumenetelmien

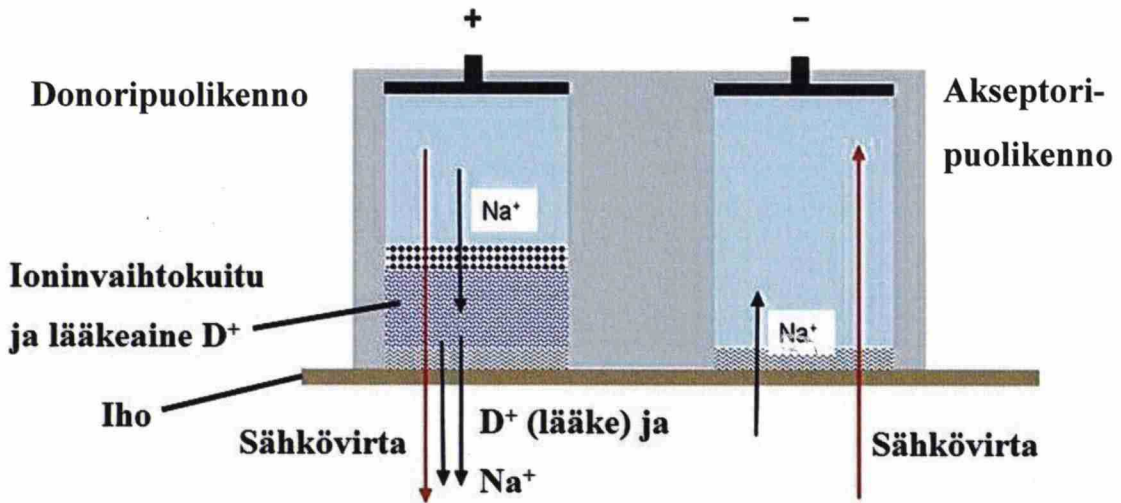
vertailukelpoisuus on huono. Sumatriptaanin annostelu iontoforeettisesti lienee toimiva ratkaisu, mutta nenäsuihke voi osoittautua migreenipotilaalle miellyttävämmäksi lääkintäratkaisuksi. Tämä voi olla Zelrix™:n kannalta ongelmallista.



Kuva 11. NuPathe Zelrix™ (NP 101) iontoforeesilaitte [95].

KOKEELLINEN OSA

Transdermaalinen iontoforeesilaitteisto koostuu kahdesta puolikennosta, joiden sisällä ovat elektrolyytti, lääkeainesäiliö ja elektrodit (kuva 12). Sähkövirta kulkee ihon läpi kuljettaen ioneja kohti vastakkaismerkkistä napaa, jolloin ionisoitunutta lääkeainetta D^+ kulkee ihon läpi verenkiertoon.



Kuva 12. Kaaviokuva iontoforeettisesta transdermaalisesta lääkeaine-annostelijasta (sähkökemiallisesta kennosta). Kenno kytketään virtalähteeseen. Sähkövirran (punainen nuoli) kulkiessa Na^+ -ioneja liikkuu kationinvaihtomembraanin läpi lääkeainetilaan, jossa ne vapauttavat ionisoitunutta lääkeainetta irti ioninvaihtokuidusta.

Tässä työssä pyrittiin optimoimaan iontoforeesipuolikenno (anodi), joka piti sisällään kationisen lääkeaineen (takriini) ioninvaihtokuidussa. Ioninvaihtokuitu tarjoaa lääkeaineelle paremman kemiallisen stabiilisuuden varastointia ja käyttöä ajatellen. Kennon ensimmäisellä prototyypillä tehtiin iontoforeesitestejä synteettisen membraanin ja aikuisen sian korvasta preparoidun ihon läpi. Kennon prototyypillä numero 2 tehtiin testejä ainoastaan sian ihon läpi. Kaikki kokeet tehtiin *in vitro*.

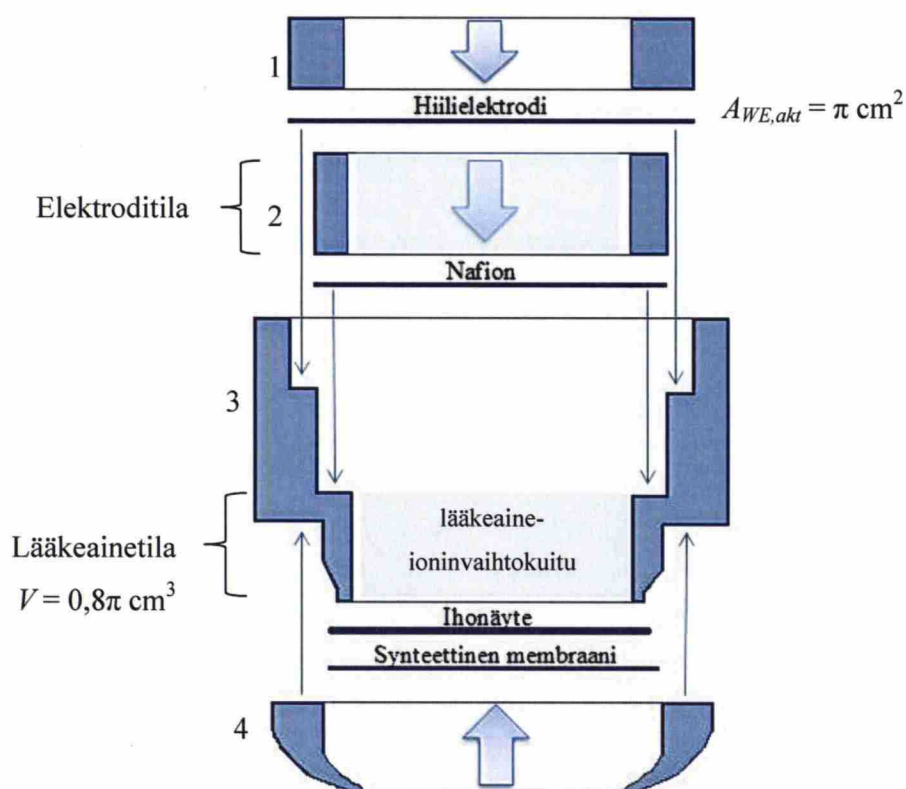
5. Materiaalit ja menetelmät

5.1 Iontoforeesikkenno

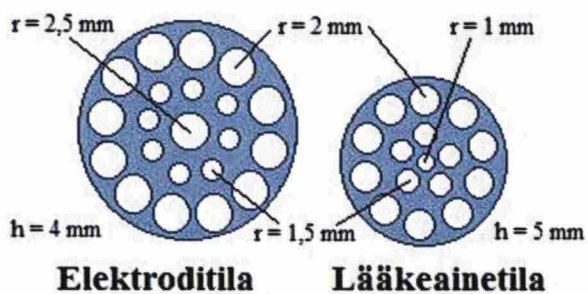
Iontoforeesikkenno voidaan jakaa kahteen puolikennoon, joista toinen on donori-puolikenno, ja toinen on akseptori-puolikenno (kuva 12). Tässä työssä tutkittiin donori-puolikennoa, jonka rakenne (prototyyppi I) on havainnollistettu kuvassa 13. Sen runko valmistettiin Kemian tekniikan korkeakoulun verstaalla teflon-muovista. Rakennelmaan kuului sylinterimäinen kehikko (osa 3); kaksi keskeltä onttoa sylinterin muotoista kiekkoa (osat 1 ja 2), ja kolmas hieman kaareutuva sylinterimäinen osa (osa 4), jota käytettiin ihonäytteen ja synteettisen membraanin kiinnittämiseen ja sulkemaan lääkeainetilan alaosa. Lääketila suljettiin ylhäältä Nafion[®]-membraanilla toisen sylinterikappaleen avulla sen jälkeen, kun lääkeainetilaan oli lisätty elektrolyytti ja lääkeaineella ladattu ioninvaihtokuitu. Nafion[®]-membraanin yläpuolinen sylinteritila oli elektroditila, joka suljettiin hiilikangaselektrodilla puristamalla se paikalleen toisella sylinterimäisellä osalla. Ensimmäisissä mittauksissa elektroditila sisälsi vain elektrolyytin, mutta myöhemmissä tutkimuksissa sinne lisättiin pH-puskuri.

Prototyyppi II oli matalampi kuin prototyyppi I ja sisälsi lääkeaine- ja elektroditiloihin teetetyt teflon-lisäosat (kuva 14), joiden tarkoitus oli tasoittaa ioninvaihtokuidun pakkautumista iontoforeesilaitteessa. Muuten prototyyppi II vastasi rakenteellisesti prototyyppiä I (kuva 13).

Akseptoritilana oli muoviastia, jonka tilavuus oli 100 ml ja katodina Pt-lanka. Akseptoriosaa oli suoraan donoripuolikennon alapuolella.



Kuva 13. Donoripuolikennon skemaattinen rakenne. Osan 2 sisätila on elektroditila ja Nafionin ja ihonäytteen väliin jäävä alue on lääkeainetila. Kennoa testattiin pelkällä synteettisellä membraanilla, pelkällä ihonäytteellä, sekä molemmilla yhdessä. Membraanin pinta-ala on sama kuin työelektrodin (WE) aktiivinen pinta-ala $A_{WE,akt}$.

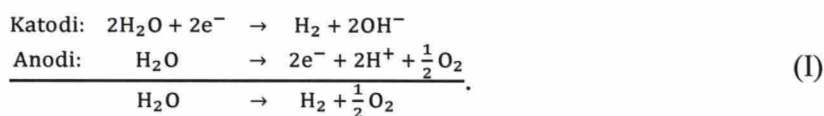


Kuva 14. Elektroditilaan ja lääkeainetilaan teetetyt lisäosat, joiden tarkoitus oli tasoittaa ioninvaihtokuidun pakkautuu iontoforesilaitteessa (prototyyppi II).

5.1.1 Elektrodit ja elektrolyytit

Iontoforeesilaitteissa on aiemmin käytetty lähinnä Ag/AgCl-elektrodeja, koska niiden avulla päästään eroon veden elektrolyysin aiheuttamasta pH-muutosongelmasta [63,14,60,65]. Ag/AgCl-elektrodeja ei voi sellaisenaan hävittää, ja ne ovat suhteellisen kalliita, joten niiden soveltaminen kertakäyttöisissä iontoforeesilaitteissa ei ole taloudellisesti kannattavaa. Lisäksi Ag/AgCl-elektrodit saattavat korrodoitua pidempiaikaisessa käytössä. Jos Ag^+ -ioneja pääsee kulkeutumaan iholle, muodostuu tummia läikkiä, jotka voivat olla ikävä kosmeettinen haitta.

Tässä työssä anodimateriaaliksi valittiin hiilikangas, joka sisälsi 10 massa-% teflonia. Hiilielektrodit ovat halpoja, joustavia ja ne on helppo hävittää. Näin ollen hiilielektrodit tarjoavat kaupallisessa mielessä hyvän vaihtoehdon. Haittana on, että elektrodireaktioina on veden elektrolyysi:



Reaktioista seuraa pH-arvon muutoksia: anodilla pH laskee ja katodilla pH nousee. pH-muutoksiin voidaan puuttua puskuroinnin avulla.

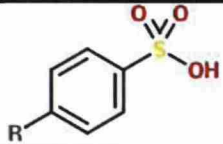
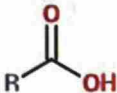
Hiilielektrodien etuna on, että huokoinen hiilielektrodi päästää elektrodeilla vapautuvan vety- ja happikaasun diffundoitumaan ulos puolikennosta, jolloin elektroditilan paine ei muutu.

Elektrodimateriaali vaikuttaa elektrolyytin valintaan. Jos elektrolyytinä käytetään natriumkloridia, inertillä anodilla voi vapautua kloorikaasua. Tämän vuoksi elektroditilassa käytettiin 0,15M $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{aq})$ -liuosta. Na_2SO_4 ei osallistu sähkökemiallisiin reaktioihin. Sen käyttöä suorassa ihokosketuksessa ei suositella, joten lääkeaine tilaan, Nafion[®]-membraanin alle valittiin elektrolyytiksi 0,15M $\text{NaCl}(\text{aq})$, joka vastaa fysiologista suolaliuosta.

5.1.2 Ioninvaihtokuidut ja testilääkeaine

Tässä työssä käytettiin Smoptechin (Johnson Matthey) valmistamia Smopex[®]-ioninvaihtokuituja. Donori-puolikennossa tutkittiin kationeja vaihtavia Smopex[®]-101- ja Smopex[®]-102-ioninvaihtokuituja. Näiden aktiivinen ryhmä on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5. Donori-puolikennossa käytettyjen ioninvaihtokuitujen rakenne.

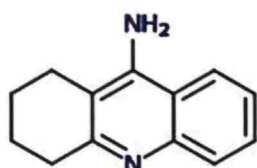
Smopex [®]	Funktionaalinen ryhmä
101	 Bentsyyli-sulfonihappo
102	 Karboksyyli-happo

Smopex[®]-101 sisältää vahvan ioninvaihtoryhmän SO_3^- ja Smopex[®]-102 heikon ryhmän COO^- . Smopex[®]-101:ssa kuiva-aineen osuus massasta oli valmistajan mukaan noin 39 % ja Smopex[®]-102:ssa noin 32 %. Ioninvaihtokuiduilla haetaan iontoforeesijärjestelmissä kuljetuksen stabilointia ja lääkeaineen kemiallisen säilyvyyden parantamista.

Smopex[®]-101 ja -102 -kuitujen ioninvaihtoryhmät oli vaihdettu Na^+ -muotoon käyttämällä väkevää lipeää, joten niissä saattoi olla pieniä jäämiä NaOH:ia. Tämän vuoksi kuidut pestiin ennen käyttöä huolella liuottamalla niitä litrassa ionivaihdettua vettä yön yli. Veden pH mitattiin, ja ioninvaihtokuitu suodatettiin ja asetettiin 0,15 M NaCl(aq)-liuokseen tasapainottamaan yön yli. Seuraavana päivänä kuitu suodatettiin jälleen Büchner-suppilon läpi, ja suodoksen pH tarkastettiin. Suodatettu kuitu säilytettiin jääkaapissa lämpötilassa 8 °C.

Tämän työn testilääkeaineeksi valittiin takriini, jolla hoidetaan Alzheimerin tautiin sairastuneita taudin alkuvaiheessa. Se oli ensimmäinen kliiniseen käyttöön otettu antikoliiniesteraasi. Takriinin puoliintumisaika on pieni, joten pistoksina

annosteltaessa sitä joudutaan ottamaan jopa neljä kertaa vuorokaudessa. Lisäksi sen on havaittu aiheuttavan kolinergisia haittavaikutuksia; muun muassa pahoinvointia erityisesti suurina annoksina otettaessa. [96] Takriinin molekyyli rakenne on esitetty kuvassa 15, ja siihen liittyvät yleiset tiedot on esitetty taulukossa 6.



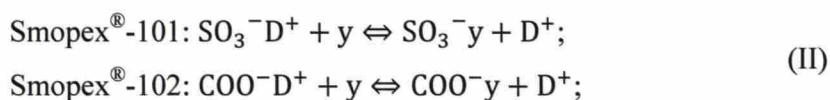
Kuva 15. Takriinin molekyyli rakenne.

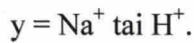
Taulukko 6. Takriinin ominaisuuksia.

CAS-numero		321-64-2	Lähde
Molekyylin vety-akseptorikohtien lukumäärä		2	[98]
$\log K_{w/oc}$	Teoreettinen:	$2,561 \pm 0,313$	[98]
	Kokeellinen:	2,71	[99]
Moolimassa		$198,26 \text{ g mol}^{-1}$	
pK_a	Teoreettinen:	$9,64 \pm 0,20$	[98]
	Kokeellinen:	9,95 (20 °C)	[99]
D (diffuusiokerroin)	Vedessä:	$7,3 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$	[100]
	o-NPOE	$1,0 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$	[100]
CL (puhdistuma)		$150 \text{ dm}^3 \text{ h}^{-1}$	[101]
Terapeuttinen ikkuna		$5 - 30 \text{ } \mu\text{g dm}^{-3}$	[101]

Takriinista valmistettiin 1 massa-%:nen vesiliuos. Liuoksesta otettiin HPLC-näyte. Aiemmin pesty ja suodatettu kuitu lisättiin lääkeliuokseen, ja liuosta sekoitettiin yön yli. Lopuksi kuitu suodatettiin Büchner-suppilolla, ja suodoksesta määritettiin takriini-pitoisuus HPLC-menetelmällä. Kuituun jäänyt lääkeainemäärä saatiin liuoksen alku- ja loppulääkepitoisuuksien erotuksesta. Takriinilla ladattu ioninvaihtokuitu säilytettiin 8 °C:ssa.

Osa Na^+ - ja H^+ -ioneista kulkeutuu elektroditilasta lääkeainetilaan (kuva 13), jossa ne sitoutuvat ioninvaihtokuituun lääkeaineionien paikalle:





Työn ensimmäisessä osassa takriini ladattiin Smopex[®]-101-kuituun, ja asetettiin lääkeainetilaan. Ensimmäisissä kokeissa elektroditilassa oli vain elektrolyyttiä. Myöhemmin elektroditila puskuroitiin. Lopuksi lääkeainetilaan asetettiin takriiniladattu Smopex[®]-102-kuitu ja elektroditilaan pH-puskuri. Iontoforeesikokeen pH mitattiin alussa ja lopussa donoripuolikennon eri osissa ja akseptoritilassa. Ioninvaihtokuitujen soveltuvuutta tarkasteltiin myös iontoforeettisen vuon avulla.

5.1.3 Membraanit

Lääkeaine- ja elektroditilan välissä olevaksi ioninvaihtomembraaniksi valittiin Nafion[®]-115 –membraani. Nafionin ioninvaihtoryhmänä toimii sulfonihapporyhmä. Nafion on hyvin sähköä johtava kationinvaihtaja. Nafionin käytön ongelma on, että se kuivuu nopeasti, jolloin sen konduktiivisuus heikkenee. Lisäksi se vaatii pitkän tasapainottumisajan, eikä se kestä mekaanista rasitusta kovinkaan hyvin. Nafionin hinta on melko korkea, mutta sen toimintavarmuuden ja hyvän saatavuuden vuoksi se on lähes korvaamaton useissa sähkökemiallisissa sovelluksissa. [57]

Nafion[®]-115 –membraani esikäsiteltiin iontoforeesilaitteistoon seuraavasti. Ensin se puhdistettiin orgaanisista epäpuhtauksista keittämällä sitä puoli tuntia 5 % H₂O₂(aq)-liuoksessa, minkä jälkeen se siirrettiin likoamaan huoneenlämpöiseen veteen noin tunniksi. Tämän jälkeen sitä keitettiin noin puoli tuntia 0,15 M Na₂SO₄(aq)-liuoksessa. Lopuksi Nafion-palat siirrettiin tuoreeseen 0,15 M Na₂SO₄(aq)-liuokseen säilytystä varten. Säilytykseen käytetty liuos vaihdettiin 1-3 viikon välein.

Donoripuolikennon alempi synteettinen membraani (kuva 13) ei voinut olla Nafion, koska Nafion päästää vain kationeita lävitseen, ja iontoforeesissa anionit liikkuvat kohti positiivista napaa. Sen sijaan testattiin kahta synteettistä membraania: UC 030T ja ETNA 01PP. Molemmat membraanit on valmistanut Alfa Laval (Tanska). UC 030T on voimakkaasti hydrofiilinen selluloosapohjainen ultrasuodatusmembraani,

jonka cut-off arvo eli moolimassakohtainen raja-arvo, jota suuremmat molekyylit eivät pääse siitä lävitse, on 30 kDa. Toinen membraani ETNA 01PP on modifioitu poly-1-1-difluoroeteeni-mikrosuodatusmembraani, jonka cut-off-arvo on 1 kDa. Se on hydrofobinen membraani.

Membraaneista leikattiin iontoforeesikennoon sopivat palat, minkä jälkeen ne laitettiin ultraäänipesuun noin puoleksi tunniksi, jotta membraanien kostuttamiseen käytetty orgaaninen aine saataisiin pois. Tämän jälkeen niiden annettiin tasapainottua vähintään 20 tuntia 0,15 M NaCl(aq)-lioksessa. Tasapainotetut membraanit säilytettiin 0,15 M NaCl(aq)-liuoksessa.

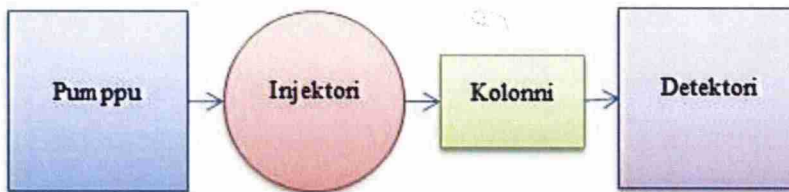
Synteettisten membraanien lisäksi iontoforeesikokeita tehtiin sian epidermiksellä *in vitro*. Erityisesti korvan epidermiksien permeabiliteetti vastaa hyvin ihmisen ihon permeabiliteettia [102]. Korvia saatiin sian kasvattajalta. Korvista erotettiin epidermis pinsetin ja skalpellin avulla. Ensin leikattiin kohtuullisen karvaton kehysalue syvällä viillolla, jonka jälkeen kehyksen ihonalainen sidekudos leikattiin pois. Ihopalat asetettiin fysiologiseen suolaliuokseen. Kaikkien palojen alapinnat raaputettiin yksitellen läpi niin, että niistä tuli kauttaaltaan läpikuultavia eikä missään näkynyt rasva- tai lihaskudosta. Lopuksi ihokarvat leikattiin lyhyemmiksi ja paloista leikattiin kennoon sopivia paloja. Palat laitettiin folion väliin, jossa ne säilytettiin -18 °C:ssa

Jäädetyt epidermis-palat otettiin sulamaan Hepes-puskuroituun 0,15 M NaCl(aq)-liuokseen noin vuorokausi ennen iontoforeesi-mittausta. Nahka asetettiin synteettisen membraanin kanssa donoripuolikennon osan 4 (kuva 13) sisään vaakasuorasti niin, että ihon pinta tuli kennon lääkeainetilan puolelle. Testeissä, joissa käytettiin pelkkää sian epidermistä, synteettinen membraani leikattiin vain hieman osan 4 suuaukkoa isommaksi ja kun epidermis oli kiinnitetty, membraani poistettiin aukosta pinsettien avulla.

5.2 Mittalaitteisto

5.2.1 HPLC (High-performance liquid chromatography)

Korkean erotuskyvyn nestekromatografia (HPLC) on kromatografinen menetelmä. Laitteisto koostuu ajoliuoksen eli eluutin syöttöpumpusta ja säilytyspullosta, näytteen injektointilaitteistosta, kolonnista, sekä detektorisysteemistä (kuva 16). HPLC:n toimintaperiaate on seuraava: 1) ajoliuos pumpataan systeemiin, 2) nestemäinen näyte injektoidaan eluutin sekaan, 3) näytteen komponentit erottuvat toisistaan niiden kulkiessa kolonnin läpi ja 4) erottuneet yhdisteet havaitaan detektorilla, joka mittaa esimerkiksi absorbanssia UV-VIS alueella. Myös esimerkiksi fluoresenssi- ja massaspektrometrejä voidaan käyttää detektointiin. [103]



Kuva 16. HPLC-laitteiston osat.

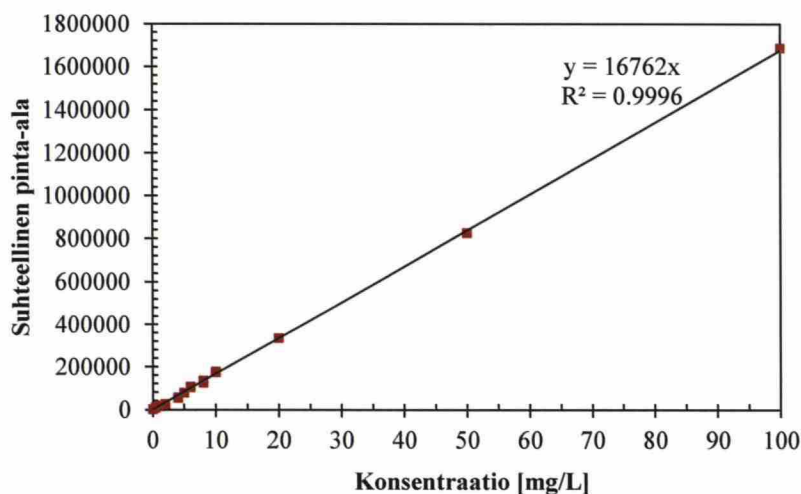
HPLC-laitteiston tärkein osa on kolonni, jossa komponenttien erottuminen tapahtuu. Jokainen komponentti saavuttaa detektorin sille ominaisen retentioajan kuluttua. HPLC-kolonni koostuu yleensä 10 - 30 cm pitkstä terässylinteristä, jonka sisähalkaisija on 4 – 5 mm ja joka on täytetty hienojakoisella jauheella tai geelillä. Jauhemateriaalina käytetään yleensä silikapartikkeleja. Myös C18-ryhmäiseksi (oktadekyyli-) modifioitu silikageeli on hyvin yleisesti käytetty erottelumatriisi. Joitakin DVB-kopolymeerejä (divinyylibentseeni-) ja muita materiaaleja on käytetty erityissovelluksissa. [103]

Tässä työssä käytetyn HPLC-laitteiston tiedot on esitetty taulukossa 7.

Taulukko 7. HPLC-mittalaitteisto ja laitteistoparametrit.

HPLC-laitteisto	
Eluentin syöttöpumppu	Waters 515 HPLC pump
Näytteen injektointisysteemi	Waters 717plus Autosampler
HPLC-kolonne	Waters Nova-Pak C ₁₈ (150×3,9 mm, 4 μm)
Detektori	Waters 486 Tunable Absorbance detector
Laitteistoparametrit	
Mittausaallonpituus	254 nm
Eluentti (takriinille)	22 % (Vol.) asetonitriili (HPLC-laatu, Rathburn Chemicals) 1 % trietyyliamiini (tislattu, Rathburn Chemicals) 77 % Vesi (MilliQ, Millipore Synergy®)
Ajonopeus	0,9 – 1 ml/min
Ajoaika	6 min
Näytteen tilavuus	20 μl

HPLC on helppo menetelmä molekyylien kvantitatiiviseen analyysiin. Yleensä tutkittavasta aineesta tehdään sarja liuoksia, joilla on tunnetut pitoisuudet. Standardisarja mitataan HPLC:llä, ja detektorilta saatujen absorbanssiipikkien pinta-ala piirretään pitoisuuden funktiona. Takriinille mitattu standardisuora on esitetty kuvassa 17. Tuntemattoman näytteen takriinipitoisuus voidaan lukea standardisuoralta, kun näytteen absorbanssiipikin pinta-ala tunnetaan.



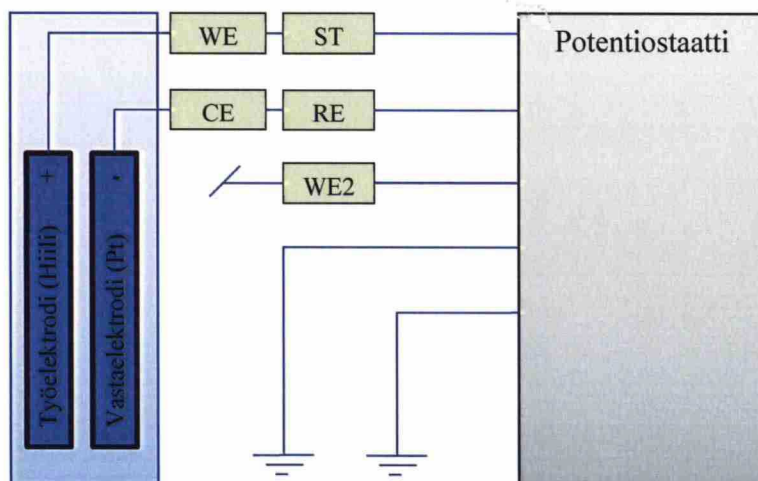
Kuva 17. Takriinille mitattu HPLC-standardisuora.

5.2.2 Galvanostaatti ja kennokytkenät

Galvanostaattisessa menetelmässä kaksielektrodijärjestelmään syötetään virtaa niin että virrantiheys työ- ja vastaelektrodien välillä pysyy vakiona. Galvanostaattisena vasteena saadaan potentiaali ajan hetkellä t .

Tässä työssä galvanostaattina käytettiin Metrohmin (Eco Chemie, Alankomaat) valmistamaa "Autolab pgstat12" -potentiostaattia, jota ohjattiin saman valmistajan ohjelmalla "Autolab GPES" (versio 4.9). Ohjelmasta käsin potentiostaatti muutettiin galvanostaatiksi.

Mittauksissa käytetyt kytkennät on esitetty kuvassa 18.



Kuva 18. Potentiostaatin kytkennät iontoforesisikennon elektrodien (WE = työelektrodi, CE = vastaelektrodi, RE = referenssielektrodi, ST = standardielektrodi ja WE2 = toinen työelektrodi bipotentiostaattisiin mittauksiin).

6. Tulokset ja niiden käsittely

6.1 Lääkeaineen lataus kuituun

6.1.1 Kuitusysteemin simulointi

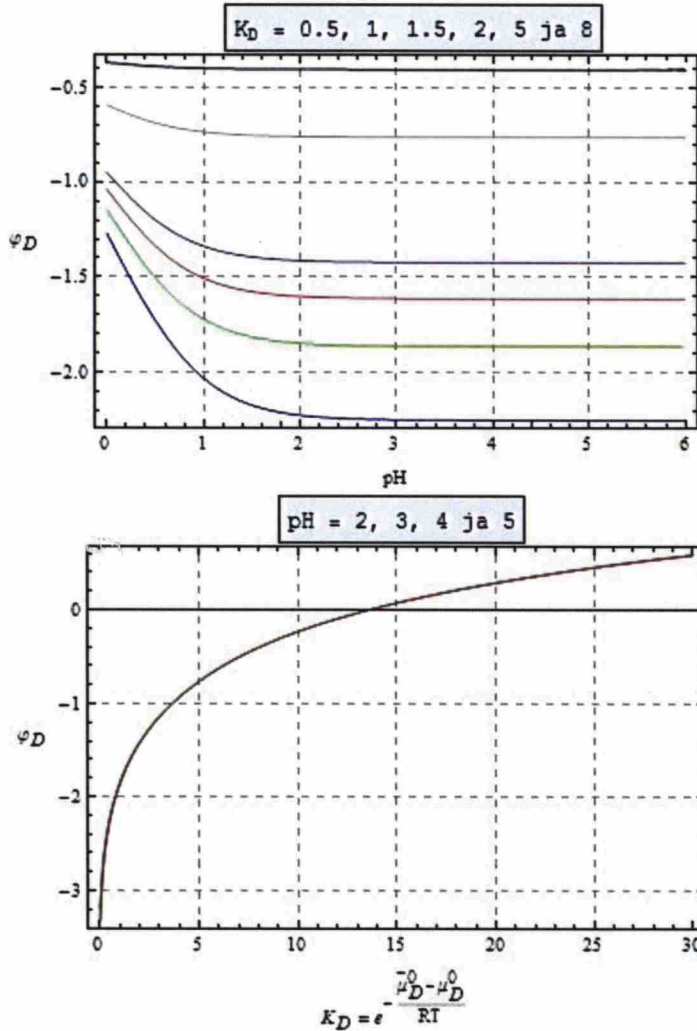
Lääkeaineen lataus-simulaatiossa ajateltiin, että ioninvaihtokuitu upotetaan lääkeaineliuokseen, jonka konsentraatio on c_0 . Kuidun aktiivisen ryhmän varaus on pH:sta riippumatta -1 ja ioninvaihtoryhmiä on ioninvaihtokapasiteetin X verran. Latausliuoksen jälkeen kuitu siirretään NaCl(aq)-liuokseen, jonka tilavuus on sama kuin iontoforesipuolikennon lääkeainetilän tilavuus. Tämän jälkeen simulaatio muuttaa liuoksen pH:ta suolahapon tai natriumhydroksidin osaslajeja lisäämällä. Kunkin osaslajin jakautuminen eri faasien kesken riippuu Donnanin potentiaalinyhtälöstä (12). Tasapaino saadaan laskemalla systeemin tase elektroneutraalisuusehdon (13) avulla. Laskuissa tehtiin oletus $K_{p,i}^{ch} = 1 \forall i / \{i = \text{lääkeaine } D^+\}$. $K_{p,D}^{ch}$ on lääkeaineen partitiokerroin. Se kuvaa lääkeaineen jakautumista vesi- ja kuitufaasin välillä: mitä suurempi $K_{p,D}^{ch}$ -arvo, sitä lipofiilisempi lääkeaine on kyseessä. Lääkeaineen $K_{p,D}^{ch}$ merkittiin yksinkertaisemmin K_D .

Liitteessä 1 on johdettu ioninvaihtokuitusysteemille taseyhtälö:

$$\begin{aligned} c_0(1 + rv)(K_D v^2 - 1) + (1 + K_D rv) \\ \times [(c_s + c_{H^+} + c_{H^+} rv)(v^2 - 1) - (r + v)X] = 0. \end{aligned} \quad (91)$$

Tällä neljännen asteen yhtälöllä on yksi fysikaalisesti järkevä ratkaisu pH:n ollessa pienempi kuin kuusi. Se on saatu suoraan käyttämällä Mathematica-ohjelman "Solve[]"-komentoa. Vakiot valittiin niin, että lääkeaineen latausliuoksen konsentraatio $c_0 = 0,5044 \text{ mmol cm}^{-3}$, ioninvaihtokapasiteetti $X = 4,1 \text{ mmol cm}^{-3}$ ja kuidun osuus kennon lääkeainetilavuudesta $r = 0,04$. Laskuissa on oletettu, että kuidun, elektrolyytin ja latausliuoksen tiheys on sama kuin vedellä.

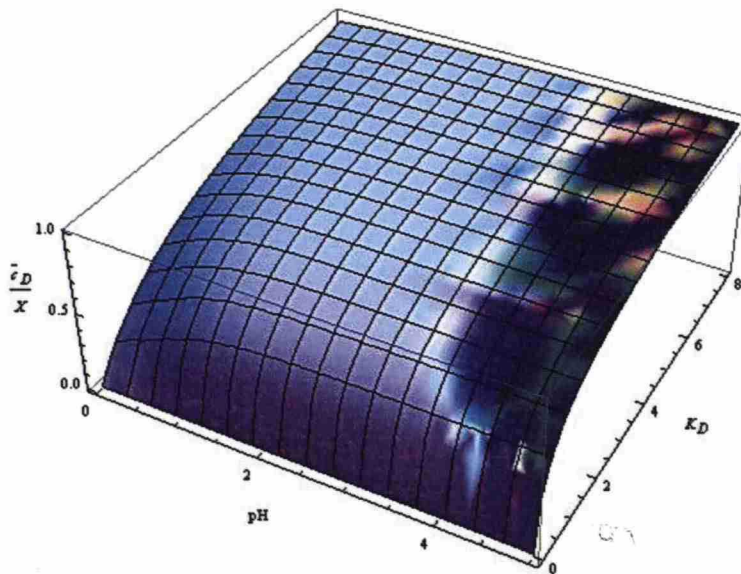
Kuvassa 19 on esitetty kuitusysteemille laskettu Donnanin potentiaali lääkeaineen lipofiilisuuden ja vesifaasin pH:n funktiona.



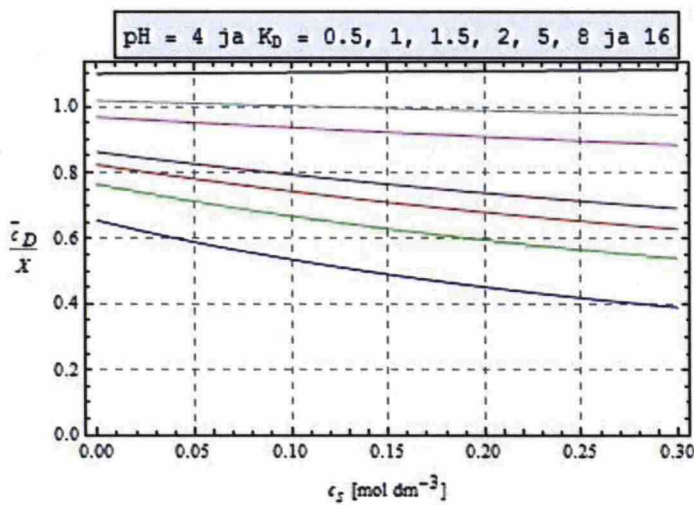
Kuva 19. Donnanin potentiaali pH:n (ylempi kuva: $K_D = [0,5$ (sininen), 8 (musta)]) ja lipofiilisuuden (alempi kuva: kaikki pH:t päällekkäin) funktiona.

Kuten kuvasta 19 nähdään, Donnanin potentiaali vaihtuu negatiivisesta positiiviseksi, kun lääkeaineen lipofiilisuus kasvaa. Tällöin ioninvaihtokuitu alkaa vaihtaa anioneita kationeiden sijaan. Syy tähän on selvä: kationisen lääkeaineen kiinnittyminen kuituun tapahtuu myös dispersiovoimien avulla, jolloin lääkeaine sitoo anioneita pitääkseen systeemin elektroneutraalina.

Kuvissa 20 ja 21 puolestaan on esitetty lääkeaineen lipofiilisyyden K_D , vesiliuoksen pH:n ja elektrolyyttikonsentraation c_s vaikutus lääkeaineen pitoisuuteen kuidussa $\frac{\bar{c}_D}{X}$.



Kuva 20. Lääkeaineen pitoisuus kuidussa suhteessa kuidun ioninvaihtokapasiteettiin, $\frac{\bar{c}_D}{X}$, liuoksen pH:n ja lääkeaineen lipofiilisyyden K_D funktiona.



Kuva 21. Lääkeaineen pitoisuus kuidussa suhteessa kuidun ioninvaihtokapasiteettiin, $\frac{\bar{c}_D}{X}$, elektrolyyttikonsentraation c_s funktiona (pH = 4, $K_D = [0,5$ (alin); 16 (ylin)]).

Kuvasta 21 nähdään, että ioninvaihtokuitu voi ylittää näennäisen ioninvaihtokapasiteettinsa. Samalla ioninvaihtokuitusysteemi alkaa vaihtaa anioneja kationien sijaan.

6.1.2 Kuidun lataus

Smopex[®]-101- ja Smopex[®]-102-ioninvaihtokuituihin ladattiin takriini-lääkeainetta kappaleessa 5.1.2 esitetyllä tavalla. HPLC:llä mitattujen kuidun sitoman takriini-pitoisuuksien keskiarvo ja keskihajonta on esitetty taulukossa 8. Keskihajonta laskettiin seuraavasti:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_i(x_i - \bar{x})^2}{n}}, \quad (92)$$

jossa x_i = mittaustulos i
 \bar{x} = mittaustulosten lukumääräinen keskiarvo
 n = mittauksien lukumäärä.

Taulukko 8. Ioninvaihtokuituihin ladattu takriini-pitoisuus (kuivan) kuidun massayksikköä kohden.

Ioninvaihtokuitu	Takriinia kuidussa [mmol g ⁻¹]	Latausten lukumäärä n	Tulosten keskihajonta σ	Jaskari <i>et al.</i> [3] [mmol g ⁻¹]	Ioninvaihtokapasiteetti ¹ [mmol g ⁻¹]
Smopex [®] -101	5,38	3	0,41	4,54	4,1
Smopex [®] -102	7,56	2	0,29	8,30	6,4

¹Valmistajan ilmoittama arvo

Taulukosta 8 nähdään, että ioninvaihtokuituihin saatiin ladattua suurempi määrä lääkeainetta kuin valmistajan ilmoittama ioninvaihtokapasiteetti. Tämä johtuu lääkeaineen lipofiilisyydestä [10]. Ensimmäiselle prototyypille tehdyissä kokeissa käytettiin Smopex[®]-102-ioninvaihtokuitua, johon ladattiin takriinia 3,91 mmol g⁻¹. Prototyyppiin II käytettiin taulukon 8 arvojen mukaista kuitua.

6.2 Iontoforeettisen kuljetuksen simulointi

Liitteessä 2 on johdettu iontoforeesiyhtälö

$$c^\beta(t) = \frac{v^\alpha e^{Bh}}{v^\alpha + v^\beta e^{Bh}} c_0 \left(1 - e^{-\frac{ABD_i}{e^{Bh}-1} \left(\frac{1}{v^\alpha} e^{Bh} + \frac{1}{v^\beta} \right) t} \right), \quad (93)$$

jossa

$$B = \frac{i z_i}{F \sum_{k \neq i} z_k^2 D_k c_k}$$

α viittaa donoritilaan ja β akseptoritilaan.

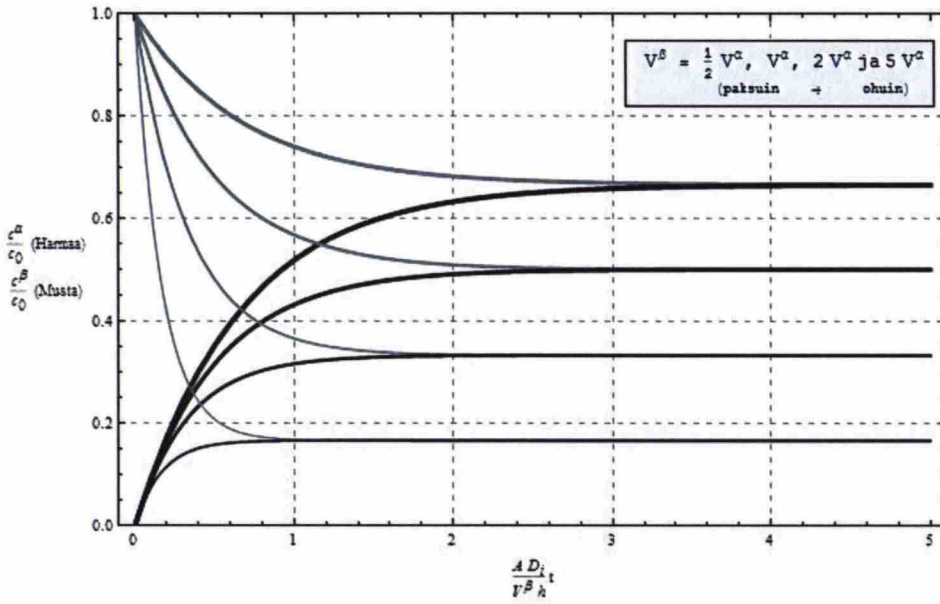
Passiivisen diffuusion tapauksessa eli tilanteessa, jossa sähkövirta $I = 0$, eksponentti-termi yhtälöstä (97) supistuu MacLaurien sarjan mukaisesti muotoon: [104]

$$e^{Bh} \approx 1 + Bh \{ Bh \ll 1 \}. \quad (94)$$

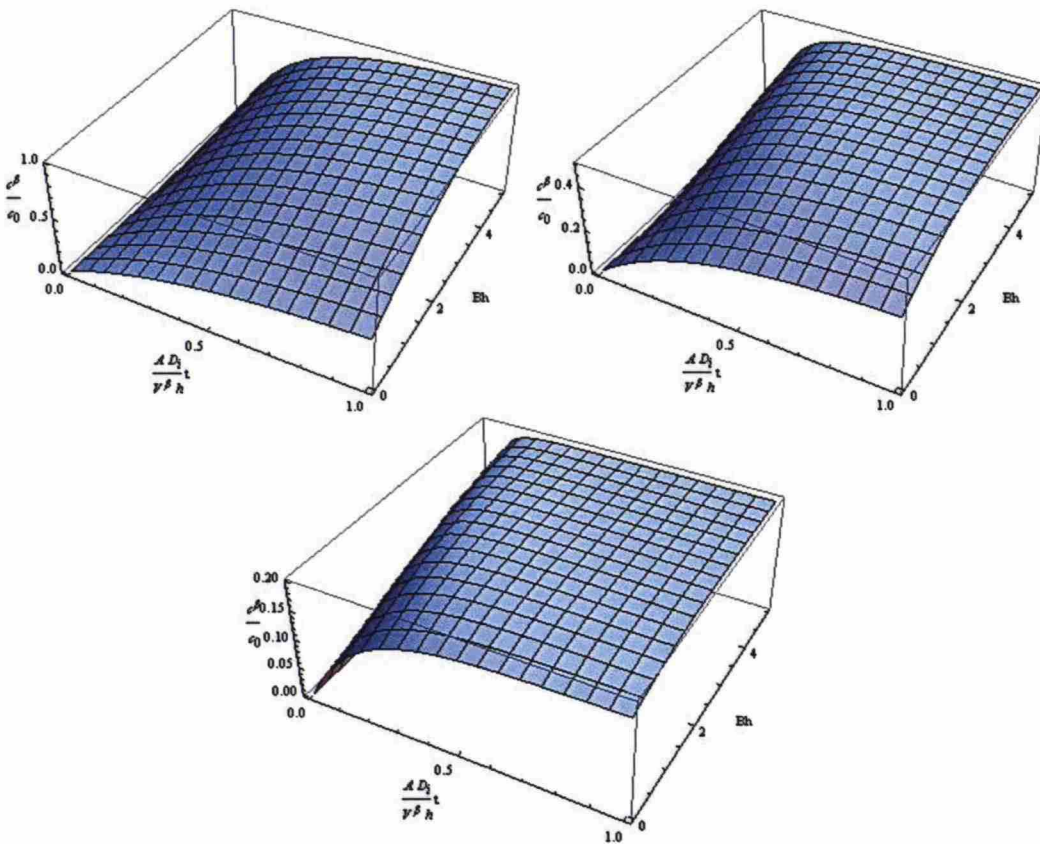
Passiivinen kuljetus on

$$c^\beta(t) = \frac{v^\alpha}{v^\alpha + v^\beta} c_0 \left(1 - e^{-\frac{AD_i}{h} \left(\frac{1}{v^\alpha} + \frac{1}{v^\beta} \right) t} \right). \quad (95)$$

Kuvassa 23 on esitetty akseptoritilan lääkeainepitoisuus $c^\beta(t)$ eri tilavuussuhteille. Iontoforeesin aikaansaama lääkeainepitoisuuden muutos dimensiottoman ajan ja sähkövirran funktiona kolmessa tilavuussuhteessa on esitetty kuvassa 24.



Kuva 23. Lääkeaineen passiivinen diffuusio neutraalin membraanin läpi neljällä tilavuussuhteella.

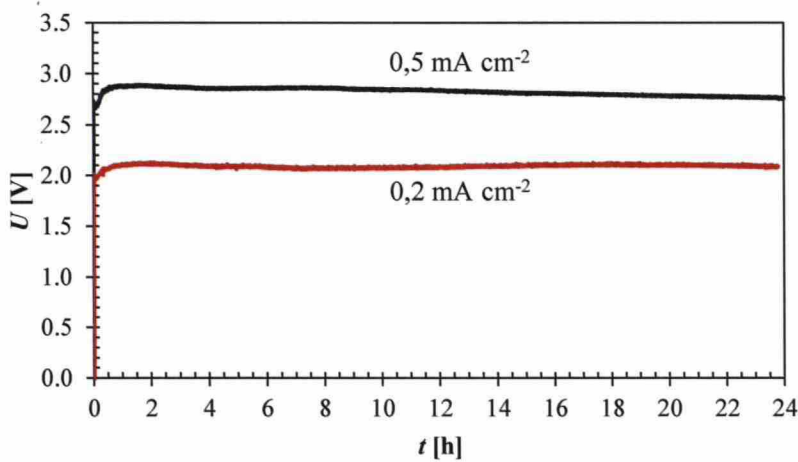


Kuva 24. c^β dimensiottoman ajan ja dimensiottoman sähkövirran funktiona (vasemmalla $V^\beta = V^\alpha$, oikealla $V^\beta = 2V^\alpha$ ja alhaalla $V^\beta = 5V^\alpha$).

6.3 Ioninvaihtokuidut iontoforeesikennossa

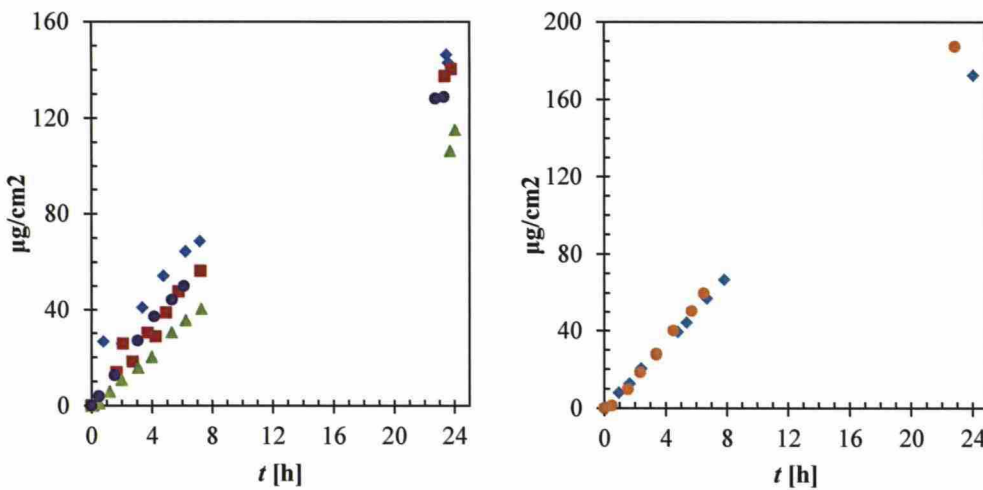
6.3.1 Iontoforeesi neutraalin membraanin läpi

Iontoforeesilaitteistoon sopiviksi ioninvaihtokuiduiksi tutkittiin kuituja Smopex[®]-101 ja Smopex[®]-102. Näistä ensimmäisenä testattiin Smopex[®]-101-kuitua. Ioninvaihtokuitu, johon oli ladattu takriinia, punnittiin lääkeainetilaan, joka suljettiin UC 010T – ultrasuodatusmembraanilla. Käynnistettiin iontoforeesi ja mitattiin potentiaali ajan funktiona. Tyypillinen potentiaalikuvaaja on esitetty kuvassa 25 virrantiheyksille $0,2 \text{ mA cm}^{-2}$ ja $0,5 \text{ mA cm}^{-2}$.



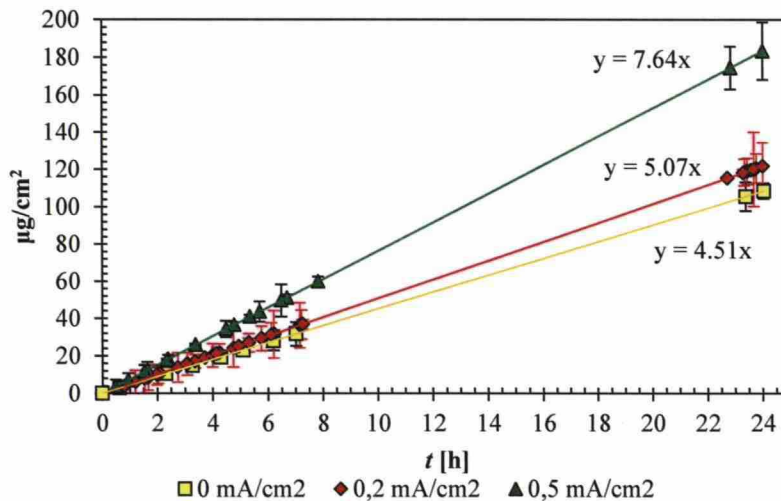
Kuva 25. Potentiaaliero U ajan funktiona 24 tunnin iontoforeesiajon aikana (kennossa synteettinen membraani UC 010T ja takriini ladattuna Smopex[®]-101-ioninvaihtokuituun).

Ajon aikana akseptoritulasta otettiin HPLC-näyte tasaisin väliajoin takriinivuon määrittystä varten. Takriinin määrä akseptoritulassa ajan funktiona virrantiheyksillä $0,2$ ja $0,5 \text{ mA cm}^{-2}$ on esitetty kuvassa 26.



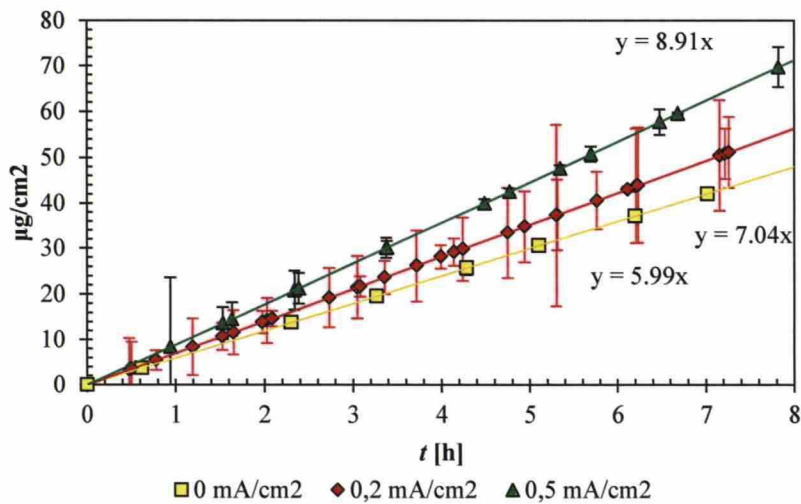
Kuva 26. Takriinin määrä suhteessa membraanin (UC 030T) pinta-alaan virrantiheydellä $0,2 \text{ mA cm}^{-2}$ (vasemmalla, neljä toistoa) ja $0,5 \text{ mA cm}^{-2}$ (oikealla, kaksi toistoa). Donoritilassa takriiniladattu Smopex[®]-101-ioninvaihtokuitu.

Kuvan 26 arvoista määritettiin keskimääräinen kulmakerroin kullekin virrantiheydelle vuon lineaarisella alueella pakottamalla kunkin mittauksen alku origoon ja käyttämällä Excel-ohjelman regressioanalyysi-toimintoa. Kuvaajat ovat melko lineaarisia koko 24 tunnin ajalta. Keskimääräiset vuot ja passiivisen diffuusion ($I = 0$) mittaustulokset on esitetty kuvassa 27.



Kuva 27. Takriinin vuo iontoforeesin aikana (takriini ladattu Smopex[®]-101-ioninvaihtokuituun donoritilassa, joka on suljettu UC 010T-membraanilla).

Kuvassa 28 on esitetty tulokset mittauksista kahdeksan ensimmäisen tunnin aikana.



Kuva 28. Takriinin vuo iontoforeesin aikana (takriini ladattu Smopex®-101-ioninvaihtokuituun donoritilassa, joka on suljettu UC 010T-membraanilla).

Kuvista 27 ja 28 nähdään, että virrantiheyden nosto kasvatti takriinin iontoforeettista vuota. Mittapisteiden residuaalit ovat suuret tapauksessa 0,2 mA cm⁻¹, joten virhettä lienee muodostunut HPLC-analyysissä ja näytteenotossa.

Passiivisesta vuosta voidaan laskea kennon lääkeainetilan vesifaasin takriinipitoisuus yhtälön (90) avulla olettamalla $c_i^\alpha \gg c_i^\beta$ (systeemi on täydellinen nielu). Tehostamisvakio E passiivisessa tapauksessa on 1. Täten

$$K_p = \frac{D_{eff}}{h} \approx \frac{7,0 \cdot 10^{-6} \frac{\text{cm}^2}{\text{s}}}{70 \mu\text{m}} = 1,0 \cdot 10^{-4} \frac{\text{cm}}{\text{s}},$$

jossa D_{eff} = takriinin diffuusiokerroin vedessä.

Pitoisuudeksi saatiin

$$c_D^\alpha = \frac{J_p}{K_p} = \frac{5,99 \frac{\mu\text{g}}{\text{h cm}^2}}{1,0 \cdot 10^{-4} \frac{\text{cm}}{\text{s}}} = 16,6 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^3}.$$

Takriinin pitoisuus donoritilan vesifaasissa on pieni, eli takriinin kuitu-vesi-faasitasapaino on siis selvästi kuidun puolella. Takriinimolekyylisiin kuuluu

bentseenirengas, kuten myös Smopex[®]-101-kuituun, ja se on laajasti konjugoitu. Bentseenirenkaiden välinen dispersiovuorovaikutus on suuri, minkä seurauksena takriini jää ioninvaihtokuidun sisään. Takriinin kuljetusluvuksi t_D saatiin yhtälöstä (79) 0,0034 – 0,0047 (0,2 mA cm⁻¹) ja 0,0021 – 0,0024 (0,5 mA cm⁻¹). Protonien muodostuminen anodilla heikentää selvästi takriinin kuljetuslukua. Esimerkiksi Vuorio *et. al.* määrittivät takriinin kuljetusluvuksi 0,04 virantiheysalueella 0,05 – 0,50 mA cm⁻² side-by-side-iontoforeesikennossa, jossa takriini oli ladattu Smopex[®]-102-kuituun, mutta elektrodina käytettiin Ag/AgCl-elektrodeja [36]. Yhtälön (55) avulla määritettiin iontoforeettinen tehostamisvakio ja potentiaaliero $\Delta\phi$ kuvista 27 ja 28. Tulokset on esitetty taulukossa 9.

Taulukko 9. Iontoforeettinen tehostamisvakio E ja potentiaaliero $\Delta\phi$ membraanin yli. (takriini ladattu Smopex[®]-101-ioninvaihtokuituun donoritilassa, joka on suljettu UC 010T-membraanilla).

i [mA cm ⁻²]	E	$\Delta\phi$ [mV]
0,20	1,12 - 1,18	6,1 - 8,5
0,50	1,49 - 1,69	21,9 - 29,8

Iontoforeettisen tehostamisvakion arvot ovat alhaisia, mutta ne kasvavat virrantiheyden kasvaessa. Täten tulosta voidaan pitää johdonmukaisena.

Koska potentiaaliero kasvaa virrantiheyden funktiona, se voidaan olettaa täysin ohmiseksi:

$$\Delta\phi = \frac{i}{\kappa}L, \quad (96)$$

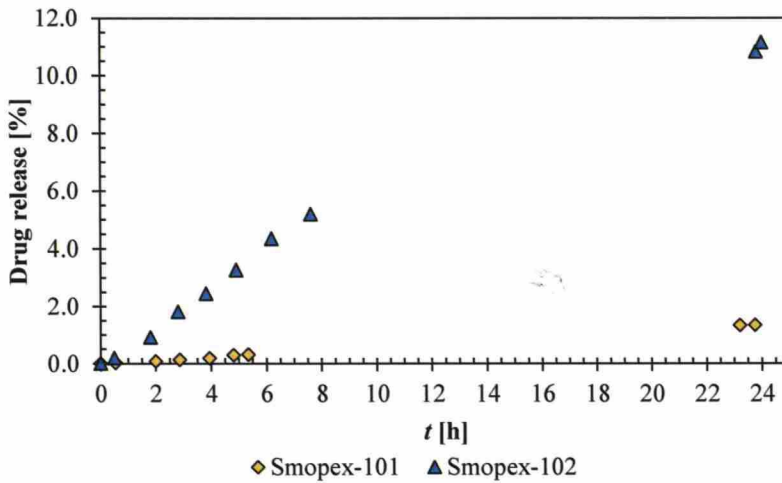
jossa L = välimatka, jolla potentiaali efektiivisesti alenee

κ = konduktiivisuus, 15 mS cm⁻¹ (0,15 M NaCl).

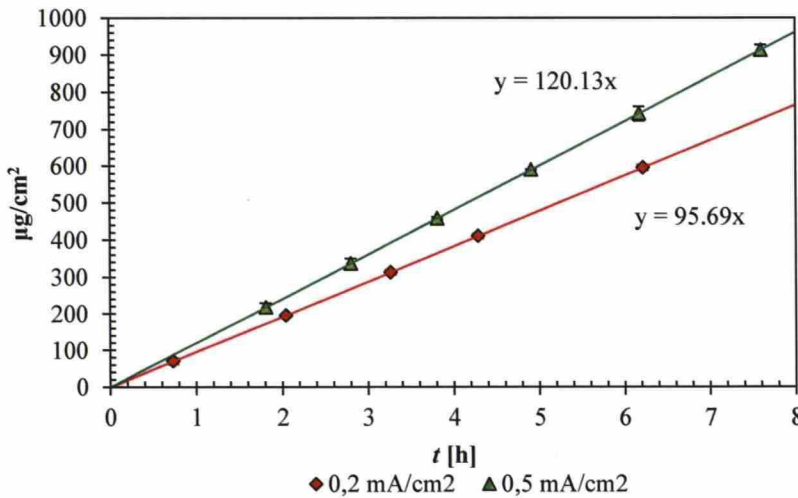
Taulukon 9 tuloksista saatiin $L(0,2 \text{ mA cm}^{-2}) = 0,46 - 0,64 \text{ cm}$ ja $L(0,5 \text{ mA cm}^{-2}) = 0,66 - 0,89 \text{ cm}$, kun konduktiivisuus on oletettu samaksi kuin 0,15 M NaCl(aq)-liuoksen konduktiivisuus. UC010T-membraanin paksuus on 70 μm , joten sen johtavuuden κ pitäisi olla noin 5,7 – 4,1 mS cm⁻¹ ja 3,3 – 2,4 mS cm⁻¹, jotta se

kattaisi koko potentiaalieneman. Täten potentiaali muodostuu pelkästään membraanin yli.

Toisessa mittaussarjassa iontoforesikennon lääkeainetila täytettiin takriini- vaihdetulla Smopex[®]-102-kuidulla. Tuloksena oli suurempi iontoforeettinen takriinivuo kuin Smopex[®]-101-systeemissä. Tämä on esitetty kuvassa 29. Kuvassa 30 on esitetty keskiarvoistetut takriinivuot.



Kuva 29. Takriinin vapautuminen ioninvaihtokuidusta Smopex[®]-101 ja Smopex[®]-102 iontoforesissa virrantiheydellä 0,5 mA cm⁻². Donoritila on suljettu UC 010T-membraanilla.



Kuva 30. Takriinin vuo iontoforesin aikana. Takriini ladattu Smopex[®]-102-ioninvaihtokuituun donoritilassa, joka on suljettu UC 010T-membraanilla.

Kuvan 29 perusteella Smopex[®]-102 vaikutti erittäin lupaavalta verrattuna Smopex[®]-101-kuituun. Smopex[®]-102-systeemissä takriinivuon arvo on yli dekadin korkeampi. Tämä näkyy kuljetuslukuissa, joille laskettiin kuvan 30 ja yhtälön (79) avulla arvot 0,053 (0,2 mA cm⁻²) ja 0,032 (0,5 mA cm⁻²). Tulokset olivat samaa suuruusluokkaa kuin Vuorio *et. al.* ovat mitanneet takriinille side-by-side -kennossa (0,04 virantiheysalueella 0,05 – 0,50 mA cm⁻²) [36]. Protonien muodostuminen anodilla laskee kuitenkin takriinin kuljetuslukua virrantiheyden funktiona.

Kuvan 30 vuo-arvojen suhde toisiinsa oli 1,26. Vastaavasti kuvasta 28 saatiin suhdeluvuksi 1,27. Iontoforeettinen vuo kasvoi virrantiheyden funktiona samassa suhteessa riippumatta ioninvaihtokuidusta. Kuvan 30 perusteella lääkeainetilan vesifaasin takriinin pitoisuudeksi voidaan taulukon 9 tiedolla arvioida $c_D \approx 224 \mu\text{g cm}^{-3}$, mikä vastaa hyvin HPLC:n avulla mitattua arvoa $217 \mu\text{g cm}^{-3}$. Takriinin kuitu-vesi-faasi-tasapaino on Smopex[®]-102-systeemissä enemmän vesifaasin puolella kuin Smopex[®]-101-systeemissä.

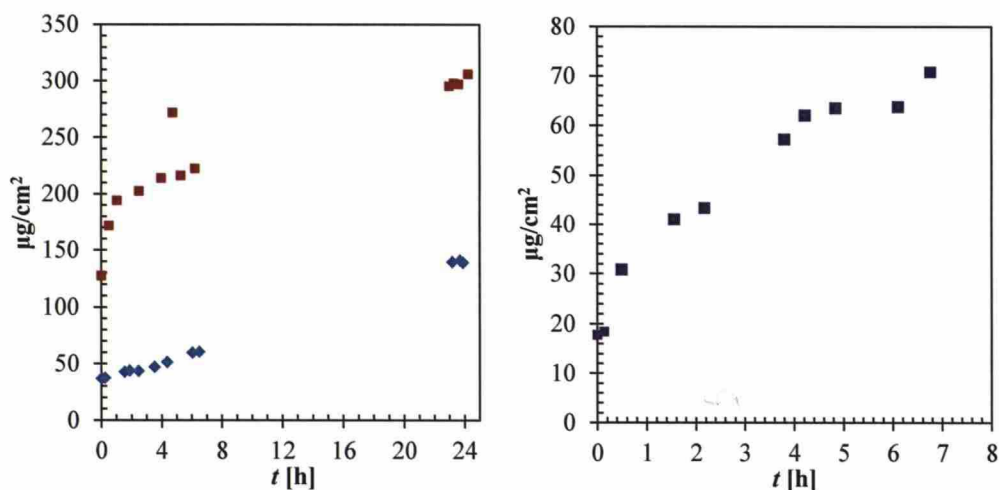
Takriinin puhdistuma CL on $150 \text{ dm}^3 \text{ h}^{-1}$ ja terapeutinen ikkuna $5 - 30 \mu\text{g dm}^{-3}$ [36,101]. Tämän tiedon ja molempien edellä esitettyjen iontoforeesi-ioninvaihtokuitusysteemien vuo-arvojen avulla voidaan arvioida terapeuttisen ikkunan saavuttamiseen vaadittava iontoforeesilaitteen pinta-ala. Yhtälöstä (81) saadaan johdettua stationääritilan yhtälö:

$$A = \frac{CL c_{D,p}}{J}. \quad (97)$$

Ihokosketuksessa olevalle membraanille vaadittu pinta-ala on $106,5 - 639,2 \text{ cm}^2$ ja $84,2 - 505,1 \text{ cm}^2$ Smopex[®]-101-laitteelle ja $7,8 - 47,0 \text{ cm}^2$ ja $6,2 - 37,5 \text{ cm}^2$ Smopex[®]-102-laitteelle virrantiheyksillä $0,2 \text{ mA cm}^{-2}$ ja $0,5 \text{ mA cm}^{-2}$. Ympyränmuotoinen laastari olisi tällöin vastaavasti halkaisijaltaan $11,6 - 28,5 \text{ cm}$ tai $10,4 - 25,4 \text{ cm}$ Smopex[®]-101-laitteessa ja $3,2 - 7,7 \text{ cm}$ tai $2,8 - 6,9 \text{ cm}$ Smopex[®]-102-laitteessa.

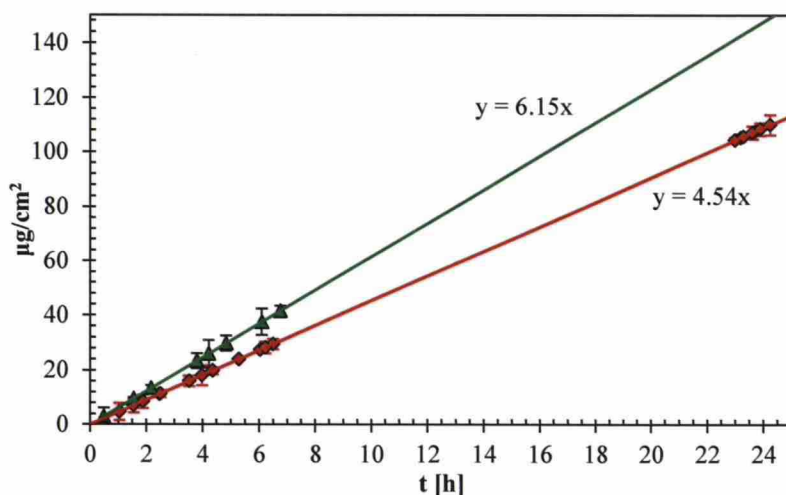
6.3.2 Iontoforeesi sian ihon läpi *in vitro*: kennon prototyyppi I

Iontoforeesitestejä jatkettiin lataamalla takriinia Smopex[®]-102-kuituun ja käyttämällä donoritilan sulkijana synteettisen membraanin sijasta sian nahkaa. Mittaustulokset on esitetty kuvassa 31.



Kuva 31. Takriinin määrä suhteessa sian ihon pinta-alaan virrantiheydellä $0,2 \text{ mA cm}^{-2}$ (vasemmalla) ja $0,5 \text{ mA cm}^{-2}$ (oikealla). Takriini ladattuna Smopex[®]-102-kuituun.

Kuvan 31 kuvaajien alun käyttäytyminen eroaa mittausten välillä. Syy tähän lienee se, että kennoa kasattaessa takriinia pääsi akseptoritilaan eri määrät. Tuloksista määritettiin keskimääräinen kulmakerroin lineaarisella alueella. Tämä on esitetty kuvassa 32, jossa kuvaajat on skaalattu alkamaan origosta.



Kuva 32. Takriinin vuo iontoforeesin aikana. Takriini ladattu Smopex[®]-102-ioninvaihtokuituun donoritilassa, joka on suljettu sian epidermiksellä.

Kuvasta 32 voidaan laskea takriinin kuljetusluvut $0,0017$ ($0,5 \text{ mA cm}^{-2}$) ja $0,0031$ ($0,2 \text{ mA cm}^{-2}$). Yhtälön (97) avulla saadaan, että ihokosketuksessa olevan membraanin pinta-alan (takriinin tapauksessa) tulee olla $165,2 \text{ cm}^2$ ($0,2 \text{ mA cm}^{-2}$) ja $122,0 \text{ cm}^2$ ($0,5 \text{ mA cm}^{-2}$), jotta iontoforeettinen lääkeannostelu saavuttaa terapeuttisen ikkunan minimiarvon. Ympyränmuotoisen laastarin halkaisija olisi siis $14,5 \text{ cm}$ ja $12,5 \text{ cm}$ vastaavasti.

Yhtälöstä (83) saadaan

$$\begin{aligned} \log\left(P_{SC}/\frac{\text{cm}}{\text{s}}\right) &= -6,3 + 0,71 \cdot 2,71 - 0,0061 \cdot 198,26 \\ &= -5,59 \Rightarrow P_{SC} \approx 2,60 \cdot 10^{-6} \frac{\text{cm}}{\text{s}} \end{aligned}$$

Passiiviselle vuolle mitattiin kuvan 32 systeemissä kulmakerroin $1,81 \mu\text{g cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$.

Täten

$$c^b = \frac{J_p}{P} = \frac{1,81 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2 \text{ h}}}{2,60 \cdot 10^{-6} \frac{\text{cm}}{\text{s}}} = 193,5 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^3}.$$

Takriinin dissosiaatiovakio $pK_a \approx 10$, joten $\alpha \approx 3,2 \cdot 10^{-4}$. Olkoon siis $h \approx 100 \mu\text{m}$, jolloin

$$\Lambda = \frac{\lambda}{k_D} = \frac{h}{D^0 K_{w/o}} = \frac{0,01 \text{ cm}}{10^{-7} \frac{\text{cm}^2}{\text{s}} \cdot 10^{2,71}} \approx 194,98 \frac{\text{s}}{\text{cm}}.$$

Passiiviselle vuon ja yhtälön (90) avulla huokoisuudeksi saatiin ($k_d \approx 10^{-4} \text{ cm s}^{-1}$):

$$\varepsilon = h \frac{J_{if} - k_d \alpha c^b (1 + k_D \Lambda)^{-1}}{E D^w c^b} =$$

$$0,01 \text{ cm} \frac{\frac{1,81 \mu\text{g}}{3600 \text{ cm}^2 \text{ s}} - 3,2 \cdot 10^{-8} 193,5 (1 + 194,98 \cdot 10^{-4})^{-1} \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2 \text{ s}}}{7 \cdot 10^{-6} 193,5 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm s}}} \approx$$

$$3,67 \cdot 10^{-3},$$

Yhtälöstä (90) saatiin edelleen iontoforeettinen tehostamisvakio virrantiheydellä $0,5 \text{ mA cm}^{-2}$

$$E' = \frac{h}{\varepsilon D^w} \left[\frac{J_{if}}{c^b} - k_d \alpha (1 + k_D \Lambda)^{-1} \right] =$$

$$\frac{0,01}{3,67 \cdot 10^{-3} 7 \cdot 10^{-6} \text{ cm}} \frac{\text{s}}{\text{cm}} \left[\frac{6,15}{193,5} \frac{1}{3600} \frac{\text{cm}}{\text{s}} - 3,2 \cdot 10^{-8} \frac{\text{cm}}{\text{s}} (1 + 194,98 \cdot 10^{-4})^{-1} \right] \approx 3,42$$

Kuvan 32 kulmakertoimista laskettuna saadaan $E = 6,15/1,81 = 3,40 (0,5 \text{ mA cm}^{-2})$.

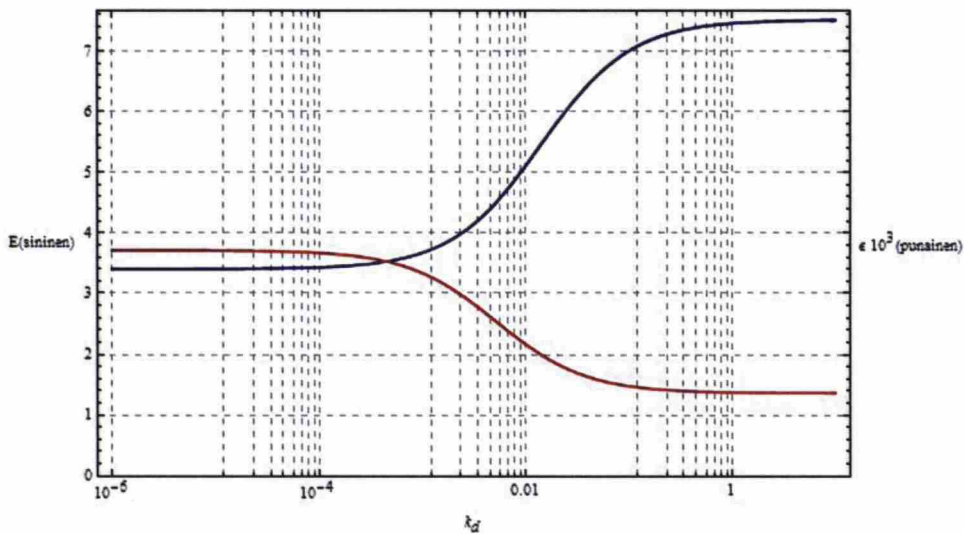
Loput tulokset on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10. Iontoforeettinen tehostamisvakio ja potentiaaliero sian ihon yli. E on laskettu kokeellisten tulosten (kuva 32) perusteella ja E' teoreettisesti.

I [mA cm ⁻²]	J_{if} [μg cm ⁻² h ⁻¹]	t	E	E'	$\Delta\phi$ [mV]
0,20	4,54	0,0031	2,51	2,52	57,6 - 57,9
0,50	6,15	0,0017	3,40	3,42	84,0 - 84,6

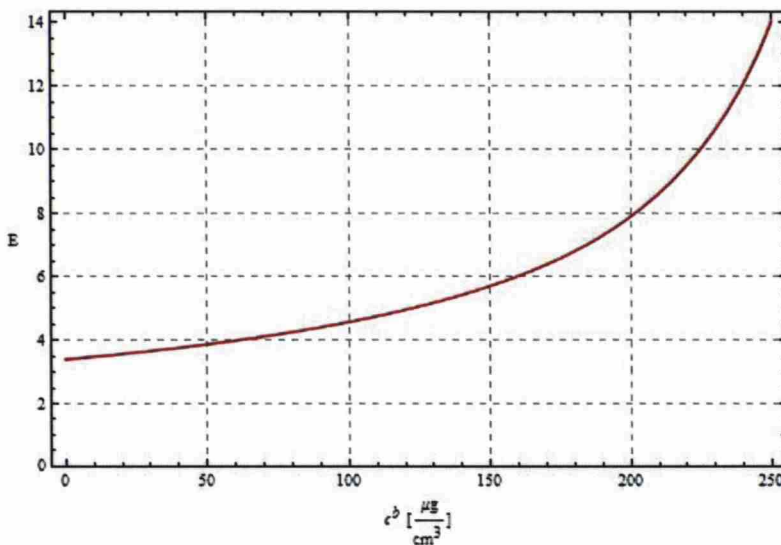
Koska lääkeaineen vesireitin ja orgaanisen reitin välistä suhdetta ei tunneta, k_d -arvon määrittäminen on hankalaa. Tiedetään kuitenkin, että ihon huokoisuus ja

iontoforeettinen tehostamisvakio seuraavat teoriassa k_d :ta yhtälön 90 mukaisesti (kuva 33).



Kuva 33. Heterogeenisen nopeusvaktion k_d vaikutus ihon huokoisuuden ($\epsilon \cdot 10^3$, punainen) ja iontoforeettisen tehostamisvaktion (sininen) laskennalliseen arvoon.

Kuvasta 33 voidaan havaita, että ihon huokoisuus ϵ ja iontoforeettinen tehostamisvakio E konvergoituvat äärelliseen arvoon kun $k_d \rightarrow \infty$. Kuvassa 34 on esitetty iontoforeettisen tehostamisvaktion arvo heterogeenisen nopeusvaktion lähestyessä ääretöntä.



Kuva 34. Iontoforeettisen tehostamisvaktion E konvergenssiarvo lääkeaineen liuoskonsentraation funktiona heterogeenisen nopeusvaktion lähestyessä ääretöntä.

Kuvasta 34 nähdään, että E :n arvo riippuu voimakkaasti lääkeainetilan liuoskonsentraatiosta. Pitoisuudella $193,5 \mu\text{g cm}^{-3}$, saadaan iontoforeettiseksi tehostamisvakioksi $E = 7,51 (0,5 \text{ mA cm}^{-2})$ ja $E = 5,09 (0,2 \text{ mA cm}^{-2})$. Pienin vesikanavan läpi kulkevan lääkeaineen osuus virrantiheydellä $0,5 \text{ mA cm}^{-2}$ voidaan arvioida Hirvonen *et. al.* esittämällä menetelmällä [52]:

$$x = 100 \% \frac{E'-1}{E-1} = 100 \% \frac{3,40-1}{7,51-1} = 36,87 \% \quad (98)$$

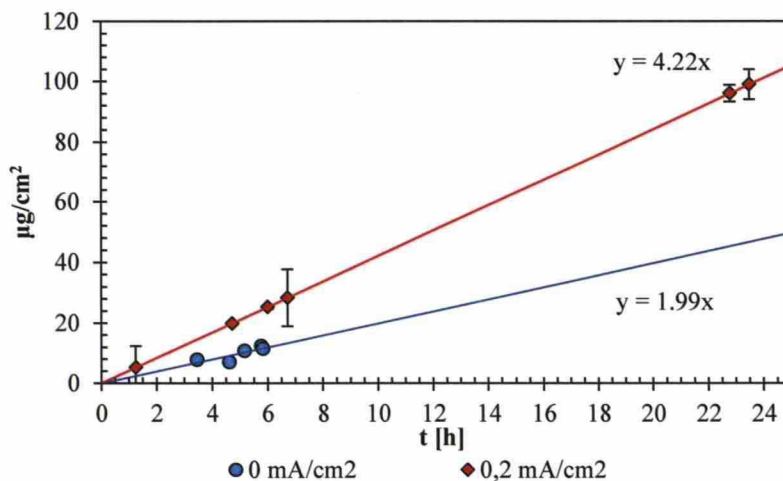
Vastaavasti virrantiheydelle $0,2 \text{ mA cm}^{-2}$ saatiin $36,88 \%$. Tämä viittaisi siihen, että suurin osa lääkeainevuosta kulkee vesifaasin läpi, ja orgaanisen faasin läpi kulkevalla vuolla on maksimi-arvo. Iontoforeesin ääriarvotilanteessa iontoforeettinen vuo kasvaa yhtä paljon orgaanisen faasin ja vesifaasin läpi. Todellisuudessa orgaaniseen faasiin jää jonkin verran lääkeainetta. Suurin osa varauksenkuljettajista kulkee vesifaasin läpi, joten iontoforeesi tehostaa ensisijaisesti vesifaasin läpi kulkevaa lääkeainevuota.

Kuvan 31 kuvaajien arvo mittauksen alussa on erikoinen. Kuvaajat eivät ole samaa muotoa, vaan ensimmäiset mittapisteet ovat toisistaan poikkeavia. Yleensä iontoforeesikokeissa havaitaan iontoforeettinen viiveaika τ_{lag} , jonka aikana lääkeaine ei läpäise ihonäytettä. Kuvassa 31 sen sijaan viiveaikaa ei voitu määrittää, joten membraani on voinut vuotaa takriinia akseptoritilaan membraanin kiinnityskohdista. Toinen vaihtoehto on, että takriinia on päässyt akseptoritilaan kennon kasausvaiheessa. Lisäksi membraaniin on voinut kohdistua epäspesifinen mekaaninen paine. Kaikissa kuvaajissa oli havaittavissa samankaltainen muoto, joten kyseessä voisi olla myös Higuchi-tyyppinen ($J_{if} = f(t^{1/2})$) riippuvuus [105,106]. Täten iontoforeesi voisi olla diffuusiorajoitteinen. Vaihtoehdon tarkastelu on jätetty kuitenkin tämän työn ulkopuolelle.

6.3.3 Iontoforeesi sian ihon läpi *in vitro*: kennon prototyyppi II

Iontoforeesia tutkittiin myös kennorakenteella II, jossa ioninvaihtokuitujen pakkautumista tasoittivat kuvassa 14 esitetyt lisäosat. Iontoforeesitestejä tehtiin sian

epidermiksen läpi *in vitro*. Testiajoissa lääkeainetilaan ladattiin noin 0,25 g Smopex[®]-102-ioninvaihtokuitua. Elektroditila puskuroitiin kuten edellä. Lääkeainetilan kuituun oli ladattu takriinia enemmän kuin aiemmissa kokeissa (taulukko 8). Iontoforesikokeiden tulokset on esitetty kuvassa 35.



Kuva 35. Takriinin vuo iontoforesin aikana kennossa II. Takriini ladattu Smopex[®]-102-ioninvaihtokuituun donoritilassa, joka on suljettu sian epidermiksellä.

Kuvasta 35 voidaan laskea takriinin kuljetusluvuksi 0,0029 ja iontoforeettisen tehostamisvakion arvoksi 2,12, jolloin potentiaali membraanin yli oli 45,00 mV. Potentiaalien avulla 100 µm paksuiselle sian iholle laskettu sähkön johtavuus on 0,044 mS cm⁻¹. Tämä oli odotetun pieni arvo verrattuna UC010T-membraanin johtavuuteen. Sian ihon johtavuuteen voi vaikuttaa pakastusprosessin aiheuttama vaurio ihokudokseen. Suurimman virheen iontoforesidataan lienee aiheuttanut membraanin kiinnitys, jonka takia passiivinen vuo oli melko suuri. Jotta takriinivuo riittäisi terapeuttisen ikkunan minimiarvon saavuttamiseen, iontoforesilaitteen poikkipinta-alan tulisi olla 117,7 cm², joka vastaa ympyrän muotosta kontaktipintaa halkaisijalla 15,04 cm.

Passiivisen annostelun perusteella voidaan laskea lääkeainetilan vesifaasin takriinipitoisuus

$$c^b = \frac{J_p}{P} = \frac{1,99 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2 \text{h}}}{2,60 \cdot 10^{-6} \frac{\text{cm}}{\text{s}}} = 212,6 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^3}.$$

Membraanin huokoisuudeksi saadaan ($k_d = 10^{-4}$)

$$\varepsilon = h \frac{J_{if} - k_d \alpha c^b (1 + k_D \Lambda)^{-1}}{E D^w c^b} =$$

$$0,01 \text{ cm} \frac{\frac{1,99 \text{ } \mu\text{g}}{3600 \text{ cm}^2 \text{ s}} - 3,2 \cdot 10^{-8} 212,6 (1 + 194,98 \cdot 10^{-4})^{-1} \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2 \text{ s}}}{7 \cdot 10^{-6} 212,6 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm s}}} \approx$$

$$3,67 \cdot 10^{-3}.$$

Kun $k_d \rightarrow \infty$, huokoisuus konvergoituu kohti $1,37 \cdot 10^{-3}$. Yhtälöstä (90) saadaan edelleen iontoforeettinen tehostamisvakio

$$E' = \frac{h}{\varepsilon D^w} \left[\frac{J_{if}}{c^b} - k_d \alpha (1 + k_D \Lambda)^{-1} \right] =$$

$$\frac{0,01}{3,67 \cdot 10^{-3} 7 \cdot 10^{-6} \text{ cm}} \frac{\text{s}}{\text{cm}} \left[\frac{4,22}{212,6} \frac{1}{3600} \frac{\text{cm}}{\text{s}} - 3,2 \cdot 10^{-8} \frac{\text{cm}}{\text{s}} (1 + 194,98 \cdot 10^{-4})^{-1} \right] \approx 2,13$$

Iontoforeesi kokeiden tulokset on esitetty taulukossa 11.

Taulukko 11. Iontoforeettinen tehostamisvakio ja potentiaaliero sian ihon yli. E on laskettu kokeellisten tulosten (kuva 36) perusteella ja E' teoreettisesti.

I [mA cm ⁻²]	J_{if} [μg cm ⁻² h ⁻¹]	t	E	E'	$\Delta\phi$ [mV]
0,20	4,22	0,0029	2,12	2,13	45,00 - 45,34

Iontoforeettinen tehostamisvakio konvergoituu reaalista lukua kohden, kun $k_d \rightarrow \infty$. Tässä tapauksessa $E'(0,2 \text{ mA cm}^{-2}) = 4,04$. Pienin vesikanavan läpi kulkevan lääkeaineen osuus voidaan arvioida Hirvonen *et. al.* esittämällä menetelmällä [52]:

$$x = 100 \% \frac{E-1}{E'-1} = 100 \% \frac{2,12-1}{4,04-1} = 36,86 \%$$

7. Yhteenveto

Aluksi kehitettiin uudenlainen anodipuolikennorakenne iontoforeesijärjestelmän tarkastelua varten. Kaikki kokeet tehtiin *in vitro*.

Kokeet aloitettiin lataamalla mallilääkeainetta, takriinia ioninvaihtokuituihin. Kahdelle vertaillulle ioninvaihtokuidulle (Smopex[®]-101 ja Smopex[®]-102) laskettiin ioninvaihtokapasiteetti X HPLC-analyysin avulla. Molemmissa tapauksessa ioninvaihtokuitu ylitti valmistajan ilmoittaman ioninvaihtokapasiteetin. Tämä johtunee siitä, että takriini on lipofiilinen, ja sitoutuu kuituun myös dispersiovoimien avulla. Takriinimolekyylillä on erityisen lipofiilinen Smopex[®]-101-kuidun tapauksessa, koska sekä takriini, että Smopex[®]-101-kuidun ioninvaihtoryhmä sisältävät bentseeniryhmän. Bentseenirenkaat vuorovaikuttavat voimakkaasti keskenään, minkä seurauksena takriini jää kuituun. Ioninvaihtokapasiteetti määritetään yleensä Na^+ ja H^+ -ionien avulla, joihin puolestaan pätee vain elektrostaattinen vuorovaikutus.

Iontoforeesikokeissa Smopex[®]-101 ei vapauttanut lääkeainetta ioninvaihtokuidusta toivotusti. Kuidun vaihto Smopex[®]-102:een paransi iontoforeettisen vuontiheyden ja kuljetusluvun arvoa yli dekadilla (taulukko 13). Sen sijaan iontoforeettinen tehostamisvakio E jäi samalle matalalle tasolle kuin Smopex[®]-101-järjestelmissä, mikä johtunee siitä, että takriini on lipofiilinen.

Iontoforeesikokeita jatkettiin Smopex[®]-102-ioninvaihtokuidulla sian epidermiksen läpi. Tuloksena saatiin hieman parantunut vuontiheys. Kuriositeettina laskettiin takriini-iontoforeesin suurin osa kokonaisvirrantiheydestä, joka voi kulkea orgaanisen faasin läpi. Laskennalliseksi maksimiarvoksi saatiin 36,9 % kokonaisvuosta. Jäljelle jäävä osa on vesifaasin läpi kulkevien osalajien iontoforeesia, johon vaikuttaa iontoforeettinen tehostamisvakio E .

Lääkeainetilaa ei sekoitettu iontoforeesikokeissa. Tämän seurauksena ioninvaihtokuidut saattoivat pakkautua epätasaisesti. Tämän vuoksi valmistettiin kennosta toinen prototyyppi, johon teetettiin kuvassa 14 esitetyt lisäosat tasaamaan

kuidun jakautumista donoritilassa. Prototyypillä II, joka oli myös prototyyppiä I matalampi, tehtiin iontoforeesiajo sian epidermiksi läpi. Iontoforeesikokeiden tulokset on esitetty taulukossa 13 aiempien kokeiden kanssa.

Taulukko 13. Iontoforeesikokeiden tulokset.

Kuitu (membraani) [Prototyyppi]	Smopex [®] -101 (UC 010T)		Smopex [®] -102 (UC 010T)		Smopex [®] -102 (Sian epidermis)		Smopex [®] -102 (Sian epidermis)
	I		I		I		II
I [mA cm ⁻²]	0,20	0,50	0,20	0,50	0,20	0,50	0,20
J_{if} [μg cm ⁻² h ⁻¹]	7,04	8,91	95,69	120,13	4,54	6,15	4,22
$\langle E \rangle$	1,15	1,59	1,15	1,59	2,51	3,40	2,12
$\langle \Delta \phi \rangle$ [mV]	7,3	25,9	7,3	25,9	57,8	84,3	45,0
$\langle t \rangle$ 10 ³	4,1	2,3	53	32	3,1	1,7	2,9
A_{min} [cm ²]	106,5	84,2	7,8	6,2	165,2	122,0	177,7

Ioninvaihtokuidut mahdollistavat hallitun lääkeannostelun iontoforeesisysteemissä. Ioninvaihtokuitujen käyttö voi tuoda merkittäviä parannuksia myös lääkeaineen kemialliselle säilyvyydelle, jolloin myös epästabiilimpia varattuja lääkeaineita voidaan varastoida ja annostella iontoforeettisesti yhä hallitummin. Tässä työssä toimivaksi vaihtoehdoksi osoittautui Smopex[®]-102-ioninvaihtokuitu, kun testilääkkeenä oli takriini.

Smopex[®]-102-kuituun sidotun takriinin iontoforeettinen vuo ei kasvanut paljoakaan virrantiheyden funktiona. Iontoforeesipuolikennon prototyypeissä ongelmia aiheutti membraanin kiinnitys. Tämän seurauksena passiivinen vuo oli suurehko. Saman suuruusluokan passiivisia lääkevuoro-arvoja ovat esittäneet myös Vuorio *et. al.* [36]. Epidermiksi läpi tehdyissä iontoforeesikokeissa havaittiin myös satunnaiselta vaikuttava anomalia mittausten alkuosassa (kuva 31). Syy lienee se, että takriinia on päässyt akseptoritilaan kennon kasauksen yhteydessä.

8. Jatkotutkimusehdotukset

Tämä työ on osa projektia, jonka päämääränä on rakentaa kaupallinen transdermaalinen iontoforesilaite ei-invasiiviseen lääkeannosteluun. Työssä on optimoitu donoripuolikennon perusrakenne. Rakennetta ja materiaaleja on kuitenkin tutkittava ja kehitettävä edelleen. Elektrodimateriaalista voisi saada tiiviimmän pinnoittamalla kennon ulkopuolinen elektrodipinta hydrofobisella pinnoitteella esimerkiksi silkkipainon avulla. Sisäpuoliseen pinnoitteeseen voitaisiin sisällyttää puolestaan pH-puskuri, jolloin elektroditilan tilavuus pienenesi merkittävästi. Kokoa voidaan pienentää myös integroimalla virtalähde osaksi kennosysteemiä.

Donorikennon (anodin) lisäksi myös katodipuoli on suunniteltava, jotta lopputuloksena on kompakti iontoforesisysteemi. Katodi vaatii myös pH-puskurin, kun kennossa käytetään inerttiä elektrodia. Elektrodit ovat yleensä rinnakkain iontoforesilaitteessa, mutta vaihtoehtoisesti anodin ympärillä oleva katodielektrodi on mahdollista toteuttaa.

Jatkotutkimuksissa voitaisiin testata myös erilaisten lääkeaineiden iontoforesia. Erityisen kiinnostavia iontoforeettisesti annosteltavia lääkeaineita ovat muun muassa apomorfiini ja tietyt peptidilääkkeet, joilla on lyhyt puoliintumisaika ihmiselimistössä.

Peptidilääkkeiden molekyylipaino on suuri, mikä voi rajoittaa iontoforesia. Kuinka suuri raja-arvo on, on yksi keskeinen jatkotutkimuskohde. Suurimolekyylisten peptidilääkkeiden annostelua voisi helpottaa esimerkiksi mikroneulojen avulla.

Lääkkeiden kemiallinen säilyvyys voi olla merkittävästi parempi ioninvaihtokuidussa kuin normaalina lääkeliuoksena. Ioninvaihtokuitujen toimintaa on tutkittava kuitenkin kullekin lääkeaineelle erikseen.

Tässä työssä käytettiin kennon sisällä Nafion[®]-115-membraania, joka kuivuu nopeasti kuivasäilytyksessä samalla menettäen toiminnallisuutensa. Varastoinnin

kannalta tämän kaltainen membraani voi olla hankala, minkä vuoksi parempia ratkaisuja on syytä tutkia.

LÄHDELUETTELO

- 1 Vuorio, M.; Manzanares, J. A.; Murtomäki, L.; Hirvonen, J.; Kankkunen, T.; Kontturi, K. "Ion-Exchange fibers and drugs: a transient study", *J. Contr. Rel.* **91** (2003), 439-448
- 2 Adams, B. A.; Holmes, E. L. "Absorptive properties of synthetic resins. Part 1", *J. Soc. Chem. Ind.* **54** (1935), 1T - 6T.
- 3 Jaskari, T.; Vuorio, M.; Kontturi, K.; Manzanares, J. A.; Hirvonen, J. "Ion-exchange fibers and drugs: an equilibrium study", *J. Contr. Rel.* **70** (2001), 219-229.
- 4 Guo, X.; Ghang, R.-K.; Hussain, M. A. "Ion-Exchange Resins as Drug Delivery Carriers", *J. Pharm. Sci.* **98** (2009), 3886-3902.
- 5 Hänninen, K. *Characterization of Ion-Exchange Fibers for Controlled Drug Delivery*, Division of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Helsinki, Academic Dissertation, Helsinki, 2008.
- 6 Helfferich, F. G. *Ion Exchange*, Dover Publications Inc., New York, 1995.
- 7 Kankkunen T. *Controlled Transdermal Drug Delivery by Iontophoresis and Ion-Exchange Fiber*, Pharmaceutical Technology Division, Department of Pharmacy, University of Helsinki, Academic Dissertation, Helsinki, 2002.
- 8 Kontturi, K.; Murtomäki, L.; Manzanares, J. A. *Ionic Transport Processes*, Oxford University Press Inc., New York, 2008.
- 9 Kontturi, K.; Savonen, A.; Vuoristo, M. "Study of Adsorption and Ion-Exchange Properties of Some Porous Membranes", *Acta Chem. Scand.* **48** (1994), 1-11.
- 10 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** (2002), 273.
- 11 Sprockel, O. L.; Price, J. C. "Evaluation of sustained release aqueous suspensions containing microencapsulated drug-resin complexes", *Drug Dev. Ind. Pharm.* **15** (1989), 1275-1287.

- 12 Conaghey, O. M.; Corish, J.; Corrigan, O. I. "The release of nicotine from a hydrogel containing ion exchange resins", *Int. J. Pharm.* **170** (1998), 215-224.
- 13 Ramírez, P.; Alcaraz, A.; Mafé, S.; Pellicer, J. "Donnan Equilibrium of Ionic Drugs in pH-Dependent Fixed Charge Membranes: Theoretical Modeling", *J. Colloid Interface Sci.* **253** (2002), 171-179.
- 14 Conaghey, O. M.; Corish, J.; Corrigan, O. I. "Iontophoretically assisted in vitro membrane transport of nicotine from a hydrogel containing ion exchange resins", *Int. J. Pharm.* **170** (1998), 225-237.
- 15 Vuorio, M. *The use of ion-exchange fibers in controlled transdermal iontophoretic drug delivery*, Department of Chemical Technology, Helsinki University of Technology, Academic Dissertation, Espoo, 2004.
- 16 Lin, W.; Hsieh, Y. L. "Kinetics of metal ion adsorption on ion-exchange resins and chelating fibers", *Ind. Eng. Chem. Res.* **35** (1996), 3817-3821.
- 17 Lakshminarayanaiah, N. *Equations of Membrane Biophysics*, Academic Press, Inc., London, 1984.
- 18 Guggenheim, E. A. "The conceptions of electrical potential difference between two phases and the individual activities of ions", *J Phys. Chem. A* **33** (1929), 842.
- 19 Hänninen, K. R.; Murtomäki, L. S.; Kaukonen, A. M.; Hirvonen, J. T. "The effect of valence on the ion-exchange process: Theoretical and experimental aspects on compound binding/release" *J. Pharm. Sci.* **96** (2007), 117-131.
- 20 Kriwet, B.; Kissel, T. "Interactions between bioadhesive poly(acrylic acid) and calcium ions", *Int. J. Pharm.* **127** (1996), 135-145.
- 21 Uchida, R.; Sato, T.; Tanigawa, H.; Uno, K. "Azulene incorporation and release by hydrogel containing methacrylamide propyltrimethylammonium chloride, and its application to soft contact lens", *J. Contr. Rel.* **92** (2003), 259-264.
- 22 Kunin, R.; Myers, R. J. "Exchange equilibria in anion-exchange resins: Porous exchangers", *Discuss Faraday Soc.* **7** (1949), 114-118.
- 23 Kunin, R.; Myers, R. J. *Ion exchange resins*, John Wiley & Sons Inc., New York, 1952.

- 24 Chen, Y.; Burton, M. A.; Codde, J. P.; Napoli, S.; Martins, I. J. "Evaluation of ion-exchange microspheres as carriers for the anticancer drug doxorubicin: In vitro studies", *J. Pharm. Pharmacol.* **44** (1992), 211-215.
- 25 Sriwongjanya, M.; Bodmeier, R. "Effect of ion exchange resins on the drug release from matrix tablets", *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **46** (1998), 321-327.
- 26 Raghunathan, Y.; Amsel, L.; Hinsvark, O.; Bryant, W. "Sustained- release drug delivery system I: Coated ion-exchange resin system for phenylpropanolamine and other drugs", *J. Pharm. Sci.* **70** (1981), 379-384.
- 27 Irwin, W. J.; MacHale, R.; Watts, P. J. "Drug-delivery by ion-exchange. Part VII: Release of acidic drugs from anionic exchange resinates complexes", *Drug Dev. Ind. Pharm.* **16** (1990), 883-898.
- 28 Ranade, V. V. "Drug delivery systems: 3B. Role of polymers in drug delivery", *J. Clin. Pharmacol.* **30** (1990), 107-120.
- 29 Abdekhodaie, M. J.; Wu, X. Y. "Drug loading onto ion-exchange microspheres: Modeling study and experimental verification", *Biomaterials.* **27** (2006), 3652-3662.
- 30 Sawaya, A.; Benoit, J.-P.; Benita, S. "Binding mechanism of doxorubicin in ion-exchange albumin microcapsules", *J. Pharm. Sci.* **76** (1987), 475-480.
- 31 Irwin, W. J.; Belaid, K. A.; Alpar, H. O. "Drug-delivery by ion-exchange. Part III: Interaction of ester pro-drugs of propranolol with cationic exchange resins", *Drug Dev. Ind. Pharm.* **13** (1987), 2047-2066.
- 32 Åkerman, S.; Svarfvar, B.; Kontturi, K.; Näsman, J.; Urtti, A.; Paronen, P.; Järvinen, K. "Influence of ionic strength on drug adsorption onto and release from a poly(acrylic acid) grafted poly(vinylidene fluoride) membrane", *Int. J. Pharm.* **178** (1999), 67-75.
- 33 Kril, M. B.; Fung, H.-L. "Influence of hydrophobicity on the ion exchange selectivity coefficients for aromatic amines", *J. Pharm. Sci.* **79** (1990), 440-443.
- 34 Liu, Z.; Wu, X. Y.; Bendayan, R. "In vitro investigation of ionic polysaccharide microspheres for simultaneous delivery of chemosensitizer and antineoplastic agent to multidrug-resistant cells", *J. Pharm. Sci.* **88** (1999), 412-418.

- 35 Liu, Z.; Cheung, R.; Wu, X. Y.; Ballinger, J. R.; Bendayan, R. "A study of doxorubicin loading onto and release from sulfopropyl dextran ion-exchange microspheres", *J. Contr. Rel.* **77** (2001), 213-224.
- 36 Vuorio, M.; Murtomäki, L.; Hirvonen, J.; Kontturi, K. "Ion-exchange fibers and drugs: a novel device for the screening of iontophoretic systems", *J. Contr. Rel.* **97** (2004), 485-492.
- 37 Borodkin, S.; Yunker, M. H. "Interaction of amine drugs with a polycarboxylic acid ion-exchange resin", *J. Pharm. Sci.* **59** (1970), 481-486.
- 38 Kunin, R. "Ion exchange", *Anal. Chem.* (1949), 21: 87-96.
- 39 Farag, Y.; Nairn, J. G. "Rate of release of organic carboxylic acids from ion-exchange resins", *J. Pharm. Sci.* **77** (1988), 872-875.
- 40 Åkerman, S.; Viinikka, P.; Svarfvar, B.; Järvinen, K.; Kontturi, K.; Näsman, J., Urtti, A.; Paronen, P. "Transport of drugs across porous ion exchange membranes", *J. Contr. Rel.* **50** (1998), 153-166.
- 41 Sawaya, A.; Fickat, R.; Benoit, J.-P.; Puisieux, F.; Benita, S. "Ion-exchange albumin microcapsules of doxorubicin: an in vitro release kinetic evaluation", *J. Microencapsulation* **5** (1988), 255-267.
- 42 Bhandari, V. M.; Juvekar, V. A.; Patwardhan, S. R. "Sorption of dibasic acids on weak base resins", *Ind. Eng. Chem. Res* **32** (1993), 200-206.
- 43 Chen, L.; Yang, G.; Zhang, J. "A study on the exchange kinetics of ion-exchange fiber", *React. Funct. Polym.* **29** (1996), 139-144.
- 44 Onsager, L. "Reciprocal relations in irreversible processes. I.", *Phys. Rev.* **37** (1931), 405-426.
- 45 Katchalsky, A.; Kedem, O. "Thermodynamics of flow processes in biological systems", *Biophys. J.* **2** (1962), 53 - 78.
- 46 Merk, H. J. "The macroscopic equations for simultaneous heat and mass transfer in isotropic, continuous and closed systems", *Appl. Sci. Res.* **8** (1959), 73 - 99.
- 47 Katchalsky, A.; Curran, P. F. *Nonequilibrium thermodynamics in biophysics*, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1965.

- 48 Keister, J. C.; Kasting, G. B. "Ionic mass transport through a homogeneous membrane in the presence of a uniform electric field", *J. Membr. Sci.* **29** (1986), 155 - 167.
- 49 Kasting, G. B.; Keister, J. C. "Application of electrodiffusion theory for a homogeneous membrane to iontophoretic transport through skin", *J. Contr. Rel.* **8** (1989), 195 - 210.
- 50 Goldman, D. D. "Potential impedance and rectification in membranes", *J. Gen. Physiol.* **27** (1943), 37 - 60.
- 51 Planck, M. "Über die erregung von elektrizitat and wärme in elektrolyten", *Ann. Phys. Chem.* **39** (1890), 161 - 186.
- 52 Hirvonen, J.; Murtomäki, L.; Kontturi, K. "Experimental verification of the mechanistic model for transdermal transport including iontophoresis", *J. Contr. Rel.* **56** (1998), 169 - 174.
- 53 Kontturi, K.; Murtomäki, L. "Mechanistic model for transdermal transport including iontophoresis", *J. Contr. Rel.* **41** (1996), 177 - 185.
- 54 Kasting, G. B.; Bowman, L. A. "DC electrical properties of frozen, excised human skin", *Pharm. Res.* **7** (1990), 134 - 143.
- 55 Wearley, L.; Chien, Y. W. "Enhancement of the in vitro skin permeability of azidothymidine (AZT) via iontophoresis and chemical enhancer", *Pharm. Res.* **7** (1990), 34 - 40.
- 56 Aquilella, V. M.; Mafé, S.; Pellicer, J. "Ionic transport through a homogeneous membrane in the presence of simultaneous diffusion conduction and convection", *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1.* **85** (1989), 223 - 235.
- 57 Murtomäki, L.; Kallio, T.; Lahtinen, R.; Kontturi, K. *Sähkökemia*, Kopijyvä Oy, Jyväskylä, 2009.
- 58 Imanidis, G.; Luetolf, P. "An extended model based on the modified Nernst-Planck equation for describing transdermal iontophoresis of weak electrolytes", *J. Pharm. Sci.* **95** (2006), 1434 - 1447.
- 59 Kwan, K. C. "Oral bioavailability and first-pass effects", *Drug Metab. Dispos.* **25** (1997), 1329 - 1336.

- 60 Jaskari, T.; Vuorio, M.; Kontturi, K.; Urtti, A.; Manzanares, J. A.; Hirvonen, J. "Controlled transdermal iontophoresis by ion-exchange fiber", *J. Contr. Rel.* **67** (2000), 179 - 190.
- 61 Prausnitz, M. R. "Microneedles for transdermal drug delivery", *Adv. Drug Deliv. Rev.* **56** (2004), 581-587.
- 62 Jadoul, A.; Bouwstra, J.; Pr at, V. "Effects of iontophoresis and electroporation on the stratum corneum: review of the biophysical studies", *Adv. Drug Deliv. Rev.* **35** (1999), 89 - 105.
- 63 Wang, Y.; Thakur, R.; Fan, Q.; Michniak, B. "Transdermal iontophoresis: combination strategies to improve transdermal iontophoretic drug delivery", *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **60** (2005), 179 - 191.
- 64 Ghosh, T. K.; Banga, A. K.; Bose, S. "Iontophoresis and electroporation: comparison and contrasts", *Int. J. Pharm.* **179** (1999), 1-19.
- 65 Kigasawa, K.; Kajimoto, K.; Watanabe, M.; Kanamura, K.; Saito, A.; Kogure, K. "In vivo transdermal delivery of diclofenac by ion-exchange iontophoresis with geraniol", *Biol. Pharm. Bull.* **32** (2009), 684 - 687.
- 66 Molokhia, S. A.; Zhang, Y.; Higughi, W. I.; Li, S. K. "Iontophoretic Transport Across a Multiple Membrane System", *J. Pharm. Sci.* **97** (2008), 490-505.
- 67 Tortora, G. J.; Derrickson, B. *Principles of anatomy and physiology*, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, 2006.
- 68 Menon, G. K. "New insight into skin structure: scratching the surface", *Adv. Drug Deliv. Rev.* **54** (2002), S3 - S17.
- 69 McCarley, K. D.; Bunge, A. L. "Pharmacokinetic models of dermal absorption", *J. Pharm. Sci.* **90** (2001), 1699 - 1719.
- 70 Barry, B. W. "Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery", *Eur. J. Pharm. Sci.* **14** (2001), 101 - 114.
- 71 Moser, K.; Kriwet, K.; Naik, A.; Kalia, Y. N.; Guy, R. H. "Passive skin penetration enhancement and its quantification in vitro", *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **52** (2001), 103 - 112.

- 72 Glikfeld, P.; Cullander, C.; Hinz, R. S.; Guy, R. H. "A new system for in vitro studies of iontophoresis", *Pharm. Res.* **5** (1988), 443 - 446.
- 73 Pikal, M. J. "The role of electroosmotic flow in transdermal iontophoresis", *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **46** (2001), 281-305.
- 74 Potts, R. O.; Guy, R. H. "Predicting skin permeability", *Pharm. Res.* **9** (1992), 663 - 668.
- 75 Bunge, A. L.; Cleek, R. L. "A new method for estimating dermal absorption from chemical exposure. 1. General approach", *Pharm. Res.* **10** (1993), 497 - 506.
- 76 Hadgraft, J. "Structure-activity relationships and percutaneous absorption", *J. Contr. Rel.* **15** (1991), 221 - 226.
- 77 El Tayar, N.; Tsai, R.-S.; Testa, B.; Carrupt, P.-A.; Hansch, C.; Leo, A. "Percutaneous penetration of drugs: a quantitative structure-permeability relationship study", *J. Pharm. Sci.* **80** (1991), 744 - 749.
- 78 Kasha, P. C.; Banga, A. K. "A review of patent literature for iontophoretic delivery and devices", *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* **3** (2009), 143 - 152.
- 79 Meidan, V. M.; Al-Khalili, M.; Michniak, B. B. "Enhanced iontophoretic delivery of buspirone hydrochloride across human skin using chemical enhancers", *Int. J. Pharm.* **264** (2003), 73-78.
- 80 Bhatia, K. S.; Singh, J. "Effect of linolenic acid/ethanol or limonene/ethanol and iontophoresis on the in vitro percutaneous absorption of LHRH and ultrastructure of human epidermis", *Int. J. Pharm.* **180** (1999), 235-250.
- 81 Femenía-Font, A.; Balaguer-Fernández, C.; Merino, V.; López-Castallano, A. "Combination strategies for enhancing transdermal absorption of sumatriptan through skin", *Int. J. Pharm.* **323** (2006), 125-130.
- 82 Pillai, O.; Nair, V.; Panchagnula, R. "Transdermal iontophoresis of insulin: IV. Influence of chemical enhancers", *Int. J. Pharm.* **269** (2004), 109-120.
- 83 Rizwan, M.; Aqil, M.; Talegaonkar, S.; Azeem, A.; Sultana, Y.; Ali, A. "Enhanced Transdermal Drug Delivery Techniques: An Extensive Review of Patents", *Rec. Patents Drug Deliv. Formul.* **3** (2009), 105-124.

- 84 Johnson, M. T.V.; Lee, N. H. *pH buffered electrode for medical iontophoresis*, US Patent, **4,973,303**, 1990.
- 85 Kalluri, H.; Banga, A. K. "Transdermal Delivery of Proteins", *AAPS Pharm. Sci. Tech.* **12** (2011), 431-441.
- 86 Kanikkannan, N. "Iontophoresis-Based Transdermal Delivery Systems", *Biodrugs* **16** (2002), 339-347.
- 87 TAIKUKU PHARMA USA INC. http://www.teikokuusa.com/news_01.html. 08.05.2009 (katsottu 3.11.2011).
- 88 Anderson, C. R.; Anderson, C. J.; Grace, L. A.; Morris, R. L. *Power source for iontophoretic drug delivery systems*, US Patent, **6,653,014 B2**, Minnesota, 2003.
- 89 Hause, R. F.; Beck, J. E. *Iontophoresis apparatus and method*, US Patent, **US2008/0058699 A1**, Salt Lake City, 2008.
- 90 Vranken, J. H.; Dijkgraaf, M. G. W.; Kruis, M. R.; van Dasselaar, N. T.; van der Vegt, M. H. "Iontophoretic administration of S(C)-ketamine in patients with intractable central pain: A placebo-controlled trial", *Pain* **118** (2005), 224-231.
- 91 Subramony, J. A.; Sharma, A.; Phipps, J. B. "Microprocessor controlled transdermal drug delivery", *Int. J. Pharm.* **317** (2006), 1-6.
- 92 Kalia, Y. N.; Naik, A.; Garrison, J.; Guy, R. H. "Iontophoretic drug delivery", *Adv. Drug Deliv. Rev.* **56** (2004), 619-658.
- 93 SAFEGUARD. <http://www.safeguard.com/press-room/partner-companies-press-releases/8-30-2011-fda-requests-additional-information-regarding-nupathes-migraine-patch-in-complete-response-letter>. Ilmoitettu 30.8.2011, tieto haettu 20.01.2012.
- 94 Pierce, M.; Marbury, T.; O'Neill, C.; Siegel, S.; Du, W.; Sebree, T. "Zelrix™: A Novel Transdermal Formulation of Sumatriptan", *Headache* **49** (2009), 817-825.
- 95 Goldstein, J. "Transdermal Sumatriptan for Acute Treatment of Migraine", (Berliini, Saksa 23.-26.6.2011), The 15th Congress of the International Headache Society.
- 96 Koulu, M.; Tuomisto, J.; Kalso, E.; Moilanen, E. *Farmakologia ja toksikologia*, 6. painos, Medicina, 2007, s. 469 - 473.

- 97 DRUGBANK DATABASE. <http://www.drugbank.ca/drugs/APRD00690>. Tieto haettu 23.11.2011.
- 98 SCIFINDER ONLINE.
<https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>.
Tieto haettu: 23.11.2011.
- 99 SRC PHYSPROP DATABASE. <http://www.syrres.com/what-we-do/databaseforms.aspx?id=386>. Haettu: 23.11.2011.
- 100 Mälkiä, A.; Liljeroth, P.; Kontturi, A. K.; Kontturi, K. "Electrochemistry at Lipid Monolayer-Modified Liquid-Liquid Interfaces as an Improvement to Drug Partitioning Studies", *J. Phys. Chem. B* **105** (2001), 10844 - 10892.
- 101 Wagstaff, A. J.; McTavish, D. "Tacrine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in Alzheimer's disease", *Drugs Aging* **4** (1994), 510 - 540.
- 102 Hoeck, U.; Orup Jacobsen, L.; Greilgard, B. "Comparison of pig skin and human skin for in vitro percutaneous study of morphine prodrug", *Proc. Int. Symp. Control. Release Bioact. Mater.* **21** (1994), 425-426.
- 103 Jeffery, G. H.; Bassett, J.; Mendham, J.; Denney, R. C. *Vogel's textbook of quantitative chemical analysis*, John Wiley and Sons Inc., London, 1989.
- 104 Narayanan, R. M. "First Order Exponential Approximations for Small Arguments", *IEEE Aerosp. Electron. Syst. Mag.* **9** (1994), 33-35.
- 105 Higuchi, W. "Analysis of data on the medicament release from ointments", *J. Pharm. Sci.* **51** (1962), 802-804.
- 106 Yu, L.; Li, S.; Yuan, Y.; Dai, Y.; Liu, H. "The delivery of ketoprofen from a system containing ion-exchange fibers", *Int. J. Pharm* **319** (2006), 107 - 113.
- 107 Evans, D. J.; Morriss, G. P. *Statistical mechanics of nonequilibrium liquids*, Academic Press, London, 1990.
- 108 Philipse, A; Vrij, A. "The Donnan equilibrium: I. On the thermodynamic foundation of the Donnan equation of state", *J- Phys.: Condens. Matter* **23** (2011), 1 - 11.

- 109 Staby, A.; Jensen, I. H. "Comparison of chromatographic ion-exchange resins II. More strong anion-exchange resins", *J. Chromatogr. A* **908** (2001), 149-161.
- 110 Staby, A.; Jensen, I. H.; Mollerup, I. "Comparison of chromatographic ion-exchange resins I. Strong anion-exchange resins", *J. Chromatogr. A* **897** (2000), 99 - 111.
- 111 McIlvaine, T. C. "A buffer solution for colorimetric comparison", *J. Biol. Chem.* **49** (1921), 183 - 186.
- 112 Britton, H. T. S.; Robinson, R. A. "Universal buffer solution and the dissociation constant of veronal", *J. Chem. Soc.* **198** (1931), 1456 - 1462.
- 113 Lakshminarayanaiah, N. "Transport phenomena in artificial membranes", *Chem. Rev.* **65** (1965), 491 - 565.
- 114 Brown, M. B.; Martin, G. P.; Jones, S. A.; Akomeah, F. K. "Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects", *Drug Deliv.* **13** (2006), 175 - 187.
- 115 Marieb, E. N. *Human anatomy and physiology*, Benjamin Cummings, San Francisco, 1997.
- 116 Sathyan, G.; Ritschel, W. A.; Hussain, A. S. "Transdermal delivery of tacrine: I. Identification of a suitable delivery vehicle", *Int. J. Pharm.*, **114** (1995), 75 - 83.
- 117 TAIKUKO PHARMA USA INC. http://www.teikokuusa.com/tpu_brochure.pdf. Katsottu 4.11.2011.
- 118 TAIKUKU PHARMA USA INC. http://www.teikokuusa.com/news_01.html. 08.05.2009.
- 119 Gleek, R. L.; Bunge, A. L. "A new method for estimating dermal absorption from chemical exposure. 1. General approach", *Pharm. Res.* **10** (1993), 497 - 506.

KUIDUN LATAUKSEN SIMULOINTI

Tarkastellaan ioninvaihtosysteemiä, jossa kationista lääkeainetta ladataan ensin ioninvaihtokuituun lääkeaineliuoksessa (konsentraatio c_0). Kuidun aktiivisen ryhmän varaus on pH:sta riippumatta -1. Latauksen jälkeen kuitu siirretään NaCl-liuokseen, jonka pH:ta kontrolloidaan lisäämällä suolahappoa tai natriumhydroksidia. Tässä systeemissä natriumin ja lääkkeen taseet ovat muotoa

$$\begin{cases} n_{\text{Na}^+} = m^w c_s + \bar{m}X = m^w c_{\text{Na}^+} + \bar{m}\bar{c}_{\text{Na}^+} \\ n_{\text{DH}^+} = m^w c_0 = m^w c_{\text{DH}^+} + \bar{m}\bar{c}_{\text{DH}^+} \end{cases} \Leftrightarrow \quad (99)$$

$$\begin{cases} c_{\text{Na}^+} = c_s + rX - r\bar{c}_{\text{Na}^+} \\ c_{\text{DH}^+} = c_0 - r\bar{c}_{\text{DH}^+} \end{cases},$$

jossa c_s on NaCl:n konsentraatio ja $r =$ kuidun massa \bar{m} /nesteen massa m^w .
Systeemin elektroneutraalisuudet ovat muotoa

$$\begin{cases} c_{\text{Na}^+} + c_{\text{H}^+} + c_{\text{DH}^+} = c_{\text{OH}^-} + c_{\text{Cl}^-} \text{ {vesi - faasissa}} \\ \bar{c}_{\text{Na}^+} + \bar{c}_{\text{H}^+} + \bar{c}_{\text{DH}^+} = \bar{c}_{\text{OH}^-} + \bar{c}_{\text{Cl}^-} + X \text{ {ioninvaihtajassa}} \end{cases} \quad (100)$$

Käyttämällä partitiovakion määritelmää, saadaan

$$\bar{c}_i = c_i K_{p,i}^{ch} e^{-z_i f \Delta \phi_D} = c_i k_i v^{z_i}, \quad (101)$$

jossa $k_i = 1$, kun $i \neq \text{DH}^+$. Lisäksi paikallisen elektroneutraalisuuden mukaan

$$\bar{c}_{\text{Cl}^-} = c_{\text{Cl}^-} v^{-1} = (c_{\text{Na}^+} + c_{\text{H}^+} + c_{\text{DH}^+} - c_{\text{OH}^-}) v^{-1}, \quad (102)$$

joten yhtälöstä (101) supistuu hydroksidi-ionin konsentraatio

$$\begin{aligned} c_{\text{Na}^+} v + c_{\text{H}^+} v + k_{\text{DH}^+} c_{\text{DH}^+} v - c_{\text{OH}^-} v^{-1} - c_{\text{Cl}^-} v^{-1} \\ = (v - v^{-1})(c_{\text{Na}^+} + c_{\text{H}^+}) + k_{\text{DH}^+} c_{\text{DH}^+} v - c_{\text{DH}^+} v^{-1} = X. \end{aligned} \quad (103)$$

Toisaalta taseyhtälöistä (100) saadaan yhtälön (102) avulla

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{c}_{\text{Na}^+} = \frac{c_s + rX}{1 + rv} v \text{ ja } c_{\text{Na}^+} = \frac{c_s + rX}{1 + rv} \\ \bar{c}_{\text{DH}^+} = \frac{k_{\text{DH}^+} c_0 v}{k_{\text{DH}^+} r v + 1} \text{ ja } c_{\text{DH}^+} = \frac{c_0}{1 + k_{\text{DH}^+} r v} \end{array} \right. \quad (104)$$

jolloin taseyhtälö voidaan johtaa muotoon

$$\begin{aligned} & c_0(1 + rv)(k_{\text{DH}^+} v^2 - 1) + (1 + k_{\text{DH}^+} rv) \\ & \times [(c_s + c_{\text{H}^+} + c_{\text{H}^+} rv)(v^2 - 1) - (r + v)X] = 0. \end{aligned} \quad (105)$$

IONTOFOREESI NEUTRAALIN MEMBRAANIN YLI

Iontoforeettinen systeemi toimii niin sanotussa *quasi-steady-state*-tilassa, mikä tarkoittaa sitä että systeemin vuo membraanin sisällä voidaan olettaa vakioksi. Jos systeemi jakautuu kahteen osaan α ja β , joissa lähtötilanteen konsentraatiot ovat $c^\beta(0) = 0$ ja $c^\alpha(0) = c_0$, ja membraanin oletetaan olevan neutraali, massatasapainoksi saadaan [8]

$$j_i = \frac{v^\beta}{A} \frac{dc^\beta}{dt} = -D_i \frac{dc_i}{dx} + \frac{t_i}{z_i F} i, \quad (106)$$

jossa

$$t_i = \frac{z_i^2 D_i c_i}{z_i^2 D_i c_i + \sum_{k \neq i} z_k^2 D_k c_k} \approx \frac{z_i^2 D_i c_i}{\sum_{k \neq i} z_k^2 D_k c_k} \{z_i^2 D_i c_i \ll z_k^2 D_k c_k\}.$$

Yhtälö (106) voidaan johtaa muotoon

$$-\frac{j_i}{D_i} \approx \frac{dc_i}{dx} - \frac{z_i c_i}{\sum_{k \neq i} z_k^2 D_k c_k} \frac{i}{F} = \frac{dc_i}{dx} - B c_i \{B = \text{vakio}\}, \quad (107)$$

jonka ratkaisuksi separoituu

$$c_i = \frac{A}{B} e^{Bx} + \frac{j_i}{B D_i}. \quad (108)$$

Vakio A määräytyy reunaehdosta

$$\begin{aligned} c_i(0) &= \frac{A}{B} + \frac{j_i}{B D_i} = c^\alpha \Leftrightarrow A = B c^\alpha - \frac{j_i}{D_i} \\ \Rightarrow c_i(x) &= \left(c^\alpha - \frac{j_i}{B D_i} \right) e^{Bx} + \frac{j_i}{B D_i}. \end{aligned} \quad (109)$$

Vastaavasti

$$c_i(h) = c^\beta = \left(c^\alpha - \frac{j_i}{B D_i} \right) e^{Bh} + \frac{j_i}{B D_i}, \quad (110)$$

joten

$$j_i = B D_i \frac{c^\beta - c^\alpha e^{Bh}}{1 - e^{Bh}} = B D_i \frac{c^\alpha e^{Bh} - c^\beta}{e^{Bh} - 1}. \quad (111)$$

Membraanin yli muodostuva massatase saadaan yhtälöllä:

$$c_0 V^\alpha = c^\alpha(t) V^\alpha + c^\beta(t) V^\beta \Rightarrow c^\alpha(t) = c_0 - \frac{V^\beta}{V^\alpha} c^\beta(t). \quad (112)$$

Yhdistämällä tämä yhtälöön (111), saadaan

$$c^\beta(t) = \frac{V^\alpha e^{Bh}}{V^\alpha + V^\beta e^{Bh}} c_0 (1 - e^{-k t}), \quad (113)$$

jossa
$$k = -\frac{A B D_i}{e^{Bh} - 1} \left(\frac{1}{V^\alpha} e^{Bh} + \frac{1}{V^\beta} \right).$$

Passiivisen diffuusion tapauksessa eksponentti-termi e^{Bh} supistuu MacLaurien sarjan mukaisesti muotoon [104]

$$e^{Bh} \approx 1 + Bh \{ Bh \ll 1 \}, \quad (114)$$

jolloin yhtälö (111) supistuu muotoon

$$j_i = D_i \frac{c^\alpha - c^\beta}{h} \quad (115)$$

ja yhtälö (113) muotoon

$$c^\beta(t) = \frac{V^\alpha}{V^\alpha + V^\beta} c_0 \left(1 - e^{-\frac{A D_i}{h} \left(\frac{1}{V^\alpha} + \frac{1}{V^\beta} \right) t} \right). \quad (116)$$