

Pitkäaikaisessa lääkeannostelussa hyödynnettävien
depot-lääkevalmisteiden valmistuksessa
käytettävien silikasoolien valmistusmenetelmien
kehitys

Pro Gradu
Turun yliopisto
Fysiikka
2026
Fil. yo. Leo Lahtinen
Tarkastajat:
dos. Mika Jokinen
FT Ermei Mäkilä

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-järjestelmällä

TURUN YLIOPISTO

Fysiikan laitos

Lahtinen, Leo Pitkäaikaisessa lääkeannostelussa hyödynnettävien depot-lääkevalmisteiden valmistuksessa käytettävien silikasoolien valmistusmenetelmien kehitys

Pro Gradu, 59 s., 1 liites.

Fysiikka

Maaliskuu 2026

Lääkkeiden annosteluun on kehitetty menetelmiä, jotka mahdollistavat lääkkeen hallitun vapautumisen elimistöön pitkällä aikavälillä. Tällöin pysytään pidempään terapeuttisella alueella parantaen lääkkeen vaikutusta ja samalla välttämällä ylimääräiset sivuvaikutukset. Pitkäaikaista liukenemista hyödyntävät depot-lääkevalmisteet voidaan injektoida kehoon haluttuun paikkaan. Niiden liukenemisnopeus määritetään ennalta valmistusvaiheessa oikeiden valmistusmenetelmien käytöllä.

Tutkimuksessa kehitettiin valmistusmenetelmien eri osa-alueita, joiden avulla voidaan muokata ja parantaa lopullista tuotetta. Tarkoituksena oli erityisesti kehittää silikasoolien valmistusprosesseja tutkimalla eri valmistusreseptien, lämpötilan ja soolin suodatuksen vaikutuksia soolin ja soolista sumukuivattujen mikropartikkelien ominaisuuksiin. Soolin geelytymisprosessia analysoitiin hyödyntämällä reometria ja valonsirontainstrumentteja, jotta saatiin selville geelytymiseen kuluva aika. Mikropartikkeleja analysoitiin SEM-kuvien avulla sekä MP-AESillä suorittamalla *in vitro* -dissoluutio. Näiden avulla voitiin arvioida lopullisen tuotteen laatua ja käytökelpoisuutta.

Tutkimuksessa todettiin, että lämpötilalla on merkittävä vaikutus soolin säilytysvaiheessa ja valmistusvaiheessa, joten säilytyksen vaikutus tulisi siten aina huomioida soolikohtaisesti ja valitsemalla soolille sopiva lämpötila. Soolin suodatuksella ei todettu olevan vaikutusta sen silikakonsentraatioon. Kuitenkin suodatus aiheuttaa soolissa rakenteellisen muutoksen, jonka vaikutus tulee tutkia ennen menetelmän käyttöönottoa. Suodatuksessa ei suositella PTFE-suodattimen käyttöä, sillä sen hydrofobisuus aiheuttaa niin suuren vastusvoiman, että prosessista tulee liian haastava.

DLS-tulosten perusteella voitiin päätellä, että suola, pienempi pH ja pienempi veden konsentraation suhde silikan lähtöaineen konsentraatioon verrattuna nopeuttavat geelytymistä. Soolin valmistusreseptillä ei ole merkittävää vaikutusta sumukuivattujen mikropartikkelien partikkelikokojakaumaan. SEM-kuvissa nähtiin vaihtelevissa määrin virheellisiä partikkeleita näytteiden välillä, mutta SEM-kuvien avulla ei voida päätellä, ovatko vaihtelut seurausta eri valmistusmenetelmien käytöstä. Silikapitoisuudet olivat valmistusmenetelmästä riippumatta lähes poikkeuksetta noin 78 %.

Asiasanat: Depot-lääkevalmiste, silika, sooli, suodatus, sumukuivaus, mikropartikkelit, liukeneminen

Lyhenteet ja selitykset

BSE Backscattered electrons, takaisin sironneet elektronit

CA Cellulose acetate, selluloosa-asetaatti

CCD Charge-coupled device, varauskytketty piiri

CMP Capacitively coupled microwave plasma, kapasitiivisesti kytketty mikroaaltoplasma

DLS Dynamic light scattering, dynaaminen valonsironta

ELS Electrophoretic light scattering, elektroforeettinen valonsironta

ICP Inductively coupled plasma, induktiivisesti kytketty plasma

MIP Microwave induced plasma, mikroaaltoindusoitu plasma

MP-AES Microwave plasma atomic emission spectrometry, mikroaaltoplasma-atomiemissiospektrometria

PSD Particle size distribution, partikkelikokojakauma

PTA Particle tracking analysis, partikkelien seurantaan perustuva analyysi

PTFE Polytetrafluoroethylene, polytetrafluorieteeni

SE Secondary electrons, sekundäärielektronit

SED Secondary electron detector, sekundäärielektronidetektori

SEM Scanning electron microscopy, pyyhkäisyelektronimikroskopia

SLS Static light scattering, staattinen valonsironta

TEOS Tetraethyl orthosilicate, tetraetyyliortosilikaatti

TMOS Tetramethyl orthosilicate, tetrametyyliortosilikaatti

TTL Through-the-Lens, linssin kautta tapahtuva havainnointi

WD Working distance, työskentelyetäisyys

Sisällys

Johdanto	1
1 Työn tausta	1
1.1 Depot-lääketeknologia	1
1.2 Soolin valmistus	4
1.2.1 Sooli	4
1.2.2 Reaktiot	4
1.2.3 Lämpötilan vaikutus	6
1.2.4 Soolin suodattaminen	7
1.3 Soolin analysointi	9
1.3.1 Reologia	9
1.3.2 Brownin liike	10
1.3.3 Valonsirontainstrumentit (DLS ja SLS)	11
1.4 Mikropartikkelien valmistus ja analysointi	13
1.4.1 Sumukuivaus	13
1.4.2 SEM	16
1.4.3 Depot-lääkevalmisteiden liukeneminen	17
1.4.4 MP-AES	18
2 Menetelmät	20
2.1 Soolien valmistus	20
2.2 Soolien suodatus	23
2.3 Reometri	24
2.4 DLS	24
2.5 SLS	25
2.6 Sumukuivaus	26
2.7 SEM	27

2.8	<i>In vitro</i> -dissoluutio	27
3	Tulokset ja havainnot	28
3.1	Geeliytymisaika lämpötilan funktiona	28
3.2	Soolien suodatus	30
3.3	Sumukuivatut soolit	35
3.3.1	Soolien geeliytymispisteet	35
3.3.2	SLS	40
3.3.3	SEM	42
3.3.4	<i>In vitro</i> -dissoluutio	49
4	Yhteenveto	53
5	Kiitokset	55
	Viitteet	56
	Liite: Tekoölyn käyttö tutkielmassa	59

Johdanto

Tutkimuksen tavoitteena on kehittää silikasoolien valmistusmenetelmiä, joiden avulla valmistetaan pitkäaikaiseen lääkeannosteluun tarkoitettuja depot-lääkevalmisteita. Pää tavoitteena on tutkia soolin erilaisten valmistusreseptien vaikutusta lopputuotteeseen, jonka lisäksi tutkitaan lämpötilan vaikutusta prosessin eri osiin, ja selvittää mahdollisuutta yksinkertaistaa soolin sterilisointiin käytettävää suodatusprosessia. Tutkittavia parametreja ovat geeliytymisaika, viskositeetti (geeliytymisaikaa tukevana mittaustuloksena), mikropartikkelien liukeneminen, mikropartikkelien silikapitoisuus, partikkelikokojakauma sekä mikropartikkelien muoto. Suodatusprosessia varten tutkitaan soolin suodattamisen haastavuutta sekä suodatuksen vaikutusta soolin silikapitoisuuteen ja partikkelikokojakaumaan.

Tutkimalla geeliytymisaikaa saadaan selville soolien stabiliteetti, jonka avulla voidaan päätellä minkälaisia sooleja voidaan valmistaa. Jos sooli geeliytyy liian nopeasti, niin se ei ole käyttökelpoinen. Tulosten avulla voidaan myös analysoida korreloiko geeliytymisaika mikropartikkelien liukenemiseen.

Tutkimuksessa perehdytään ensin käytettävän teknologian taustoihin, jonka jälkeen syvennytään käytettävien menetelmien periaatteisiin ja käytettäviin tutkimusmenetelmiin. Tutkittavat aiheet voidaan jakaa kolmeen alueeseen: lämpötilan vaikutus, soolien suodatus ja sumukuivattavien soolien tutkimus, jotka ovat analysoitu tutkimuksessa mainitussa järjestyksessä.

1 Työn tausta

1.1 Depot-lääketeknologia

Hallittuun lääkeannosteluun on kehitetty teknologioita, joiden avulla lääke liukenee ennalta määritellyllä nopeudella. Näistä vakuuttavin lienee tällä hetkellä sooligeeli-menetelmää hyödyntävä teknologia. Tämän avulla voidaan valmistaa niin kutsuttuja

depot-lääkevalmisteita, jotka pystyvät vapauttamaan lääkeaineen hyvinkin pitkäkestoisesti. Lääkemolekyylit eivät muodosta kovalenttisisidoksia geelin verkoston kanssa, jolloin lääkeannos pysyy ehjänä. Tämä on erityisen tärkeää, kun käytetään biologisia lääkkeitä. Lisäksi geeliin adsorboituneena proteiinien rakenne voi pysyä vakaampana. [1]

Biologiset lääkkeet kuten proteiinit ja peptidit tarvitsevat perinteisestä lääkeannostelusta poikkeavan annostelutavan, jotta niitä voidaan käyttää hyödyllisesti ja tehokkaasti. Proteiineja voidaan käyttää esimerkiksi rokotteenä tai niiden avulla voidaan korjata vahingoittunutta kudosta tai kokonaan korvata virheellisiä proteiineja kohdennetuilla alueilla. [2]

Silika toimii erinomaisena materiaalina depot-lääkevalmisteiden valmistamiseen. Sillä on hyvä biosopeutuvuus ja bioresorboituvuus (engl. bioresorbability). Bioresoorboituvuuden ansiosta injektoituja depoteja ei tarvitse kirurgisesti poistaa. Täten myös lääkeaineiden liukenemista voidaan kontrolloida materiaalin hajoamisella diffuusion sijaan. Tätä varten huokoskoon tulee olla pienempi kuin kapseloitujen molekyylien tai kapselointi tulee tehdä suljettuihin huokosiin. Pitkäaikaisen hajoamisen ansiosta injektointien määrää voidaan vähentää. Silikan imeytyttyä se poistuu kehosta virtsaan liuenneena pihappona ilman ylimääräisiä pilkkoutumisvaiheita, mikä helpottaa depotien käyttöä. [2, 3]

Depot-lääkevalmisteet tuovat mukanaan myös omat haasteensa. Lääkkeiden vapautumisnopeutta pitää pystyä hallitsemaan suuressakin mittakaavassa ja molekyylien biologisen aktiivisuuden tulee säilyä kapseloinnin aikana ja sen jälkeen. Depoteista tulee myös valmistaa erimuotoisia riippuen mihin kehonosaan valmiste injektoidaan. [2]

Liukeminen voi tapahtua joko bulkkieroosiolla (engl. bulk erosion) tai pintae-roosiolla (engl. surface erosion). Bulkkieroosio on yleisempi mekanismi materiaalin perustan eli matriisin hajoamisessa. Materiaalin hajotessa vesi tunkeutuu matriisiin,

kunnes materiaali on täysin liuennut [3]. Yleensä liukeneminen tapahtuu samanaikaisesti bulkkierosiolla ja pintaerosiolla. [2]

Geeli valmistettiin kahdessa osassa, joihin viitataan termein 1R ja 2R. R-arvolla puolestaan tarkoitetaan veden ainemäärän suhdetta tetraetyyliortosilikaatin (TEOS) ainemäärään. Aiemman tutkimustiedon perusteella 2R-arvon ja 2R pH:n vaikutus lopputuotteeseen tunnetaan. Tutkimuksessa arvioitiin miten 1R-arvon, 1R pH:n, NaCl:n ja soolin säilytysaika 5 °C:ssa vaikuttavat soolin ominaisuuksiin ja sumukui-vattujen mikropartikkelien liukenemiseen. Lisäksi tutkimuksessa tarkasteltiin miten lämpötilan muutokset vaikuttavat prosessin eri osiin. Tämän avulla voidaan selvittää missä lämpötiloissa sooleja voidaan säilyttää ja kuinka pitkään. Soolin säilytystä voidaan toisaalta hyödyntää muokkaamaan sen ominaisuuksia. Tämä tulee hyödylliseksi esimerkiksi proteiinien kohdalla, jolloin soolin valmistusparametrien muuttaminen on rajoitettua proteiinien herkkyuden takia [2].

Tutkimuksen tavoitteena on myös selvittää, voidaanko valmis sooli sterilisoida suodattimella sen sijaan, että sterilisoitaisiin jokainen lähtöaine erikseen. Tämä tekisi valmistusprosessista tehokkaampaa ja nopeampaa. Tällä hetkellä käytössä on polytetrafluorieteeni (PTFE)- ja selluloosa-asetaatti (CA)-suodattimet. PTFE:tä käytetään TEOSin suodattamiseen ja CA:ta muihin lähtöaineisiin. PTFE soveltuu erinomaisesti orgaanisiin liuoksiin, jonka takia se on parempi vaihtoehto TEOSin suodattamiseen kuin CA-suodatin. Tutkimuksessa seurataan suodattimen vaikutusta silikan konsentraatioon ja partikkelikokojakauman muutokseen. Suodattimen tutkimuksen tarkoituksena on saada yleiskäsitys suodattimien toimivuudesta, joten koejärjestely on yksinkertainen ja nopea suorittaa.

1.2 Soolin valmistus

1.2.1 Sooli

Aineiden seokset voidaan jaotella kolmeen eri osa-alueeseen perustuen niiden dimensioihin. Lähtien pienimmästä kokoluokasta nämä ovat liuos, kolloidi ja suspensio. Kolloidissa dispergoituneena olevien partikkelien koko tulee olla 1–1000 nanometrin välillä. Kolloidit jaotellaan sen muodostavien aineiden olomuotojen mukaan. Sooli on yksi näistä tapauksista, jossa nesteeseen on dispergoituneena kiinteitä rakenteita. Kun nesteeseen on dispergoituneena toista nestettä puhutaan puolestaan emulsiosta. Yleensä halutaan korostaa soolin erityistä rakennetta kolloidin ja suspension väliltä, jolloin voidaan puhua esimerkiksi kolloidisista partikkeleista rakentuvasta suspensiosta tai kolloidisesta suspensiosta. Tärkeä ero soolin ja suspension välillä on kuitenkin se, että soolin partikkelit eivät sedimentoidu. [4]

Sooli muuttuu geeliksi eli geeliiytyy olosuhteiden salliessa. Geelissä dispergoituneet partikkelit muodostavat yhtenäisen kolmiulotteisen rakenteen, jolloin sooli muuttuu nestemäisestä rakenteesta enemmän kiinteäksi. Neste jää partikkelien muodostaman verkoston väliin huokoisen materiaalin tapaan muodostaen geelimäisen olemuksen. Yleensä geeli muodostuu, kun soolin partikkelit kiinnittyvät toisiinsa kovalenttisilla sidoksilla. Tällöin geeliiytyminen on palautumaton reaktio. [5]

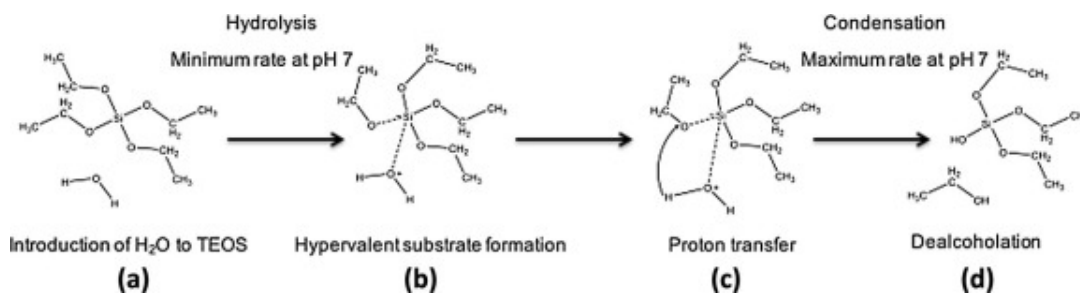
Soolin partikkelit agglomeroituvat van der Waals -voimien ansioista. Agglomeroituminen voi myös olla seurausta energian minimoinnista, jolloin partikkelien agglomeroituminen vähentää niiden kokonaispinta-alaa ja siten rajapintaenergiaa (engl. interfacial energy). Muodostuvan geelin rakenne on riippuvainen soolipartikkelien muodosta ja koosta. [5]

1.2.2 Reaktiot

Soolien valmistuksessa voidaan käyttää lähtöaineina useita eri alkoksiryhmiä. Eri-tyisen hyödyllisiä lähtöaineita ovat tetra-alkyyliortosilikaatit kuten TEOS tai tet-

rametyylisilikaatti (TMOS) [6]. Silikapohjainen geeli on parempi verrattuna muihin metallien alkoksidien muodostamiin geeleihin, koska se on halpa ja helppo puhdistaa, se on fyysisesti ja kemiallisesti hyvin vakaa, sillä on hyvä biosopeutuvuus ja biohajoavuus, ja sen aiheuttamat kudosreaktiot ovat suotuisia [1]. Ensisijaisen lähtöaineen valinta vaikuttaa myös mm. muihin mahdollisiin käytettäviin lähtöaineisiin. [7]

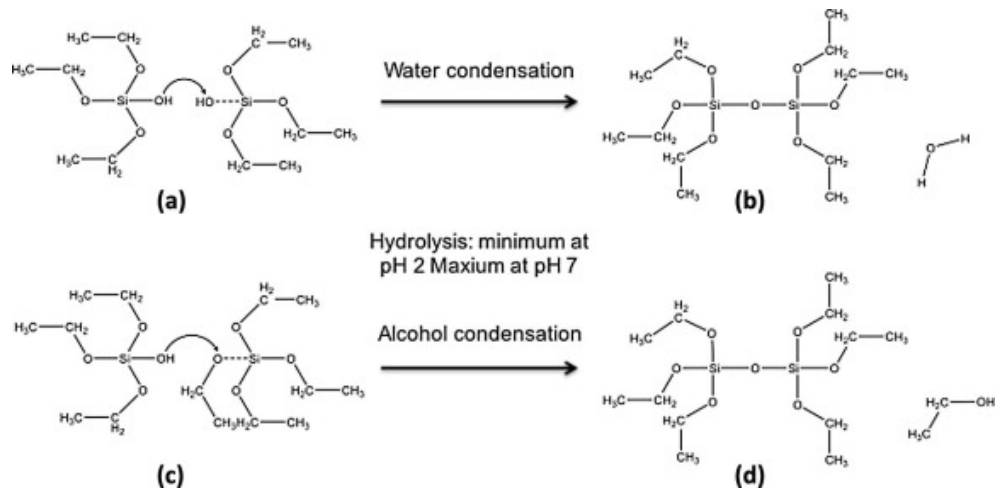
Silikapohjaiset lähtöaineet reagoivat alhaisessakin lämpötilassa, jolloin lähtöaineiden käyttö on tehokasta ja reaktiotuotteiden määrä on ennakoitavissa tarkasti. Silikaoligomeerien valmistuksen kannalta keskeiset reaktiot ovat hydrolyysi- ja kondensaatioreaktiot. Kuvassa 1 on esitetty esimerkkinä, miten reaktiot tapahtuvat veden ja TEOSin välillä. Reaktiot tapahtuvat samanaikaisesti, mutta niiden reaktionopeus on riippuvainen pH:sta. Hydrolyysireaktio tapahtuu hitaimmin pH:n ollessa 7, mutta kondensaatioreaktio on puolestaan kiivain tällä pH-arvolla. Kun esterisidosten hydrolyysi alkaa, niin prosessi ei tarvitse enää ylimääräistä vettä. Tämä johtuu siitä, että kondensaatioreaktiosta muodostuu riittävä määrä vettä muodostamaan ketjureaktion. Tämä on olennainen vaihe, jonka seurauksena liuoksen koostumus on kontrolloitavissa ja lopputuotteesta saadaan homogeeninen ja toimiva. [7]



Kuva 1. Silikaoligomeerien valmistuksessa käytettävän TEOSin hydrolyysi- ja kondensaatioreaktioiden alkuvaiheet. (a) Veden lisääminen TEOSin sekaan. (b) Vesi muodostaa hypervalenttisen substraatin (engl. hypervalent substrate) piin kanssa. (c) Veden protoni siirtyy viereiselle alkoksiryhmälle. (d) Esterisidos katkeaa ja alkoholi poistuu. [7]

Kondensaatioreaktiot jatkuvat kuvan 2 esittämällä tavalla. Silikaoligomeereja

valmistettaessa muodostuu siten sivutuotteena aina myös etanolia. Etanolin muodostumisesta voi tulla ongelma, sillä se aiheuttaa biomolekyylien avautumista ja aggregoitumista [1]. Siitä syystä etanolia haihdutetaan tarvittaessa pois soolista turvalliselle tasolle [8].



Kuva 2. Ylemmässä vaiheessa kondensaatioreaktio tapahtuu kahden hydrolysoidun TEOSin silanoliryhmien välillä, jolloin muodostuu vesimolekyyli. Alemmassa vaiheessa silanoliryhmä reagoi viereisen alkoksiryhmän kanssa muodostaen sivutuotteena etanolia. [7]

Tutkimuksessa geeli valmistettiin ensin alhaisessa pH:ssa, jolloin TEOSin annettiin reagoita lähes täysin loppuun asti. Tämän jälkeen soolin pH:ta nostettiin ja odotettiin geeliytymisreaktion loppuun. Prosessin tarkkaa reaktiomekanismia ei täysin tunneta. Lähtöaineeksi voidaan myös lisätä eräitä suoloja, jotka muokkaavat muodostuvaa silikan verkostoa. [7]

1.2.3 Lämpötilan vaikutus

Sooleja ja geelejä voidaan valmistaa sekä säilyttää eri lämpötiloissa. On usein suotavaa, että valmistettu sooli ei muutu säilytyksen aikana. Tätä varten sooleja säilytetään yleensä alhaisessa lämpötilassa. Vaiheessa 2R voidaan haluta hidastaa silikanaoagglomeraattien muodostumista, jotta soolin sumukuivaaminen onnistuu paremmin. Lämpötila vaikuttaa tapahtuviin reaktioihin, jonka vaikutusta voidaan ennus-

taa. Sen vaikutusta reaktionopeuteen voidaan arvioida Arrheniuksen yhtälön mukaisesti

$$k = k_0 e^{-\frac{E_a}{RT}}, \quad (1)$$

missä k on reaktion nopeusvakio, k_0 on frekvenssitekijä, E_a on näennäinen aktivoitumisenergia, R on kaasuvakio ja T on lämpötila. Yhtälöä voidaan soveltaa korvaamalla reaktion nopeusvakio geelytymisajalla

$$t_g = M e^{-\frac{E_a}{RT}}, \quad (2)$$

missä t_g on geelytymisaika ja M on aikavakio. Geelytymisajan ja lämpötilan riippuvuuden havainnollistamiseksi yhtälö voidaan muuttaa muotoon

$$\ln t_g = \frac{E_a}{R} \frac{1}{T} + \ln M. \quad (3)$$

Yhtälöstä nähdään, että geelytymisajan luonnollinen logaritmi on lineaarisesti riippuvainen lämpötilan käänteisluvusta. Tutkimalla näiden välistä riippuvuutta voidaan ratkaista näennäinen aktivoitumisenergia, jonka jälkeen voidaan ennustaa geelytymisaikoja missä tahansa lämpötilassa. Mitä suurempi näennäinen aktivoitumisenergia on, sitä suurempi vaikutus lämpötilalla on geelytymisaikaan. [9]

Korkeilla lämpötiloilla geelytymisaikaan voi muodostua epälinearisuutta. Kun lämpötila on riittävän suuri, niin diffuusio ei ehdi homogenisoida reaktiotuotteita. Tällöin muodostuu paikoittain suuria vaihteluja konsentraatioiden välillä, jolloin reaktiot ovat epävakaita. Tämä voidaan nähdä dynaamisen valonsironnan (DLS) tuloksissa partikkelikoon jaksollisena vaihteluna ajan suhteen. [10]

1.2.4 Soolin suodattaminen

Soolia suodattamalla edesautetaan valmistusprosessin aseptisyyttä. Suodattaminen ei ole varsinainen antimikrobinen prosessi, mutta se on usein hyödyllinen sterilisoidessa nesteitä tai kaasuja. Etenkin lämpöherkkien aineiden kuten lääkeaineiden kohdalla suodattimen käyttö on kätevä ratkaisu. [11]

Suodattimien toiminta perustuu sen huokoskokoja suurempien kohteiden pidätykseen. Suodattimet voidaan valmistaa myös siten, että niihin sisältyy eliöitä eliminoiva prosessi. Niiden rakenne voi vaihdella yksinkertaisesta huokoskokorakenteesta monimutkaisempiin verkostorakenteisiin. Steriloitavia kohteita on eri kokoisia, joten suodattimen tehokkuus riippuu sen koosta. Suodatinkoolla $0,2\ \mu\text{m}$ päästään yleensä bakteerittomaan lopputulokseen, mutta esimerkiksi monet virukset ovat tätä pienempiä. On myös tiettyjä tapauksia, joissa tulisi käyttää $0,1\ \mu\text{m}$ kokoista suodatinta $0,2\ \mu\text{m}$:n sijaan [12]. Kokoja $0,1\ \mu\text{m}$ pienempien kohteiden sterilisointiin tarvitaan pintasuodatukseen perustuvien suodattimien sijasta poikkivirtaussuodatusta. [11]

Suodattimen huokoskoko muodostaa jakauman, jonka seurauksena suodatuskoko vaihtelee. Esimerkiksi ilmoitetun $0,2\ \mu\text{m}$ suodattimella voi olla jopa $0,388\ \mu\text{m}$ kokoisia huokosia [12]. On myös mahdollista, että suodatin pidättää huokoskokoja pienempiä kohteita adsorption tai kemiallisten vuorovaikutusten seurauksena. [11]

Soolin valmistusvaiheessa käytetään suodatintyyppinä PTFE- ja CA-suodattimia. PTFE viittaa suodattimen materiaaliin polytetrafluorieteeniin, joka tunnetaan parhaiten sen kauppanimellä Teflon. PTFE on ominaisuudeltaan hydrofobinen, joten vesipohjaisten liuosten työntäminen suodattimen läpi vaatii suurta voimaa. Suodattimen aiheuttamaan virtausvastukseen vaikuttaa myös sen paksuus ja huokosrakenne [12].

CA puolestaan viittaa selluloosa-asetaattiin, joka on ominaisuudeltaan hydrofiilinen. Selluloosa-asetaatti on muiden polymeerien tapaan hyvin suosittu materiaali suodatuksessa ja vastaavissa ns. kalvoteknologioissa. Suodatin on kuitenkin altis biologiselle likaantumiselle ja tämä on ollut tärkein rajoittava tekijä polymeerisuodattimilla. Suurin osa pieneliöistä saadaan eliminoitua suodattimien valmistusvaiheessa, mutta nopeasti lisääntyvät pieneliöt voivat aiheuttaa vahinkoa suodattimelle ja heikentää sen toimintakykyä. Vaikka CA-suodatin on suotuisa elinympäristö pieneliöille, voidaan sitä silti käyttää tehokkaasti niiden suodatukseen. [13]

1.3 Soolin analysointi

1.3.1 Reologia

Reologialla viitataan materiaalien muodonmuutokseen ja virtausominaisuuksiin. Reometri puolestaan viittaa kaikkeen reologiseen dataan perustuvaa mittaamista. Kiinteät materiaalit ja nesteet voidaan jaotella reologisin termein ideaalisesti viskoottisiin ja ideaalisesti elastisiin materiaaleihin. Näiden väliin kuuluvat lisäksi viskoelastiset fluidit ja viskoelastiset kiinteät aineet. Silikageelejä valmistettaessa materiaali muuttuu soolista geeliksi. Tätä muodonmuutosta kuvataan geelitympisteellä, jolloin viskoelastinen fluidi muuttuu viskoelastiseksi kiinteäksi aineeksi. [14]

Matemaattisesti tilannetta voidaan kuvata varastointimoduulin G' (engl. storage modulus) ja häviömoduulin G'' (engl. loss modulus) avulla. Nämä moduulit kuvastavat kompleksisen liukumoduulin G^* (engl. complex shear modulus) reaalikomponentteja ($G^{*2} = G'^2 + G''^2$), joka on määritelmän mukaisesti

$$G^* = \frac{\tau_A}{\gamma_A}, \quad (4)$$

missä τ_A on leikkausjännitysamplitudi (engl. shear-stress amplitude) ja γ_A on deformaatioamplitudi (engl. strain amplitude). [14]

Varastointimoduulia käytetään, kun tarkastellaan viskoelastisen käyttäytymisen elastista osuutta. Häviömoduulia käytetään puolestaan, kun tarkastellaan viskoottista osuutta. Tämä raja voidaan yksinkertaisesti määritellä vertailemalla näitä kahta arvoa. Kun $G' > G''$, on kyseessä viskoelastinen kiinteä aine ja kun $G'' > G'$ on kyseessä viskoelastinen neste. Tällöin geelitympiste tai muu vastaava olomuodon muutospiiste on ajanhetki, jolloin $G' = G''$. Vaihtoehtoisesti tilannetta voi tarkastella häviökertoimen (engl. loss factor) $\tan \delta$ avulla, joka on määritelmän mukaisesti

$$\tan \delta = \frac{G''}{G'}, \quad (5)$$

jolloin geelitympiste on ajanhetki, kun $\tan \delta = 1$. [14]

1.3.2 Brownin liike

Skotlantilainen kasvitieteilijä Robert Brown havaitsi vuonna 1827 pienten partikkelien liikkuvan arvaamattomasti nesteessä. Tätä liikettä ei pystytty siihen aikaan selittämään klassisella mekaniikalla tai hydrodynamikalla. Niinpä tämä liike sai nimensä Brownin liike. Brownin liikkeen suunta muuttuu jatkuvasti, ja sen nopeutta on mahdoton laskea. Se vaikuttaa kaikkiin kaasussa tai nesteessä oleviin partikkeleihin. Brownin liikkeen aiheuttama diffuusio on myös selitys konsentraatiogradienttien tasaantumiselle. Liike aiheuttaa jatkuvan vuorovaikutuksen partikkelien välillä, joka vaikuttaa keskeisesti suspensioiden ja emulsioiden stabiliteettiin. [15]

Brownin liikkeen aiheuttaa partikkelin törmäykset fluidin lämpöliikkeessä oleviin molekyyliin. Näiden törmäysten aiheuttaman impulssin suunta ja suuruus riippuvat partikkelista ja on lisäksi ajanhetkestä riippuvainen. Ilmiötä tulee siten analysoida stokastisena prosessina. Siirtymän neliö, Δr^2 , noudattaa partikkeleilla eksponenttijakaumaa. Tämän jakauman keskiarvo eli keskimääräinen neliösiirtymä (engl. mean square displacement, MSD) on riippuvainen havaintoaajasta

$$\overline{\Delta r^2} = 6D_p\Delta t, \quad (6)$$

missä D_p on partikkelin diffuusiokerto. [15]

Molekyylien väliset törmäykset muuttavat siirtymän lisäksi myös partikkelin orientaatiota. Tätä voidaan kuvata samaan tapaan kuin keskimääräistä neliösiirtymää määrittämällä kiertodiffuusiokerto (engl. rotational diffusion coefficient)

$$D_{p,rot} = \frac{\langle \varphi^2 \rangle}{6 \cdot t} = \frac{k_B T}{\pi \eta V}, \quad (7)$$

missä k_B on Boltzmannin vakio, T on lämpötila, η on viskositeetti ja V on partikkelin tilavuus. Pallonmuotoisilla partikkeleilla rotaatio on merkityksetön. Muulloin hyvin pienillä partikkeleilla Brownin liikkeen aiheuttama rotaation muutos vastustaa nestemekaniikasta aiheutuvaa rotaatiota ja vaikuttaa olennaisesti esimerkiksi suspensioiden virtaukseen. [15]

Brownin liikkeen aiheuttama rotaatio vaikuttaa dynaamisen valonsironnasta saattaviin tuloksiin. Tälle ovat alttiita ei-pallomaisten partikkelien lisäksi riittävän suuret aggregaatit. Tällöin, jos käytössä ei ole riittävän pieni sirontakulma, hydrodynaamisen säteen tulos on liian pieni. Tämä johtuu vaihteluista siroavan valon intensiteetissä. [15]

Brownin liike voi aiheuttaa muulloinkin virheellisiä mittaustuloksia, jos sen vaikutusta ei huomioida. Näin käy esimerkiksi dynaamisen valonsironnan kaltaisella elektroforeettisella valonsironnalla (engl. electrophoretic light scattering, ELS). ELS:llä mitataan Doppler-ilmion aiheuttamaa muutosta taajuudessa, jolloin Brownin liike aiheuttaa itsessään myös taajuuden muutoksen. [16]

1.3.3 Valonsirontainstrumentit (DLS ja SLS)

Dynaamista valonsirontaa käytetään yleisesti zetapotentialin tai partikkelikoon määrittämiseksi. Mittaus perustuu liikkuvien partikkelien valonsirontaan, joka aiheutetaan laitteessa olevalla laserilla. Määritelmän mukaan sironneen valon tulee olla koherenttia. Lähes poikkeuksetta tämä tutkittava liike on Brownin liikettä. Tällöin näytteessä ei saa tapahtua merkittävässä määrin muita partikkelien liikeprosesseja kuten agglomeraatiota, sedimentoitumista tai konvektiota. Tämän takia DLS on pätevä mittaustapa vain pieniä partikkeleita sisältäville laimeille suspensioille ja emulsioille. DLS-laitteessa laser kulkee näytteen lävitse, jonka jälkeen sironnutta valoa mitataan tietyltä sirontakulmalta. Mitattavan valon intensiteetti vaihtelee, jolloin tuloksena käytetään tämän vaihtelun keskiarvoa. [15]

Zetapotentialia ja partikkelikokoa voidaan mitata myös muilla menetelmillä. Eri menetelmillä saadut tulokset voivat poiketa toisistaan, vaikka mittaukset suoritettaisiin erityisellä tarkkuudella. Tämä eroavaisuus on seurausta mittaustapojen eri luonteesta, jota ei voida välttää. Verrataan esimerkiksi partikkelien seuranta-analyysia (engl. particle tracking analysis, PTA) ja DLS:ää, jotka molemmat pe-

rustuvat Brownin liikkeen analysointiin valonsironnalla. PTA:n tapauksessa analysoidaan yksittäisiä partikkeleja, kun taas DLS tuottaa sirontaintensiteettiin painottuvan jakauman. Tällöin, PTA:n tulos painottuu partikkeleihin, joita on eniten. DLS:n intensiteettiin painottuva jakauma ei puolestaan painotu suurimääräisiin tai esimerkiksi suuriin partikkeleihin. DLS:llä voidaan myös muodostaa tilavuuteen tai määrään painottuvia jakaumia tiettyjen oletusten avulla. [15]

Partikkelikoko voidaan määritellä mobiliteetin avulla. Stokesin lain mukaan

$$\mathbf{F}_W = 3\pi\eta x \mathbf{v}_{rel}, \quad (8)$$

missä \mathbf{F}_W on virtauksen voima (engl. flow force), η on dynaaminen viskositeetti, x on partikkelin halkaisija ja \mathbf{v}_{rel} on suhteellinen nopeus. Suhteellinen nopeus määritellään

$$\mathbf{v}_{rel} = \mathbf{v}_f^\infty - \mathbf{v}_p, \quad (9)$$

missä \mathbf{v}_f^∞ on virtauksen nopeus kaukana partikkelin pinnasta ja \mathbf{v}_p on partikkelin nopeus. Hydrodynaaminen mobiliteetti on suhteellisen nopeuden ja virtauksen voiman suhde

$$\mu_{hd} = \frac{\mathbf{v}_{rel}}{\mathbf{F}_W} = \frac{1}{3\pi\eta x}. \quad (10)$$

Virtausvastus ja suhteellinen nopeus ei välttämättä ole yhdensuuntaisia, joten mobiliteettia tulisi käsitellä tensorina. Tässä tutkimuksessa, kuten useimmissa käytännön sovelluksissa riittää kuitenkin mobiliteetin skalaarimuoto. Tällöin voidaan määritellä hydrodynaaminen halkaisija käyttäen mobiliteetin keskiarvoa orientaation suhteen

$$x_{hd} = \frac{1}{3\pi\eta \langle \mu_{hd} \rangle_{orientaatio}}. \quad (11)$$

Mobiliteetti liittyy partikkelien kaikkeen liikkeeseen suspensiossa ja siten myös Brownin liikkeeseen. Täten Brownin liikkeen diffuusiovakio, D_p , voidaan määritellä

$$D_p = \mu_{hd} k_B T = \frac{k_B T}{3\pi\eta x}, \quad (12)$$

missä k_B on Boltzmannin vakio ja T on lämpötila. Korvaamalla halkaisija säteellä päästään myös tuttuun Stokes-Einstein yhtälöön

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta R}, \quad (13)$$

missä R on säde. [15]

Staattisella valonsironnalla (engl. static light scattering, SLS) mitataan sironneen valon intensiteetin kulmariippuvutta ajan ja paikan suhteen. Sen toimintaperiaate jaotellaan käyttökohteen mukaan tyypillisesti kahteen tai kolmeen osaan. Kaikista pienimpiin partikkeleihin, jotka ovat valon aallonpituutta paljon pienempiä partikkeleita sovelletaan Rayleigh-Debye-Gans-teoriaa. Partikkelikoosta 100 nm aina muutamam mikrometrin kokoiisiin partikkeleihin sovelletaan Lorenz-Mie-teoriaa ja tätä suuremmista partikkeleista aina muutaman sadan mikronin kokoiisiin partikkeleihin sovelletaan Fraunhoferin diffraktiota. [17]

Fraunhoferin diffraktiota käytetään usein jauheiden kohdalla. Tällöin valo siroaa pääasiassa partikkelin pinnalta. Koska valonlähde osuu partikkeliin vain yhdestä suunnasta, sironnan voidaan approksimoida tapahtuvan partikkelin poikkileikkauksen kanssa, jota kutsutaan myös apertuuriksi. Tästä seuraa, että mitään tietoa partikkelin muodosta tai sisäisestä rakenteesta ei voida saada. Mittauslaitteen tulee pystyä mittaamaan sironnutta valoa pieniltä kulmilta, jonka lisäksi vaaditaan erityinen virtapiiri, jossa on renkaanmuotoiset fotodiodit. Tutkimuksessa käytettävän SLS:n menetelmä perustuu Sympatecin FREE-menetelmään (Fraunhofer Enhanced Evaluation). [17]

1.4 Mikropartikkelien valmistus ja analysointi

1.4.1 Sumukuivaus

Partikkelit muodostuvat sumukuivauksessa pisaroiden kautta, jossa liuotin haihtuu ja liennut aine diffundoituu. Pisara sisältää aluksi paljon kosteutta, joka haihduttu-

aan aiheuttaa pisaran isotrooppisen kutistumisen. Tämä prosessi johtaa kuoren muodostumiseen pisaran pinnalle. Koska haihtumista tapahtuu edelleen pisaran sisällä, kuoreen kohdistuu puristusjännitys, joka voi aiheuttaa kuoren epämuodostumisen. Täten kuoren ominaisuudet, jotka ovat pitkälti riippuvaisia seoksen koostumukselta, määrittävät muodostuvan partikkelin muodon. Tärkein määrittävä ominaisuus on seoksen komponenttien liukoisuus. Vähemmän vesiliukoiset komponentit saostuvat haihtumisen alkuvaiheilla muodostaen kuoren, joka hajoaa helposti muodostaen rosoisia partikkeleja. Sileän pallomaisen partikkelin saa muodostumaan käyttämällä liukoisia komponentteja, jotka saostuvat vasta haihtumisen loppuvaiheilla homogeenisesti. Muitakin vaikuttavia tekijöitä on kuin liukoisuus. Esimerkiksi mannitoli kiteytyy ja aiheuttaa muutoksia partikkelin muotoon, vaikka se on hyvin vesiliukoinen. [1]

Sumukuivauksessa partikkelin koostumus ei ole täysin homogeeninen. Pisaran pinnan aktiivisuus voi johtaa komponenttien adsorptioon aiheuttaen diffuusiovirran pintaa kohden. Toisaalta pisaran kutistuessa liuenneiden aineiden konsentraatio kasvaa sen pinnalla. Tämä aiheuttaa puolestaan diffuusiovirran pois pisaran pinnasta. Nämä diffuusiovirrat määrittävät komponenttien säteittäiset jakautumat. [18]

Säteittäinen jakautuma on tärkeä käsite, kun halutaan ennustaa partikkeleihin kapseloitujen lääkeaineiden liukenemistä. Komponenttien säteittäistä jakautumaa voidaan arvioida numeerisesti D-neliö -lain (engl. d-square law) mukaan yhtälöllä

$$d^2(t) = d_0^2 - \kappa t, \quad (14)$$

missä d_0 on pisaran halkaisija alussa, t on aika ja κ on haihdutusvakio. Pisaran pinta-ala pienenee lineaarisesti ajan funktiona. Tämän funktion avulla voidaan arvioida, tapahtuuko kuivaus riittävän nopeasti. Pisaran kuivumiseen kuluva aika τ_D on

$$\tau_D = \frac{d_0^2}{\kappa}. \quad (15)$$

Jotta pisara kuivuu loppuun asti, tulee τ_D :n tulee olla pienempi kuin pisaran kuivaimessa viettämä viipymäaika. Pisaran komponentin i konsentraatiota pisaran pinnal-

la suhteessa sen keskimääräiseen konsentraatioon pisarassa voidaan arvioida pinnan rikastumisella (engl. surface enrichment) E_i :

$$E_i = \frac{c_{s,i}}{c_{m,i}} = \frac{\exp(0,5Pe_i)}{3\beta_i}, \quad (16)$$

missä Pe on Péclet'n luku, joka määritellään

$$Pe_i = \frac{\kappa}{8D_i}, \quad (17)$$

missä D on diffuusiovakio ja β on funktio, joka pitää ratkaista kullekin Péclet'n luvulle erikseen tarkan arvon saamiseksi. Pinnan rikastumista voidaan yksinkertaisemmin arvioida tilanteille, jolloin $Pe < 20$

$$E_i = \frac{c_{s,i}}{c_{m,i}} = 1 + \frac{Pe_i}{5} + \frac{Pe_i^2}{100} - \frac{Pe_i^3}{4000}. \quad (18)$$

Péclet'n luvut voidaan laskea hyödyntämällä mm. Antoinen yhtälöä ja diffuusiovakio voidaan arvioida Stokes-Einstein yhtälön avulla. [18]

Péclet'n luvun ollessa suurempi kuin yksi voi muodostua onttoja partikkeleja, koska partikkelin kuori muodostuu nopeasti. Vaihtoehtoisesti voi esiintyä epämuodostuneita partikkeleita. Erityisesti luhistuneita partikkeleja muodostuu enemmän Péclet'n luvun kasvaessa. Proteiineilla ja polymeereillä on usein suuri Péclet'n luku. Yksinkertainen tapa säätää Péclet'n lukua on muuttaa sumukuivausilman lämpötilaa. Lämpötilan pienentäminen pienentää Péclet'n lukua ja siten partikkeleista tulee todennäköisemmin ehjiä. [18]

Nanopartikkeleja voidaan valmistaa monella eri tavalla. Näihin on keksitty myös monia eri luokitteluja, kuten onko valmistustapa luonteeltaan kemiallinen, fyysikaalinen, biologinen tai jotain näiden väliltä. Kemialliseen valmistustapaan kuuluu sooligeeli-menetelmä, joka on kemiallisista valmistustavoista vanhin. Sumukuivausta hyödynnetään osana tätä menetelmää. [19]

Sumukuivaimessa on useita parametreja, joita voidaan säätää näytteen mukaan. Sisäänmenolämpötila (engl. inlet temperature) on kuivaavan ilman lämpötila. Sen

tarkoitus on jäähdyttää atomisoidut pisarat niiden märkälämpötilaan. Sisäänmenolämpötilaa säätämällä voidaan vaikuttaa haihtumiskykyyn ja lämpöhyötysuhteeseen. Sitä kasvattamalla saadaan kuivatettua enemmän nestettä. Märkälämpötilan kasvaessa voidaan kuitenkin aikaansaada vahinkoa sumukuivauksen alkuvaiheilla. Atomisointikaasun virtaus (engl. atomization gas flow) kertoo sumukuivaimessa käytettävän kaasun virtausnopeuden. Yhdessä käytettävän kaasutyypin kanssa ne vaikuttavat esimerkiksi pisaroiden kokoon ja tiheyteen. Imupumpun virtausta (engl. aspirator flow) säätämällä voidaan muuttaa kulkeutuvan kuivan ilman määrää suihkukammioon. Pumppausnopeutta muuttamalla voidaan myös vaikuttaa pisaroiden kokoon. Nopeuden kasvaessa suutin joutuu atomisoimaan suuremman määrän nestettä, jolloin pisarakoko kasvaa. [20, 21]

1.4.2 SEM

Pyyhkäisyelektronimikroskoopin (SEM) kuva perustuu elektronin ja näytteen väliseen vuorovaikutukseen. Yleisimmät kuvantamistavat hyödyntävät sekundäärielektroneja (SE) tai takaisinsironneita elektroneja (BSE). Näiden elektronien havaitsemiseen voidaan käyttää erilaisia detektoreja kuten Everhart-Thornley detektoria tai TTL-detektoria (engl. Through-the-Lens detector TTL). Elektroneja tuotetaan yleisesti neljällä eri lähteellä, joita ovat volframihehkulanka, LaB_6 -emitteri, Schottkyn kenttäemissio (engl. Schottky field emission) ja kylmäkenttäemissiotykki (engl. cold field emission gun). Emitterin valinnalla voidaan vaikuttaa mm. emitterin elinikään ja kuvan resoluutioon. [22]

Sekundäärielektronikuvan avulla nähdään materiaalin topografia. Detektorin havaitsee materiaalista irronneet valenssielektronit, joka on seurausta elektronisuihkun epäelastisesta sironnasta. Elektronisuihkun elektronit käyttävät energiansa valenssielektronien irrottamiseen, jonka jälkeen ylimääräinen energia siirtyy valenssielektronien kineettiseksi energiaksi. Sekundäärielektroneja syntyy koko elektronisuihkun

matkalta, mutta vain hyvin harva näistä pääsee karkaamaan materiaalista. Sekundäärielektronien kineettinen energia on niin pieni, että karkaaminen on todennäköistä vain muutaman nanometrin syvyydestä. [23]

Takaisinsirontakuvan avulla nähdään materiaalikontrasti. Takaisinsironneet elektronit siroavat elastisesti materiaalin ytimistä. Mitä suurempi järjestysluku on, sitä todennäköisemmin BSE:itä syntyy suuremman vaikutusalan ansiosta. Siten muodostuu kirkkaampi kuva suuremman järjestysluvun atomeista. Takaisinsironneet elektronit pystyvät karkaamaan materiaalista paljon sekundäärielektroneja syvemmältä jopa tuhansien nanometrien syvyydestä [23]. [22]

Kuvantamista varten näytteen tulee olla tyhjiössä. Tästä syystä SEMillä ei voida kuvantaa eläviä näytteitä. SEMiä voidaan säätää eri asetuksilla kuvan parantamiseksi. Kiihdytysjännitteellä voidaan vaikuttaa mm. resoluutioon, reunaefektiin, varautumiseen, ja näytteen vahingoittumiseen. Myös tunkeutumissyvyyttä voidaan kasvattaa kiihdytysjännitettä lisäämällä, mikä voi tulla hyödylliseksi suuremman järjestysluvun atomeilla. Toimintaetäisyyttä (engl. working distance, WD) muuttamalla voidaan tarkentaa kuvaa, sillä näytteen etäisyys vaikuttaa elektronisuihkun pinta-alaan näytteen kohdalla. Käytännössä toimintaetäisyys muuttaa konvergenssikulmaa, johon on tapana viitata SEMin optiikasta puhuttaessa. Konvergenssikulma kertoo, kuinka nopeasti elektronisuihku kapenee sen polttopisteeseen. [22, 23]

1.4.3 Depot-lääkevalmisteiden liukeneminen

Depot-lääkevalmisteet muodostuvat laimean silikasoolin ja silikamikropartikkelien yhdistelmästä. Depotin liukenemista kehossa voidaan siten arvioida tutkimalla lopullisen depotin tai mikropartikkelien liukenemista.

Partikkelien liukenemisnopeuteen vaikuttaa kehonesteiden, depotin ja kapseloitujen aineiden väliset vuorovaikutukset. Tärkeimpiä määrittäviä parametreja ovat materiaalien liukenevuus, diffuusiovakiot ja partikkelien muoto. Koska sumukuivauk-

sessä valmistetut partikkelit ovat niin pieniä, tulee diffuusiovakion ja liukenevuuden olla pieniä, etteivät partikkelit liukene hetkessä. [18]

Liukeneminen tapahtuu materiaalin pintaeroosiolla ja bulkkieroosiolla. Pintae-roosiossa liukenemisnopeuden määrittää ideaalitulanteessa materiaalin pinta-ala. Riippuu kuitenkin depotin muodosta säilyykö pinta-ala samana. Esimerkiksi ohuet levyt säilyttävät hyvin pinta-alansa, kun puolestaan pallomaisten depotien pinta-ala muuttuu merkittävästi. Bulkkieroosion liukenemisnopeuden määrittävä tekijä on materiaalin kokonaismäärä. Liukenemisnopeus kuitenkin pienenee liukenemisen loppua kohden. [3]

Liukeneminen on riippuvainen matriisin kemiallisesta koostumuksesta ja huokosrakenteesta. Liukeneminen on nopeampaa, kun kondensaatio on vähäistä, eli vettä on vähän silikan lähtöaineeseen verrattuna ja pH on lähellä arvoa 2. Tällöin materiaalin pinnalla on enemmän vapaita hydroksyyli-ryhmiä, jotka nopeuttavat liukene-mista. Kemiallinen koostumus vaikuttaa samalla partikkelien aggregaatioon ja siten huokosrakenteeseen, joka vaikeuttaa liukenemisen muokattavuutta. [2]

Käytännössä sooligeeli-menetelmässä silikan liukenemisnopeutta voidaan säätää R-arvolla, liuottimen määrällä, katalyyttien konsentraatioilla ja valmistusparamet-reilla kuten ikäännyttämisellä ja kuivaamisella [3].

1.4.4 MP-AES

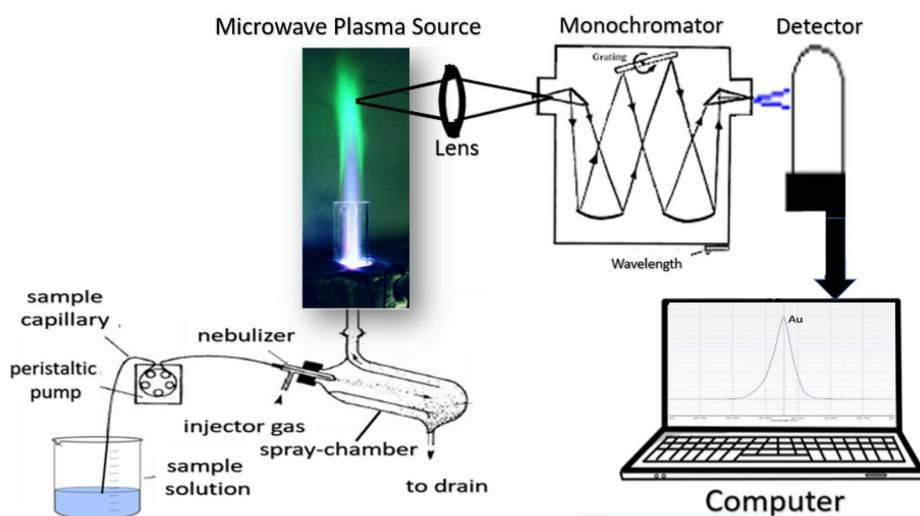
Atomiemissiospektroskopia on yksi yleisimmin käytetyistä tekniikoista metallien ja epämetallien analysointiin, jonka avulla saadaan nopeasti suoritettua tarkkoja ana-lyyseja. Sen toiminta perustuu näytteen virittämiseen ja emissioon. Näyte ohjataan plasmaan, joka on korkeaenergistä ja hieman ionisoitua kaasua, jolloin näytteen ato-mit virittyvät plasman vaikutuksesta. Monokromaattori ja detektori havaitsevat ato-mien emission, jolloin tuloksena saadaan emissiospektri. Atomeita voidaan virittää eri tavoilla, joihin kuuluvat esimerkiksi induktiivisesti kytketty plasma (engl. in-

ductively coupled plasma, ICP), mikroaaltoindusoitu plasma (engl. microwave induced plasma, MIP) ja kapasitiivisesti kytketty mikroaaltoplasma (engl. capacitively coupled microwave plasma, CMP). [24, 25]

Yleisimmin käytetty ionilähde on ICP, jossa inerttiä kaasua, tyypillisimmin argonia, johdetaan induktiokäämin lävitse. MIP on elektroditon purkaus, joka käyttää ICP:n tapaan inerttiä kaasua, mutta kuluttaa vähemmän energiaa. Kuitenkin nesteiden kohdalla tarvitaan ICP:n tasoinen energiamäärä. Argonin sijasta voidaan käyttää heliumia, jolla on suurempi ionisaatiopotentiaali, jolloin voidaan ionisoida muuten hankalia alkuaineita. MIP:n vähäinen käyttö johtuu sen vähäisestä saatavuudesta. CMP käyttää useimmiten argonia tai tyypeä, jossa plasma muodostetaan magnetronilla. CMP pystyy analysoimaan suurempia määriä liuoksia kuin MIP. CMP:n huonona puolena on kuitenkin se, että sen elektrodi pilaantuu helposti, jolloin elektrodi tulee vaihtaa säännöllisesti. [24]

Silikan konsentraatiota voidaan mitata MP-AESin avulla eli mikroaaltoplasmaa hyödyntävällä atomispektrometrilla. MP-AESin toimintaperiaate on esitetty kuvassa 3. MP-AES voidaan jakaa kahteen osaan, jossa kuvassa 3 vasemmalla on näytteen syöttöjärjestelmä ja oikealla optinen järjestelmä. Syöttöjärjestelmään kuuluvat puhalluslamppu, suihkukammio ja lasinen samankeskinen sumutin. Optiseen järjestelmään kuuluvat detektori ja Czerny-Turner-konfiguraation monokromaattori. Detektori koostuu CCD-kennosta (engl. solid-state charge-coupled device). [25]

MP-AES ei kykene suoraan analysoimaan kiinteitä näytteitä. Tätä varten tutkimuksessa silikaa sisältävät mikropartikkelit liuotettiin NaOH-liuokseen mittausta varten. MP-AESiin menevien näytteiden suolapitoisuus ei myöskään saa olla liian suuri (n. 4 %). Tällöin kärsii tulosten tarkkuus ja kertynyt suola voi tukkia esimerkiksi sumuttimen. [25]



Kuva 3. MP-AESin toimintaperiaate, jossa analysoitava näyte lähtee liikkeelle vasemmalta. Näytettä pumpataan peristalttipumpulla kapillaaria pitkin, josta se kulkeutuu sumuttimen ja suihkukammion kautta plasmalähteeseen. Linssin ja monokromaattorin jälkeen detektorilla havaittu signaali muunnetaan sopivan kalibraation avulla tiedoksi pitoisuudesta. [25]

2 Menetelmät

2.1 Soolien valmistus

Soolien tutkimukselle valittiin parametreiksi 1R-arvot 6, 13 ja 20 ja 1R pH:t 1,5; 2,0 ja 2,5. Natriumkloridin konsentraatiot olivat 0 mM, 15 mM ja 30 mM ja soolien säilytysajat olivat 0, 3 ja 7 päivää. Tutkittavat soolit ja niiden reseptit ovat esitetty taulukossa I.

Taulukko I. Tutkittavat soolit ja niiden reseptit

Näyte	1R Sooli R / pH	NaCl (mM)	Säilytys (pv)	Resepti
				TEOS (ml) / Vesi (ml) / HCl 0,1 M (ml) / NaCl (g) / 2R vesi (ml, Analyysi) / 2R vesi+sooli (ml, Sumutus)
1	6 / 2.0	30	7	471 / 159 / 70 / 1.23 / 51 / 154+30
2	13 / 2.5	30	7	340 / 338 / 22 / 1.23 / 34 / 172+50
3	6 / 2.0	0	7	471 / 159 / 70 / 0 / 51 / 154+30
4	13 / 1.5	30	0	340 / 338 / 22 (1M) / 1.23 / 34 / 172+50
5	13 / 2.5	0	0	340 / 338 / 22 / 0 / 34 / 172+50
6	13 / 2.0	15	3	340 / 290 / 70 / 0.61 / 34 / 172+50
7	13 / 2.0	15	3	340 / 290 / 70 / 0.61 / 34 / 172+50
8	6 / 2.5	30	0	471 / 207 / 22 / 1.23 / 51 / 154+30
9	13 / 2.0	15	3	340 / 290 / 70 / 0.61 / 34 / 172+50
10	13 / 1.5	0	7	340 / 338 / 22 (1M) / 0 / 34 / 172+50
11	20 / 1.5	30	7	267 / 411 / 22 (1M) / 1.23 / 25 / 124+50
12	6 / 1.5	0	0	471 / 207 / 22 (1M) / 0 / 51 / 154+30
13	20 / 2.0	30	0	267 / 411 / 70 / 1.23 / 24 / 121+50
14	20 / 2.5	0	7	267 / 411 / 22 / 0 / 25 / 125+50
15	20 / 2.0	0	0	267 / 411 / 70 / 0 / 24 / 121+50

Soolit valmistettiin reaktorilla 700 ml vakiotilavuudessa. Sekoitusnopeutena käytettiin 500 rpm ja jäähditys oli asetettu 25 °C:seen. Soolia sekoitettiin niin kauan, kunnes lämpötilan maksimista oli kulunut 15 minuuttia. Lämpötilasta muodostui kuvaaja reaaliajassa, jolloin lämpötilan maksimi oli helpompi havaita. Sekoituksen jälkeen otettiin pieni määrä soolia DLS- ja viskositeettianalyyseja varten ja siirrettiin loput soolista kylmäsäilytykseen.

Analysoitavan soolin R-arvo säädettiin sekoittamalla soolia veteen taulukon I mukaisesti, jonka jälkeen pH säädettiin 5,4:ään hyödyntäen suolahapon väkevyyksiä 0,1 M ja 1 M. Analyysia varten mitattiin aina 10 ml valmistettua soolia, joka laimennettiin lisäämällä taulukossa mainittu vesimäärä. DLS-analyysit suoritettiin jokaisesta näytteestä, mutta viskositeetteja ei mitattu kaikista sooleista.

Kun soolia oli säilytetty määritetyn ajan verran, valmistettiin sooli sumutusta varten. Sooli laimennettiin vedellä taulukon I mukaisesti ja pH säädettiin 6,0:aan. Sumukuivauksen jälkeen mikropartikkelit siirrettiin n. 5 °C:een säilytykseen, jonka jälkeen analysoitiin mikropartikkelien liukenemista *n vitro* -dissoluutiolla, partikkelikokojakaumaa SLS:llä ja partikkelien muotoa SEMillä.

Lämpötilan vaikutusta tutkittiin lisäksi 1R-vaiheen jälkeen ja 2R-vaiheessa. Vaiheen 1R tutkimusta varten valmistettiin kaksi soolia. Soolien valmistuttua niitä säilytettiin yhdeksässä eri 15 ml tilavuuksissa. Viisi näistä olivat huoneenlämmössä ja neljä jääkaapissa n. 5 °C:ssa. Soolit analysoitiin myös nollahetkellä. Vaiheessa 1R pH-arvo oli 2,5 ja R-arvo oli 20. Vaiheessa 2R pH-arvo oli 5,4 ja R-arvo oli 100. Soolien säilytysajat ovat esitetty taulukossa II. Säilytyksen jälkeen mitattiin partikkelikoot ajan funktiona geelilytymisajan määrittämiseksi.

Taulukko II. Soolien säilytysajat huoneenlämmössä ja jääkaapissa

Aika huoneenlämmössä (tuntia)	Aika jääkaapissa (tuntia)
0	0
4	16 (1 pv)
22 (1 pv)	47 (2 pv)
45 (2 pv)	114 (5 pv)
70 (3 pv)	162 (7 pv)
166 (7 pv)	–

2R-vaiheen tutkimusta varten sooli valmistettiin samalla reseptillä. Aluksi pH oli 2,5 ja R-arvo oli 20, jonka jälkeen pH säädettiin 5,4:ään ja R-arvo 100:aan. Mittauslämpötila voitiin säätää suoraan DLS-laitteesta 0,1 asteen tarkkuudella. Tutkittavat soolit mitattiin neljässä eri lämpötilassa, jotka olivat 25, 30, 35 ja 40 °C. Prosessin nopeuttamiseksi samaa soolia käytettiin 30 ja 35 °C mittauksia varten, jotka kuitenkin mitattiin samanaikaisesti. Muihin lämpötiloihin valmistettiin uusi sooli.

Suodattimien toimintaa tutkittiin erilaisilla sooleilla. Testattavien soolien 1R-arvot olivat 10, 15 ja 20 ja 2R-arvot olivat 50, 125 ja 200. Tutkittavat 2R pH:t olivat

5,6 ja 7. Näiden lisäksi muutettiin soolien säilytysaikaa 1R-vaiheen jälkeen 0, 10 ja 20 minuutin välillä. Sooli valmistettiin aina sekoittamalla sitä 25 minuutin ajan pH:n ollessa 2. Tutkittavat soolit ja niiden reseptit ovat esitetty taulukossa III.

Taulukko III. Suodattimien tutkimuksessa käytettävät soolit ja niiden reseptit

Näyte	1R(R)	2R(R)	2R(pH)	Säilytys (min)	Suodatin	Resepti
						TEOS (ml) / Vesi (ml) / HCl 0,1 M (ml) / 2R vesi (ml)
1	10	50	5	0	PTFE	10 / 6,3 / 1,8 / 32
2	20	50	5	20	PTFE	10 / 14 / 2,6 / 24
3	20	50	6	20	CA	10 / 14 / 2,6 / 24
4	15	125	6	10	CA	10 / 10 / 2,2 / 89
5	20	200	5	0	CA	10 / 14 / 2,6 / 146
6	10	50	5	10	CA	10 / 6,3 / 1,8 / 32
7	10	50	7	10	PTFE	10 / 6,3 / 1,8 / 32
8	15	125	6	10	PTFE	10 / 10 / 2,2 / 89
9	10	200	7	20	CA	10 / 6,3 / 1,8 / 154
10	20	50	7	0	PTFE	10 / 14 / 2,6 / 24
11	15	125	6	10	PTFE	10 / 10 / 2,2 / 89
12	20	200	5	10	PTFE	10 / 14 / 2,6 / 146
13	10	50	7	0	CA	10 / 6,3 / 1,8 / 32
14	20	200	7	10	CA	10 / 14 / 2,6 / 146
15	10	200	5	20	CA	10 / 6,3 / 1,8 / 154
16	20	200	7	20	PTFE	10 / 14 / 2,6 / 146
17	10	200	6	0	PTFE	10 / 6,3 / 1,8 / 154

2.2 Soolien suodatus

Kun sooli oli valmis, suodatettiin sitä 10 ml suodattimen läpi käyttäen 10 ml ruis-kua. PTFE-suodattimena käytettiin Sartoriuksen 0,20 μm :n huokoskokoa ja CA-suodattimena käytettiin Whatmanin 0,20 μm :n huokoskokoa. Jokaista soolia koh-

den käytettiin uutta ruiskua ja suodatinta.

2.3 Reometri

Tutkimuksessa käytetty reometri oli Anton Paar MCR 302 -reometri. Reometrit hyödyntävät usein pyörimisliikettä tai värähtelyä mittauksissa. Tässäkin tutkimuksessa hyödynnettiin molempia mittaustapoja. Mittausgeometriana käytettiin Anton Paarin samankeskistä sylinteriä (CC27). Tässä mittaustavassa sylinterin muotoiseen kuppiin lisätään n. 19 ml mitattavaa liuosta. Tämän jälkeen halkaisijaltaan 27 mm:n mittapää laskeutuu kuppiin ja alkaa pyöriä tai värähdellä edestakaisin mittaustavasta riippuen. [14]

Reometri laskee viskositeetin ajan funktiona pyörimisliikemenetelmän tapauksessa. Värähtelymenetelmässä reometri laskee mm. häviömoduulin, varastointimoduulin ja kompleksisen viskositeetin ajan funktiona. Mittaukset aloitettiin lähes samaan aikaan DLS-mittausten kanssa ja lopettaminen pyrittiin tekemään geeliytymisen tapahtuttua.

2.4 DLS

Tutkimuksessa DLS-laitteina käytettiin Anton Paarin Litesizer DLS 501 sekä Litesizer DLS 101 malleja, joiden käyttämä laser on aallonpituudeltaan 658 nm. DLS-mittauksia varten tehtiin partikkelikoon sarjamittaus kuuden minuutin tauolla mitauspisteiden välissä lukuun ottamatta suodatinnäytteitä. Näytettä pipetoitiin n. 1 ml kyvetiin, joka asetettiin DLS-laitteeseen. Mittauskulmana käytettiin 175 astetta ja lämpötilana 23,0 °C.

Tässä tutkimuksessa DLS-näytteissä tapahtui merkittävää partikkelien liikettä, kun nämä muodostivat verkostoja geeliä varten. Tämä aiheutti myös näennäiseen viskositeettiin suuren muutoksen. Täten DLS-tulokset eivät kerro luotettavasti todellisia partikkelien tai agglomeraattien kokoja. Kun tutkimuksessa viitataan

DLS:stä saatuihin partikkelikokoihin, niin tarkoitetaan vain mittaustuloksia eikä todellisia kokoja. Vaikka mittaustulokset eivät kuvastaisikaan näytteen todellista kokoa, voidaan silti suhteellisten partikkelikokojen avulla tehdä tarkkoja analyysseja vertailemalla mittaustulosten muutosnopeutta.

Koska näytteet koostuvat usean kokoisista partikkeleista, on saatu hydrodynaaminen säde partikkelien keskimääräinen koko eikä siten kuvaa yksittäistä todellista partikkelikokoa. Tämän merkitystä voi seurata tarkastelemalla polydispersiivisyyttä, sillä korkea polydispersiivisyys merkitsee laajaa partikkelikokojakaumaa.

Suodattimen tutkimusta varten DLS-mittauksista tehtiin kuusi toistoa suodattimesta ja suodattamattomasta soolista. Toistojen välissä vaihdettiin soolia, jotta geeliytymisprosessin etenemisen vaikutus olisi tasapuolinen molemmille sooleille. Laite suoritti kaksi mittausta, joiden molempien kesto oli yksi minuutti. Analyysissä hyödynnettiin instrumentin laskemia D_{10} -, D_{50} - ja D_{90} -arvoja.

Geeliytymisaajat määritettiin 300 nm:n ajanhetkestä lineaarisesti interpoloimalla lähimpiä mittauspisteitä. Geeliytymisaika ei tarkalleen vastaa 300 nm:n ajanhetkeä, mutta toimii vertailtavana koon raja-arvona tulosten välillä. Tämän hypoteesin tarkkuutta analysoidaan tarkemmin viskositeettien tulosten kohdalla.

2.5 SLS

Partikkelikokojakaumat analysoitiin staattisella valonsironnalla. Mittalaitteena käytettiin Sympatec HELOS BR3 -mallia, jonka laserin aallonpituus on 633 nm. Mittausta varten otettiin soolista sumukuivattuja mikropartikkeleja 10–40 μg , jotka sekoitettiin deionisoituun veteen vorteksoimalla. Mikropartikkelien valmistus esitellään seuraavassa luvussa. Dispersiota pipetoitiin n. 35 ml:aan deionisoitua vettä, kunnes optinen konsentraatio oli laitteen mukaan noin 15 %. Dispersiota sonikoitiin vielä 20 sekuntia näytekyvetissä ennen mittauksen aloittamista. Mittauksista tehtiin neljä toistoa. Tämän lisäksi yhdestä mikropartikkelierästä otettiin kaksi näytettä

tuotteen tasalaatuisuuden ja mittausten toistettavuuden varmistamiseksi.

2.6 Sumukuivaus

Tutkimuksessa käytettiin sumukuivaimena Büchi Mini Spray Dryer S-300 -laitetta, johon oli liitettynä ilmankosteuden poistolaitte Büchi Dehumidifier S-396. Ilmankosteus vaihteli sumukuivausten välillä ja nousi välillä niin korkeaksi, että se voisi vaikuttaa tuotteen rakenteeseen, jos kosteuden poistolaitetta ei käytettäisi. Ilmankosteutta seurattiin sumukuivausten aikana ja nämä kosteudet ovat esitetty taulukossa IV. Alkupään näytteissä kosteus oli reilu 30 %. Näytteiden puolivälissä kosteus nousi noin 20 prosenttiyksikköä ja laski kahden viimeisen näytteen ajaksi reiluun 30 prosenttiin. Ilmankosteuden muutokset ovat seurausta sääolosuhteiden muutoksista. Ilmankosteuden poistolaitteen oletettiin mitätöivän kosteuden muutokset, mutta trendin vaikutusta muihin tuloksiin seurattiin.

Taulukko IV. Mitatut ilmankosteudet sumukuivauksen aikana kullakin näytteellä

Näyte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
RH [%]	34	33	36	35	38	39	44	46	57	54	51	56	56	36	33

Sumukuivaimessa käytetyt parametrit ovat esitetty taulukossa V. Ennen sumutuksen aloittamista ulostulolämpötilan (engl. outlet temperature) annettiin tasaantua n. 55 °C:seen sumukuivaamalla deionisoitua vettä. Tämän jälkeen voitiin aloittaa soolin sumutus. Ulostulolämpötilan tasaaminen on tärkeää, koska sillä on vaikutus tuotteen kosteuspitoisuuteen sekä pinnan topografiaan [21]. Sumutuksen aikana soolia säilytettiin jäähauteessa, jotta sooli ei muuttuisi geeliksi liian nopeasti.

Taulukko V. Sumukuivausparametrit

Parametri	Arvo
Sisäänmenolämpötila	100 °C
Imupumpun virtaus	25 m ³ /h
Atomisointikaasun virtaus	700 L/h
Pumppausnopeus	6 ml/min
Sumukuivausaika	15 min

2.7 SEM

Tutkimuksessa käytettiin JEOL JCM-7000 pöytämallin SEMiä. Kuvausmoodiksi valittiin high vacuum, kiihdytysjännitteeksi 5 kV ja detektorina käytettiin sekundäärielektronidetektoria (engl. secondary electron detector, SED). Näytteen valmistelua varten laitettiin pieni määrä mikropartikkeleja metallialustaan liimatulle hiiliteipille. Tämän jälkeen paineilmalla puhallettiin kaikki partikkelit pois, jotka eivät olleet kiinnittyneinä teippiin. Tällä estettiin vapaiden partikkelien kulkeutuminen SEMin eri osiin, jotka voivat vahingoittaa laitetta.

Näytteenoton nopeuttamista varten metallialustaan liimattiin useampi hiiliteipin pala ja kullekin teipille laitettiin eri näyte. Näin voitiin kuvata jopa viittä näytettä samanaikaisesti. Riskinä tässä tavassa on näytteiden sekoittuminen puhallusvaiheessa. Teipin palat laitettiin ympyrämuotoon, jolloin näytteen partikkelit voitiin puhallata pois päätymättä muihin näytteisiin. Tarvittaessa muita näytteitä suojattiin fyysisellä esteellä puhalluksen aikana.

2.8 *In vitro* -dissoluutio

In vitro -dissoluutiota varten käytettiin 2 % (w/v) NaOH-liuosta, jonka pH oli noin 14 ja Tris(hydroksimetyyli)aminometaaniliuosta eli Tris-liuosta, jonka pH oli 7,4. Tilavuudeltaan 50 ml NaOH-liuokseen punnittiin 10–20 µg mikropartikkeleita, jol-

loin silikan dissoluutiotuote ei todennäköisesti ehdi hidastaa dissoluutiota. Tämän jälkeen näytettä säilytettiin 37 °C:een vesihauteessa.

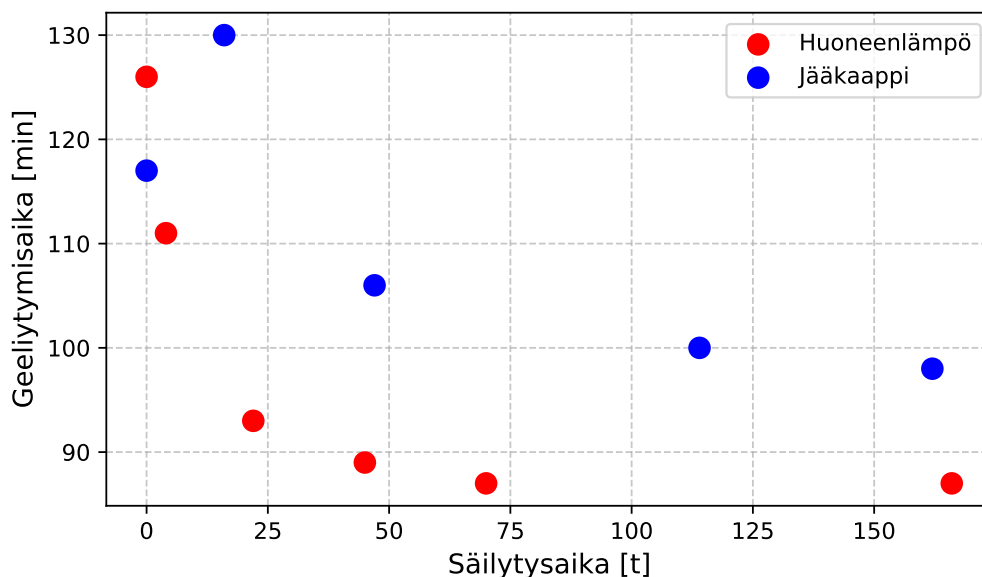
Silika liukenee täysin NaOH-liuokseen, joten sen avulla voidaan mitata silikan kokonaismäärää. Tris-liuoksen avulla voidaan arvioida silikan liukenemistä ajan funktiona *in vitro* -olosuhteissa. Tilavuudeltaan 50 ml Tris-liuokseen punnittiin 10–15 µg mikropartikkeleita, jonka jälkeen liuos siirrettiin vesihauteeseen. Liuoksesta otettiin näyte kuuden tunnin päästä ja päivän välein aina seitsemään päivään asti. Kuuden tunnin kohdalla liuosta sentrifugoitiin, jotta liukenemattomat partikkelit eivät päädy otettavaan näytteeseen. Liuoksesta otettiin kaksi 10 ml näytettä, jonka jälkeen poistettu liuos korvattiin vastaavalla määrällä Tris-liuosta. Muiden ajanhetkien kohdalla Tris-liuos pipetoitiin lähes kokonaan pois ja korvattiin uudella Tris-liuoksella. Näytteiden silikapitoisuudet mitattiin MP-AESilla. Mittaukset suoritti toinen tutkija, joten menetelmää ei käydä tässä läpi tarkemmin.

Suodattimen tutkimusta varten *in vitro* -dissoluutio suoritettiin hieman eri tavalla. Tilavuudeltaan 50 ml NaOH-liuokseen pipetoitiin 0,1 ml soolia, jonka jälkeen liuosta säilytettiin vesihauteessa. Kustakin näytteestä tehtiin kaksi toistoa.

3 Tulokset ja havainnot

3.1 Geelitymisaika lämpötilan funktiona

Kun sooleja oli säilytetty huoneenlämmössä ja jääkaapissa, niiden geelitymisaika pääsääntöisesti nopeutui. Geelitymisajan riippuvuus säilytysajasta on esitetty kuvassa 4.

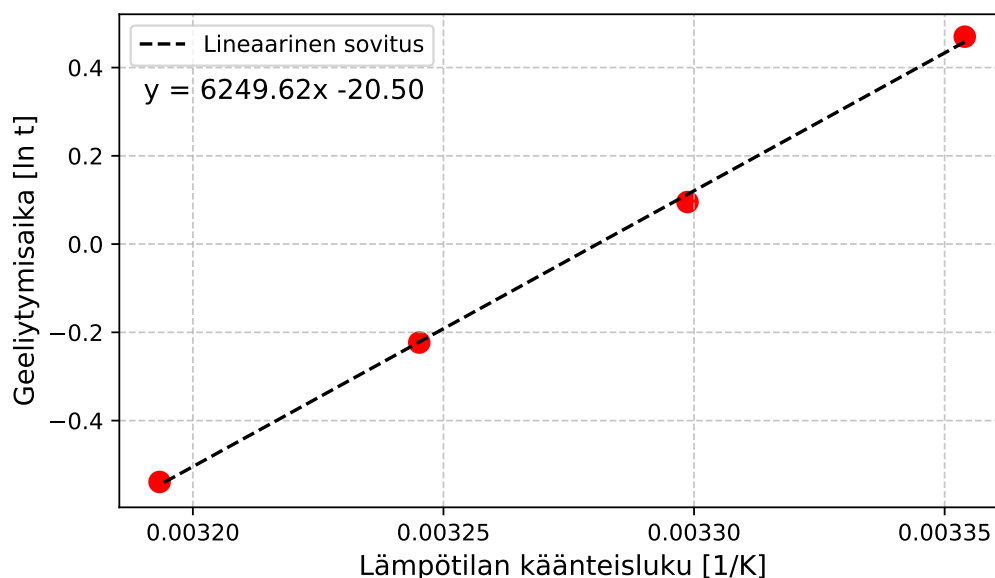


Kuva 4. Geelytymisaajan riippuvuus säilytysajasta 1R-vaiheessa, kun sooleja säilytettiin huoneenlämmössä sekä jääkaapissa.

Kylmäsäilytyksen toinen datapiste on poikkeava. Säilytyksen ei tulisi hidastaa geelytymistä, joten kyseessä on todennäköisesti mittausrvirhe. Tuloksista voidaan päätellä, että riittävän pitkän säilytysajan jälkeen geelytymisaajat tasaantuvat. Säilytyksen alussa muutos geelytymisaikaan on suhteellisen suuri. Kun soolia säilytetään, geelytymisprosessi on käynnissä ja sooli muuttuu lähemmäksi geeliä. Lopulta sooli näyttäisi saavuttavan tasapainotilan, jolloin prosessi ei enää etene.

Huoneenlämmössä säilyttäminen muutti enemmän soolin geelytymisaikaa kuin kylmässä säilyttäminen. Geelytymisprosessi on riippuvainen lämpötilasta, joten kylmempi lämpötila hidastaa prosessia. Tasapainotilan saavuttamiseen kului huoneenlämmössä arviolta kolme päivää ja kylmässä seitsemän päivää. Geelytymisaajan muutos alkupisteen ja tasapainotilan välillä oli huoneenlämmössä 31 % ja kylmässä 16 %. Tämän vuoksi kylmäsäilytys on suositeltavampaa, koska sooli pysyy paremmin alkuperäisessä muodossaan. Säilytyksen vaikutus tulisi huomioida etenkin säilytettäessä soolia lämpimässä.

Tutkimuksessa testattiin myös 2R-vaiheen lämpötilan vaikutusta geelitymisajkaan. DLS-tuloksista lasketut geelitymisajat ovat esitetty kuvassa 5. Lineaarinen sovitus sopii tuloksiin hyvin. Voidaan siis todeta yhtälön 3 mukainen lineaarinen riippuvuus geelitymisajan luonnollisen logaritmin ja lämpötilan käänteisluvun välillä. Yhtälöä hyödyntäen voidaan laskea näennäiseksi aktivoitumisenergiaksi $E_a = 52,0$ kJ/mol. Tulos on samaa suuruusluokkaa useissa muissa tutkimuksissa saattujen aktivoitumisenergioiden kanssa, jotka ovat hyödyntäneet sooligeeli-menetelmää [9, 26–28].



Kuva 5. Geelitymisajan riippuvuus lämpötilasta 2R-vaiheessa. Kuvaaajaan lisätty lineaarinen sovitus ja sen yhtälö.

3.2 Soolien suodatus

MP-AESin avulla mitatut silikapitoisuudet ovat esitetty taulukossa VI. Taulukkoon on myös arvioitu suodattamisen vaikeustaso sen perusteella, kuinka paljon voimaa vaaditaan soolin työntämiseen suodattimen läpi. Suodattimen käyttö ei mittaustarkkuuden rajoissa muuttanut silikapitoisuuksia yhdessäkään näytteessä. Vaikeustasot

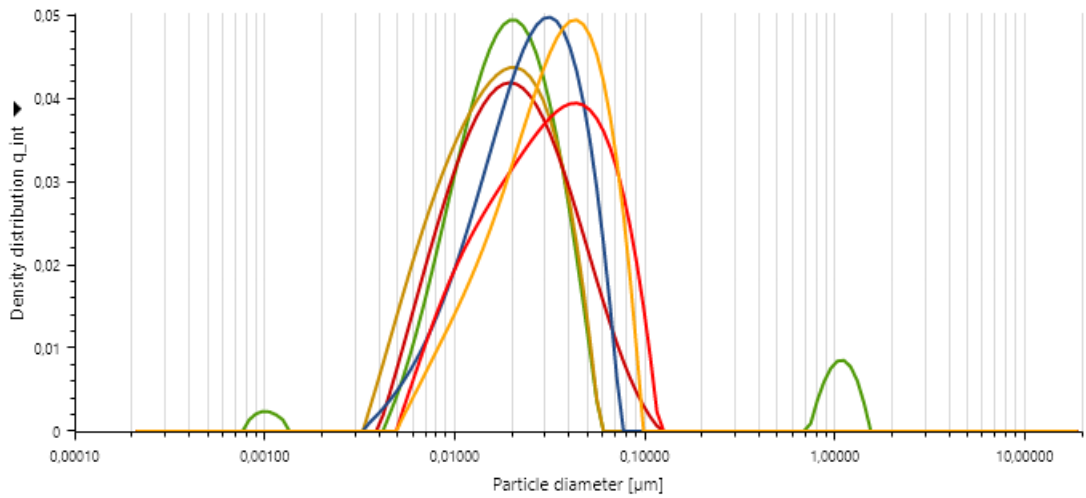
määritettiin siten, että helppo vastaa vaivatonta suodatusta. Vaikea viittaa merkittävään voimankäyttöön, mutta suodatus on vielä toteuttamiskelpoinen. Erittäin vaikean kohdalla soolia oli vaikea saada suodattimen läpi, eikä prosessi ole siten järkevä. Tutkimuksessa erottui selvästi helposti suodatettavat soolit, mutta vaikean ja erittäin vaikean välinen raja on häilyvämpi. Näytteiden 3, 7, 10 ja 13 mittaaminen epäonnistui, koska näytteet geeliytyivät liian nopeasti.

Taulukko VI. Mittausdata suodattimen vaikutuksesta silikapitoisuuteen ja suodattamisen vaikeustaso

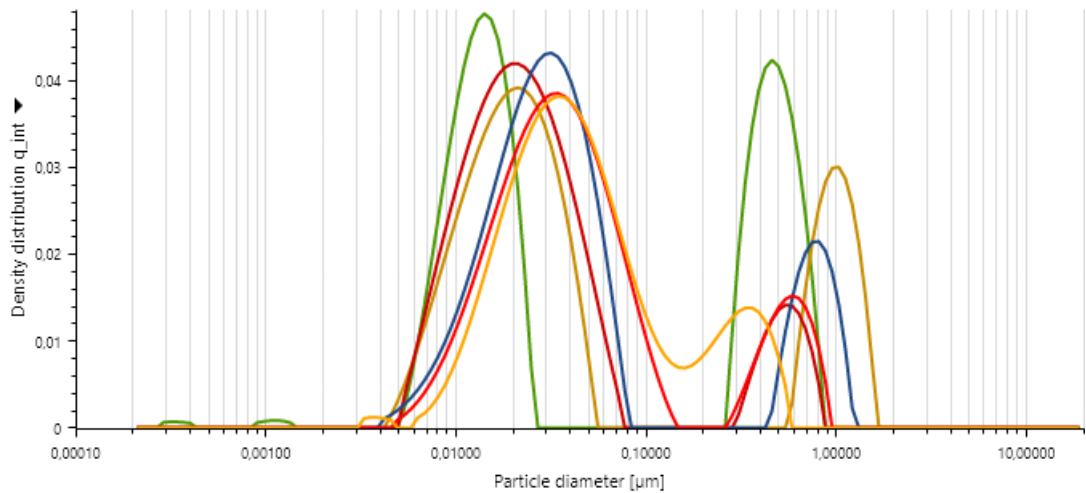
Näyte	ppm suodattimella	ppm ilman suodatinta	Vaikeustaso
1	1,02	0,99	Erittäin vaikea
2	1,01	1,01	Vaikea
4	0,42	0,44	Helppo
5	0,28	0,29	Helppo
6	1,02	1,02	Helppo
8	0,43	0,43	Vaikea
9	0,28	0,28	Helppo
11	0,44	0,43	Erittäin vaikea
12	0,28	0,28	Erittäin vaikea
14	0,28	0,29	Helppo
15	0,28	0,28	Helppo
16	0,29	0,29	Erittäin vaikea
17	0,31	0,30	Helppo

Suodattimen vaikutus näkyy selkeästi, kun vertaillaan kuvia 6 ja 7. Suodattamattomassa näytteessä näkyy kaksi piikkiä, joista toinen ulottuu mikrometrin alueelle. Suodatetussa näytteessä on pääsääntöisesti vain yksi piikki, mutta yhdessä toistossa näkyy vielä matala piikki mikronin alueella. Tällä toistolla oli korkein piikki suodattamattomassa näytteessä. Tässä tutkimuksessa sekä aikaisemmissa tutkimuksissa on havaittu, että ensimmäiset DLS-mittaukset poikkeavat usein seuraavista. Tarkkaa syytä tälle ei tiedetä. Suodattimen huokoskoko oli $0,2 \mu\text{m}$, jonka seurauksena tätä

suuremmat partikkelit ovat kaikista suodatetuista näytteistä lähes hävinneet.



Kuva 6. DLS:llä mitattu partikkelikojakauma näytteestä 1, joka on suodatettu. Kuvaajassa on esitettyä kaikki kuusi toistoa. Koot ovat laskettu intensiteettimallilla. Toistojen värikoodijärjestys on vihreä, ruskea, tummanpunainen, sininen, punainen ja oranssi.



Kuva 7. DLS:llä mitattu partikkelikojakauma näytteestä 1, jota ei ole suodatettu. Kuvaajassa on esitettyä kaikki kuusi toistoa. Koot ovat laskettu intensiteettimallilla. Toistojen värikoodijärjestys on vihreä, ruskea, tummanpunainen, sininen, punainen ja oranssi.

Silikapitoisuudet eivät muuttuneet suodatuksessa, mutta partikkelikojakauma kuitenkin muuttui. Tälle ilmiölle voi olla kaksi selitystä. Ensimmäisen teorian mu-

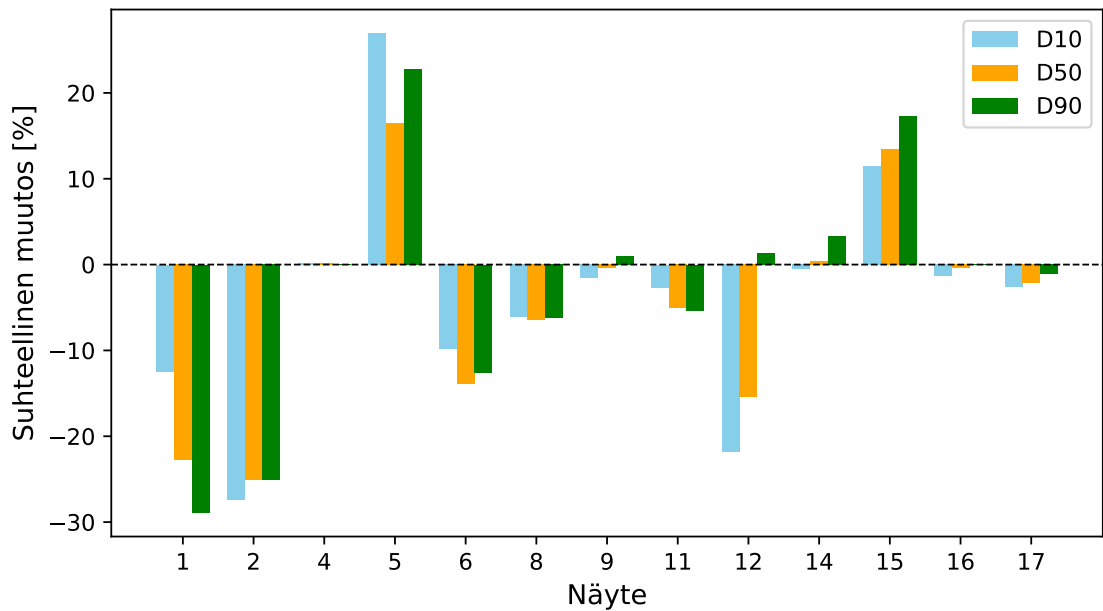
kaan suuret partikkelikoot, jotka suodatin poisti DLS-tulosten perusteella, muodosti vain hyvin pienen partikkelikannan. Tällöin niiden jääminen suodattimeen ei vaikuta merkittävästi silikan kokonaismäärään. Vaihtoehtoisesti suuremmat partikkelit hajosivat suodatusvaiheessa, jolloin ne pääsivät suodattimen läpi. Tällöin silikapitoisuus pysyisi myös samana.

DLS:n avulla saatiin D_{10} -, D_{50} - ja D_{90} - arvot. Esimerkiksi D_{10} -arvo viittaa partikkelikokoon, jota pienempiä ovat 10 % kaikista partikkeleista. Näiden avulla voidaan kvantitatiivisesti tutkia partikkelikokojakaumaa. Kustakin näytteestä laskettiin toistojen keskiarvot D -arvoille. D -arvot ovat laskettu käyttäen tilavuusmallia aikaisemmista partikkelikokojakaumien kuvaajista poiketen. Tällöin lasketuissa D -arvoissa on vähemmän painotettu suuria partikkelikokoja, joten tulokset ovat pienempiä.

DLS:llä ei saatu näytteelle 5 realistisia mittaustuloksia partikkeliko'ista tai partikkelikokojakaumista, joten D -arvot ei myöskään ole luotettavia. D -arvot ovat esitetty taulukossa VII. Tulosten havainnollistamiseksi D -arvojen suhteellista muutosta suodatuksen jälkeen verrataan kuvassa 8 esitettyssä diagrammissa.

Taulukko VII. DLS:n avulla lasketut D -arvot suodattimella ja ilman suodatinta

Näyte	D_{10} (nm) (Suodatettu)	D_{10} (nm)	D_{50} (nm) (Suodatettu)	D_{50} (nm)	D_{90} (nm) (Suodatettu)	D_{90} (nm)
1	4	5	6	8	12	17
2	6	9	9	12	19	25
4	7	7	9	9	17	17
5	2	3	3	6	9	22
6	6	7	9	11	19	22
8	7	7	9	10	16	18
9	2	2	2	2	4	4
11	7	7	9	9	16	17
12	3	4	4	5	9	10
14	2	2	3	3	4	5
15	4	3	5	4	9	7
16	2	2	3	3	5	5
17	3	3	5	5	8	8

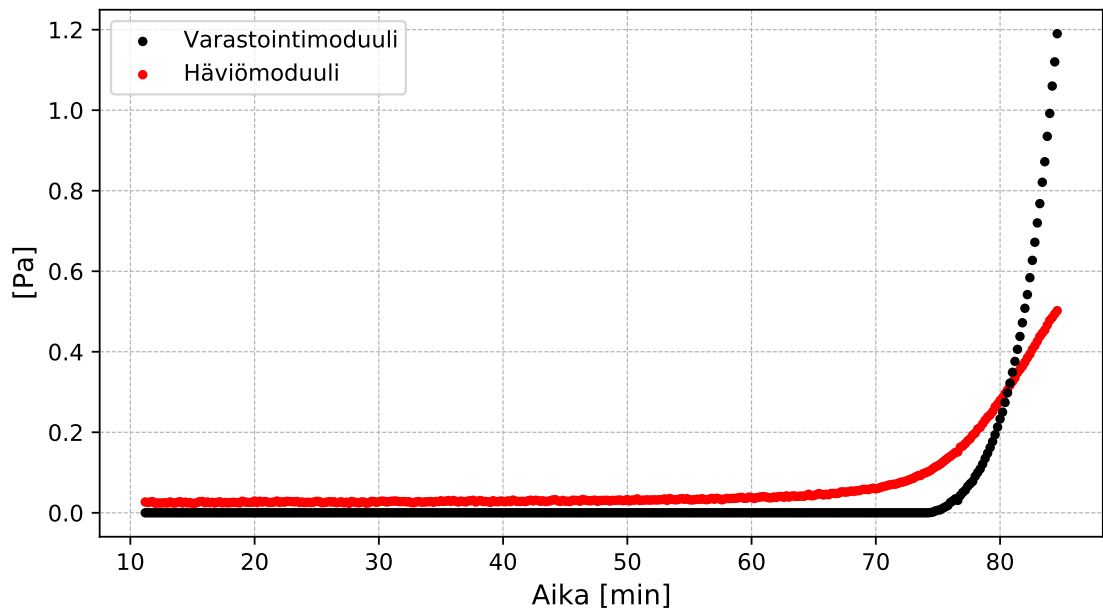
Kuva 8. DLS:llä mitattujen D -arvojen suhteelliset muutokset suodatuksen jälkeen. D -arvot laskettu käyttäen tilavuusmallia.

Kuvasta 8 nähdään, että näytteillä 5 ja 15 D -arvot kasvoivat reilusti suodatuksen jälkeen, vaikka suodattimella tulisi olla vain partikkelikokoja pienentävä vaikutus. Näytteen 5 tulokset todettiin virheelliseksi, mutta näytteen 15 D -arvojen kasvulle ei ole selkeää syytä. Voidaan siis epäillä laskettujen D -arvojen luotettavuutta. Näytteet voivat olla luonteeltaan sellaisia, että DLS:n avulla ei pystytä laskemaan luotettavia arvoja tilavuusmallia käyttäen.

3.3 Sumukuivatut soolit

3.3.1 Soolien geeliytymispisteet

Geeliytymispisteen ajanhetki voidaan selvittää tarkasti reologian avulla. Reometrin värähtelymenetelmää käyttämällä mittapään liikkeen vaikutus geeliytymisaikaan on häviävän pieni. Geeliytymispiste saadaan määritettyä mittaamalla varastointimoduuli ja häviömoduuli. Näytteen 11 tulokset ovat esitetty kuvassa 9.

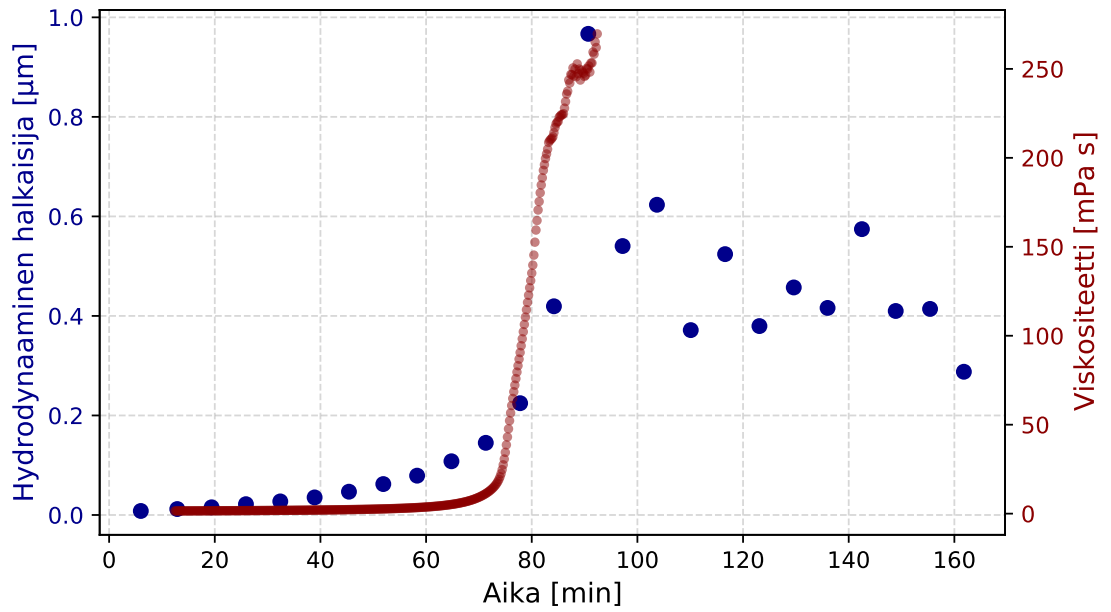


Kuva 9. Reometrin värähtelymenetelmällä mitatut varastointimoduuli ja häviömoduuli näytteelle 11.

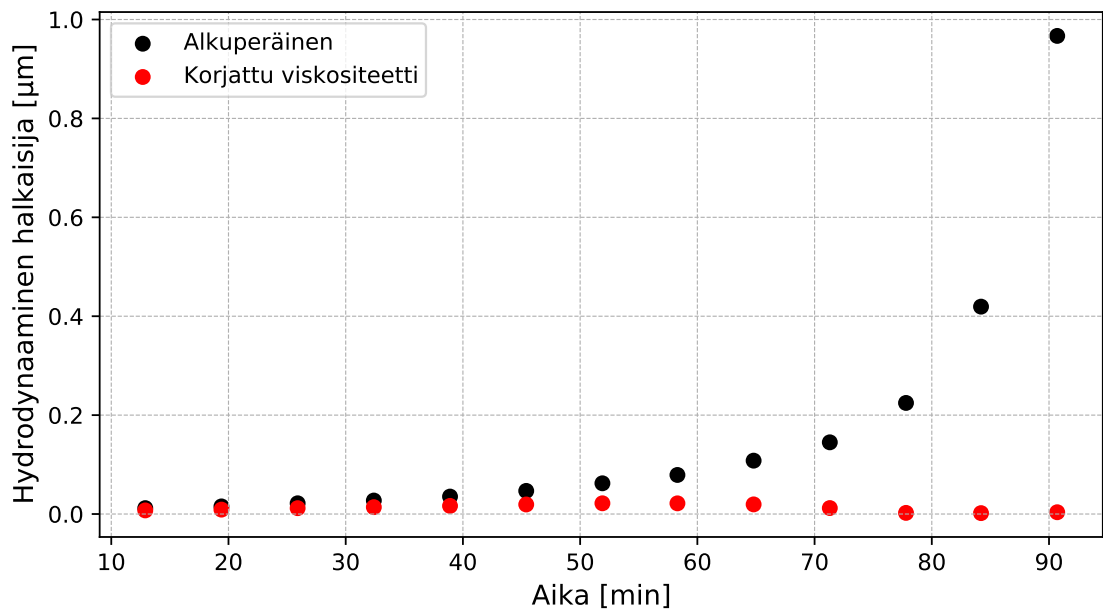
Interpoloinnin avulla saadaan moduulien leikkauspisteeksi 81 minuuttia, joka on nyt teorian mukaisesti näytteen 11 geeliytymispiste. Näyte 11 saavutti DLS:ssä 300 nm partikkelikoon 84 minuutissa, mikä vastaa hyvällä tarkkuudella geeliytymispistettä. Tosin DLS-tuloksista ei silti voida määrittää geeliytymispistettä yhtä luotettavasti teoriaan perustuen. Tutkimuksessa määritetään kaikki geeliytymispisteet DLS-tulosten perusteella, jolloin tulokset ovat keskenään vertailukelpoisempia.

Näytteiden viskositeettia mitattiin DLS:n kanssa samaan aikaan, jolloin viskositeetin muutoksien vaikutusta partikkelikokojakaumiin voitiin verrata. DLS-mittauksia varten näytteille asetettiin veden viskositeetti. Mittausten aikana viskositeetti ei ole vakio, vaan sen arvo nousee näytteen geeliytymisprosessin edetessä. Yhtälöstä 13 nähdään, että partikkelikoko ja viskositeetti ovat kääntäen verrannolliset. Kun näytteen viskositeetti nousee, niin silloin DLS yliarvioi partikkelikoon, ja virhe on sitä suurempi, mitä suurempi viskositeetti on. Tämä johtaa siihen, että partikkelikoko kasvaa näennäisesti ajan kuluessa viskositeetin muutoksen takia.

Kuvasta 10 nähdään, että viskositeetin noustessa jyrkästi myös partikkelikoko kasvaa reilusti. Tulosten vertaaminen täsmälleen toisiinsa ei ole mielekäästä, koska viskositeettimittausten aikana näyte on jatkuvassa liikkeessä mittapään liikkeen seurauksena. Tällä on vaikutus soolin geeliytymisaikaan ja siten viskositeetin muutosnopeuteen. Vaikutus on kuitenkin hyvin pieni. Viskositeetin kasvaessa jyrkästi ja partikkelikoon ylittäessä noin 300 nm näytteen tiedetään havaintojen perusteella geeliytyvän. Nämä kohdat asettuvat kuvaajassa lähelle toisiaan, jolloin eroa on todennäköisesti korkeintaan muutama minuutti. DLS-tulokset laskettiin uudelleen mitattujen viskositeettiarvojen perusteella, ja ne on esitetty kuvassa 11. Kuvaajasta nähdään, että viskositeetin korjausten avulla ei saatu mielekkäitä tuloksia. Partikkelikoko kasvaa 50 minuuttiin asti niin kuin pitääkin, mutta tämän jälkeen partikkelikoko pienenee, mitä fysikaalisesti ei pitäisi nanoagglomeraattien kasvaessa tapahtua.



Kuva 10. DLS:llä mitatut partikkelikoot ja reometrilla saadut viskositeetin arvot näytteestä 7.

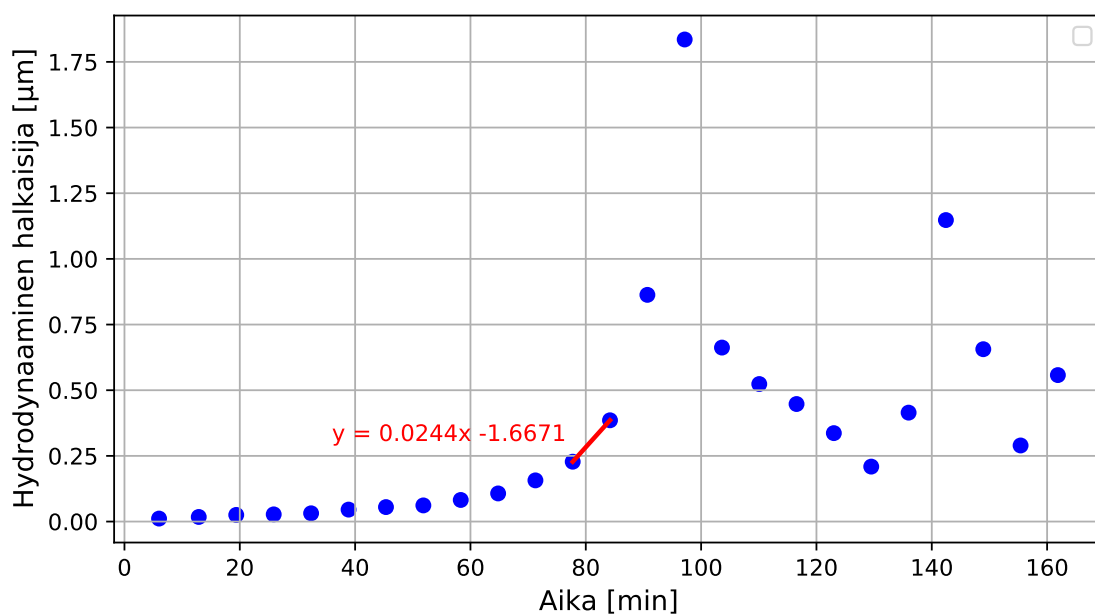


Kuva 11. DLS:llä mitatut partikkelikoot ja uudelleen lasketut partikkelikoot hyödyntäen mitattuja viskositeetin arvoja näytteestä 7.

Näytteen geeliytymisprosessin edetessä silikarakenteet kasvavat, kunnes verkosto

on yhtenäinen ja muodostuu geeli. Näiden rakenteiden kasvu aiheuttaa vastaavasti DLS-tulosten kasvun ainakin osittain. Nämä rakenteet itse asiassa aiheuttavat viskositeetin näennäisen kasvun. Soolin nestemäinen osuus ei muutu soolin geelytymisprosessin edetessä eikä näytteessä siten ole todellista viskositeetin muutosta. Geeliverkoston muodostuminen aiheuttaa muutoksen Brownin liikkeeseen ja siten myös mitattuun hydrodynaamiseen halkaisijaan. Todellisen viskositeetin korjaaminen näennäisellä viskositeeteilla ei siis anna hyödyllisempiä tuloksia hydrodynaamiselle halkaisijalle.

DLS mittasi partikkelikokoa ajan funktiona. Kuvaajan alkuosasta muodostui nouseva käyrä, jonka avulla voidaan verrata geelytymiseen kuluvaa aikaa näytteiden välillä. Näytteen 1 DLS-tulokset ovat esitetty kuvassa 12.



Kuva 12. DLS:llä mitatut partikkelikoot näytteelle 1. Kuvaajaan on lisätty myös lineaarinen sovitus ja sen yhtälö 300 nm:n ajanhetken laskua varten.

Taulukossa VIII esitetään ajanhetket, jolloin partikkelikoko saavuttaa 300 nm kullekin näytteelle. Osasta näytteistä tehtiin uudet DLS-mittaukset säilytyksen jälkeen, joiden 300 nm arvot ovat myös esitettyinä taulukossa VIII. Näytteiden gee-

liytymisajat vaihtelivat 80–145 minuutin välillä. Nopeimmin geelityi näyte 7 ja hitaimmin näyte 5. Vertailemalla geelitymisaikoja ja näytteiden reseptejä huomattiin, että suola, matalampi pH ja myös pienempi R-arvo nopeuttivat geelitymistä.

Taulukko VIII. DLS-tuloksista lasketut kuluneet ajat 300 nm partikkelikoon saavuttamiseksi

Näyte	$t_{300\text{ nm}}$ (min)	Säilytyksen jälkeen $t_{300\text{ nm}}$ (min)
1	81	59
2	95	63
3	97	84
4	78	–
5	145	–
6	92	82
7	80	72
8	81	–
9	96	85
10	83	73
11	84	78
12	89	–
13	108	–
14	137	95
15	106	–

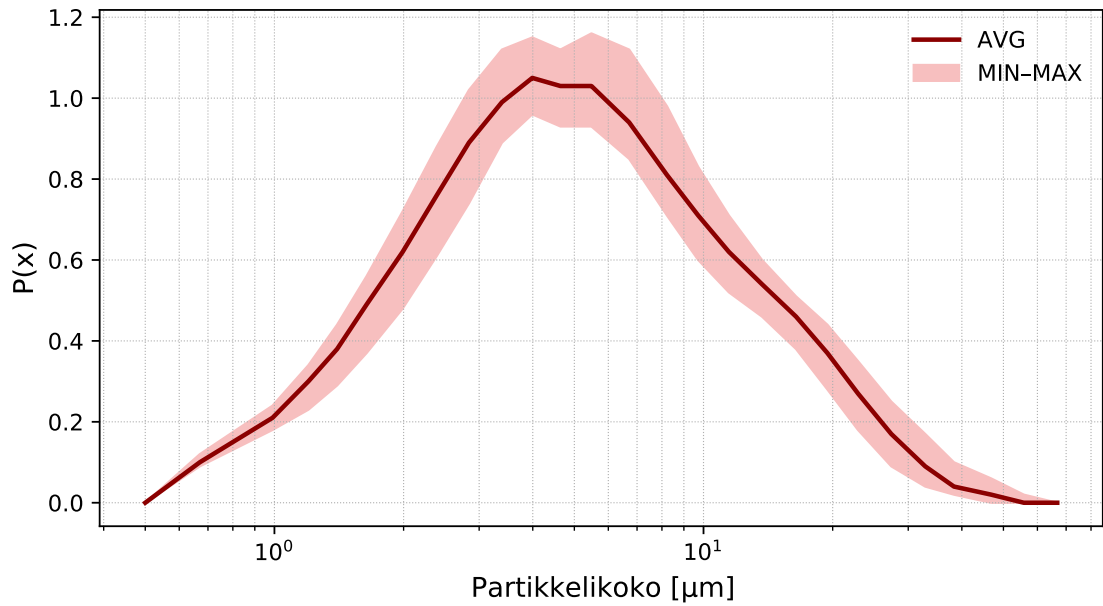
Soolin säilytysajan jälkeen geelityminen oli nopeampaa. Tämä johtuu siitä, että säilytyksen aikana ssi etenee, jolloin 2R-veden lisäyksen ja pH-säädön jälkeen geelityminen tapahtuu nopeammin. Geelitymisaika hidastui suhteellisesti eri määrän näytteen mukaan. Tosin säilytysaika ei ollut vakio kaikkien näytteiden kohdalla. Näytteitä 6, 7 ja 9 säilytettiin kolme päivää ja muita näytteitä seitsemän päivää. Näytteen 2 geelitymisajan suhteellinen muutos oli suuri verrattuna näytteeseen 11. Kyseisillä näytteillä oli sama suolapitoisuus, joten suolalla ei näyttäisi olevan vaikutusta geelitymisajan muutokseen.

Näytteet 6, 7 ja 9 valmistettiin samalla reseptillä, joten niiden geelitymisaikojen

tulisivat olla lähes samoja. Säilytyksen aiheuttama geeliytymisajan nopeutuminen on suhteellisesti lähes sama näytteillä. Geeliytymisajat ennen säilytystä eroavat kuitenkin lähinnä näytteen 7 kohdalla. Eroavaisuus on vielä selitettävissä menetelmästä aiheutuvien vaihteluiden avulla.

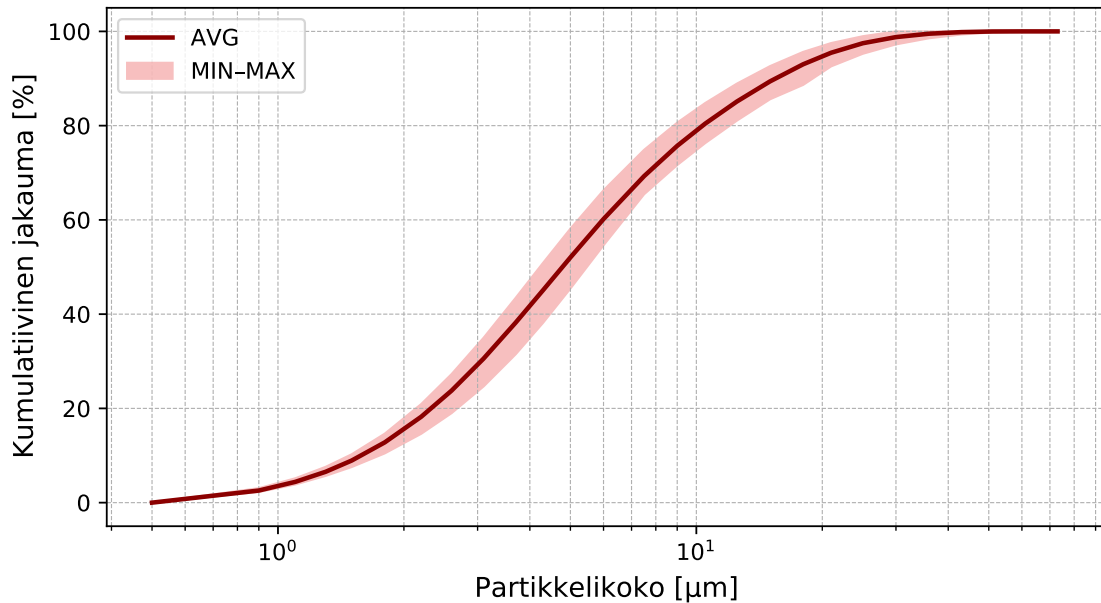
3.3.2 SLS

SLS:n tuottamasta datasta saadaan partikkelikokojakaumat ja partikkelikokojen kumulatiiviset jakaumat kullekin näytteelle. Partikkelikokojakaumat olivat hyvin samankaltaiset kaikilla näytteillä. Näytteiden välistä vaihtelua havainnollistaa kuvassa 13 esitetty kaikkien näytteiden välinen partikkelikokojen vaihtelu ja keskiarvo. Partikkelikoon tiheysfunktio nousee jyrkästi nolasta aina huippuun asti. Huipun jälkeen funktio laskee loivasti käytännössä 40 mikroniin asti, jossa tiheysfunktion arvo on keskimäärin enää 0,04. Suurimalla osasta näytteistä yleisin partikkelikoko oli 4–4,5 mikronin välillä. Eräillä näytteistä yleisin partikkelikoko oli hieman suurempi kuten näytteillä 8 ja 13, joilla partikkelikoot olivat 5,5 mikronia.



Kuva 13. SLS:llä mitattu näytteiden partikkelikokojakauma. Vaaleanpunaisella on esitetty partikkelikokojen vaihteluväli ja tummanpunaisella keskiarvo. Laite ei mitata alle 0,5 mikronin kokoisia partikkeleita.

Kumulatiivisen kuvaajan avulla nähdään kuvasta 14, että noin puolet partikkeleista olivat kooltaan alle viisi mikronia. Vaihteluväli näytteiden välillä oli noin 4,2 μm-5,5 μm. Suurin osa partikkeleista (80 %) oli alle noin 10 mikronin kokoisia. Vaihtelua tällä arvolla oli noin 9–13 mikronin välillä.



Kuva 14. SLS:llä mitattu näytteiden kumulatiivinen partikkelikokojakauma. Vaaleanpunaisella on esitetty partikkelikokojen vaihteluväli ja tummanpunaisella keskiarvo. Laite ei mittaa alle 0,5 mikronin kokoisia partikkeleita.

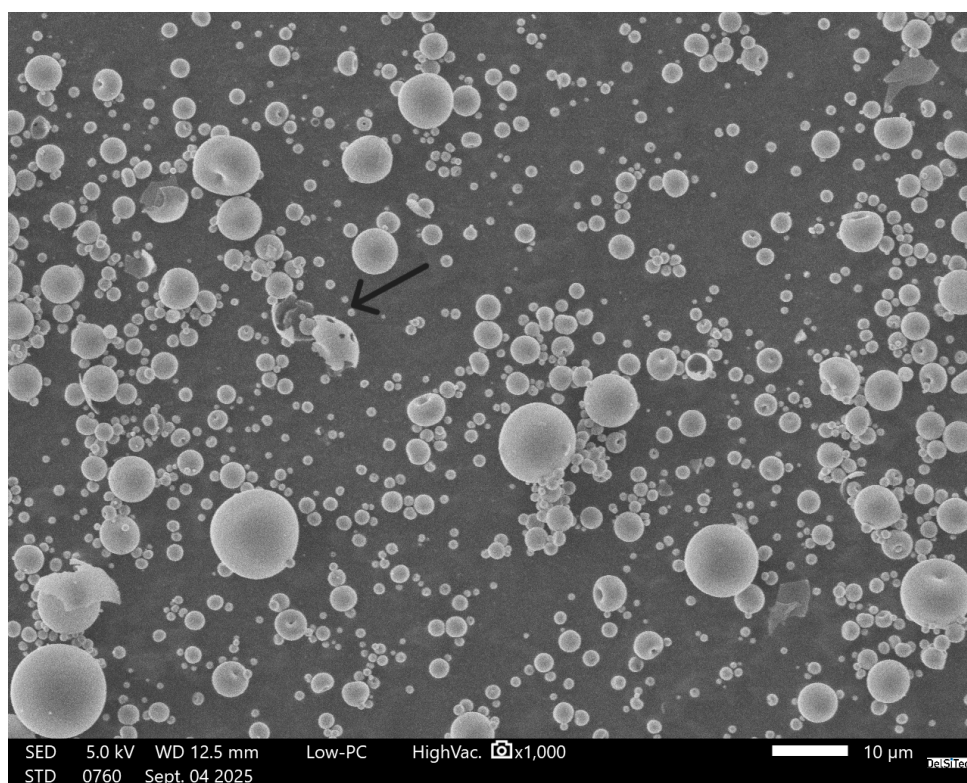
3.3.3 SEM

Tyypillinen SEM-kuva tutkimuksen partikkeleista on esitetty kuvassa 15. Partikkelit ovat lähtökohtaisesti pyöreitä, mutta yleinen muodollinen virhe partikkeleilla on lävistävä reikä niiden keskiosassa. Tämä on todennäköisesti seurausta partikkelin luhistumisesta sumutusvaiheessa. Toinen muotovirhe on partikkelien täydellinen hajoaminen, jolloin jäljelle jää vain partikkelin kuoret. Partikkelit voivat hajota prosessin monessa eri vaiheessa, joten on vaikea jäljittää tarkkaa hetkeä. Kuoret voivat muodostaa SEM-kuvissa näkyviä erimuotoisia rakenteita. Tämä antaa myös todisteita partikkelien ontoudesta. Jos partikkelit eivät olisi onttoja, niin kuorirakenteiden sijaan näkyisi haljenneita partikkeleita. Ontous on tyypillinen ominaisuus, kun sumukuivataan partikkeleita.

Tarkoitus SEM-kuvien avulla on selvittää, tuleeko kyseisellä valmistusprosessilla ja reseptillä hyvänlaatuinen tuote, seuraten partikkelien alttiutta luhistumiselle ja

hajoamiselle. Koska tuotteiden välillä ei ole suuria eroja näiden suhteen, on tästä vaikea tehdä tarkkaa analyysia. Tarkastelu kohdistuu tuotteisiin, joissa havaittiin hyvin säilyneitä tai runsaasti virheellisiä partikkeleita, ja lisäksi analysoitiin näytteen muita mahdollisia erityispiirteitä, kuten agglomeraattien määrää.

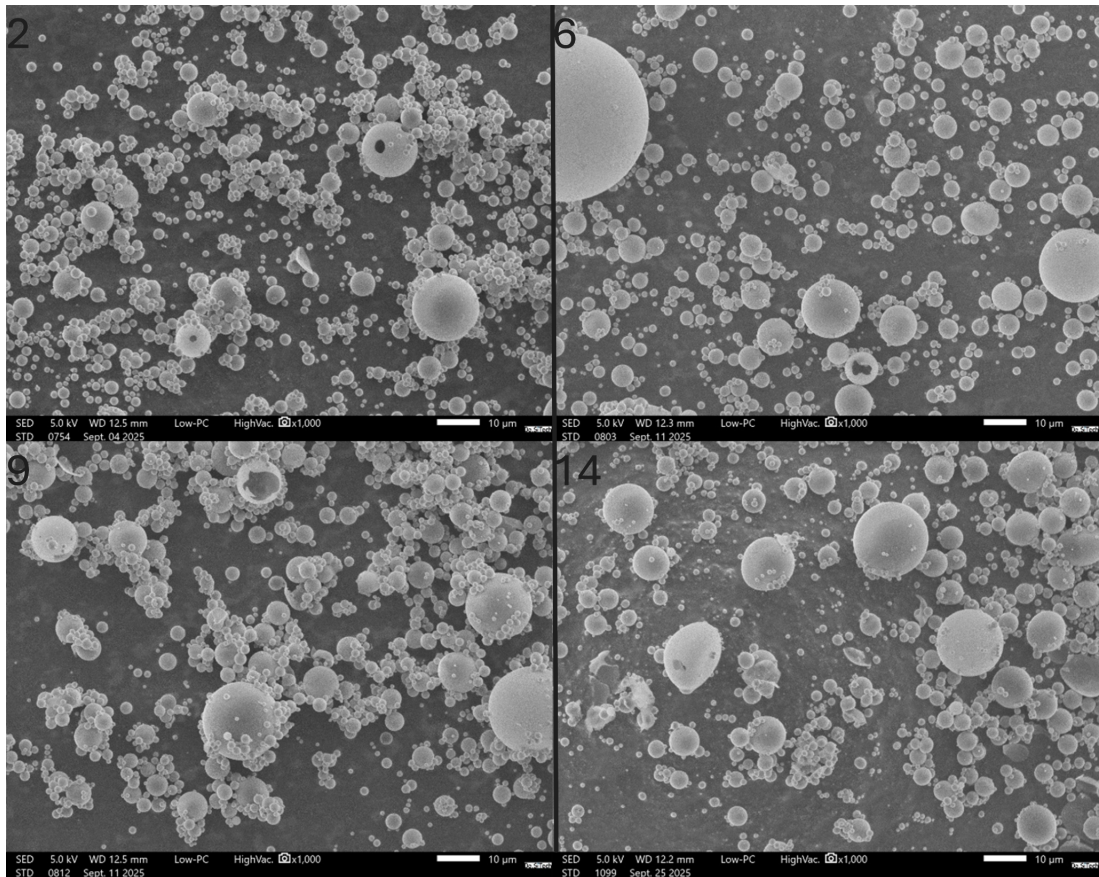
Kuvassa 15 nuolella esitettynä näkyy poikkeuksellisesti hajonneen partikkelin mahdollisesti molemmat kuoret vierekkäin. Täten partikkelit voisivat hajota esimerkiksi SEM-näytettä valmistellessa. Partikkelin alaosa kiinnittyy liimapintaan, ja kun näytettä levitetään spaattelilla, partikkeli hajoaa. Kuten kuvasta nähdään, luhistuneet partikkelit voivat olla erikokoisia. Luhistumiseen ei siis näyttäisi vaikuttavan partikkelin koko.



Kuva 15. SEM-kuva näytteen 4 mikropartikkeleista, jossa nuolella esitettynä haljennut partikkeli.

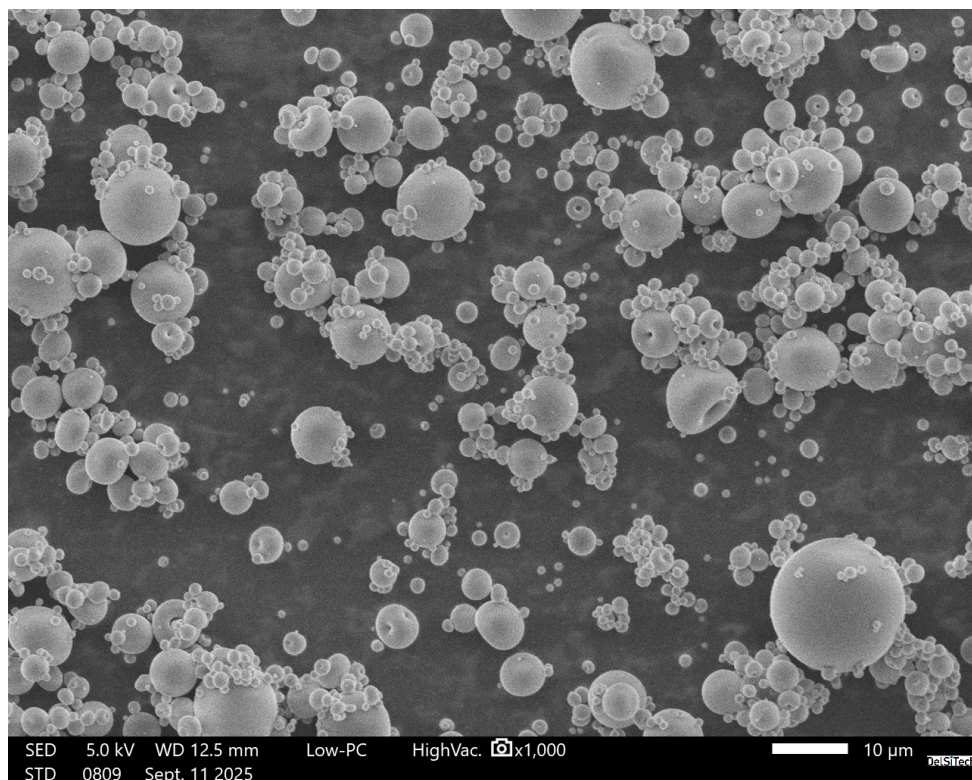
Vähiten luhistuneita partikkeleja näyttäisi olevan näytteillä 2, 6, 9 ja 14. Näiden partikkelien SEM-kuvat ovat esitetty kuvassa 16. Näytteissä 6 ja 14 on nähtävissä

pari luhistunutta partikkelia, kun taas näytteissä 2 ja 9 niitä ei ole lainkaan. Tämä ei kuitenkaan poissulje sitä vaihtoehtoa, etteikö luhistuneita partikkeleja olisi muodostunut ollenkaan. Kuvassa on lopulta hyvin pieni määrä partikkeleja verrattuna sumukuivattujen partikkelien määrään.



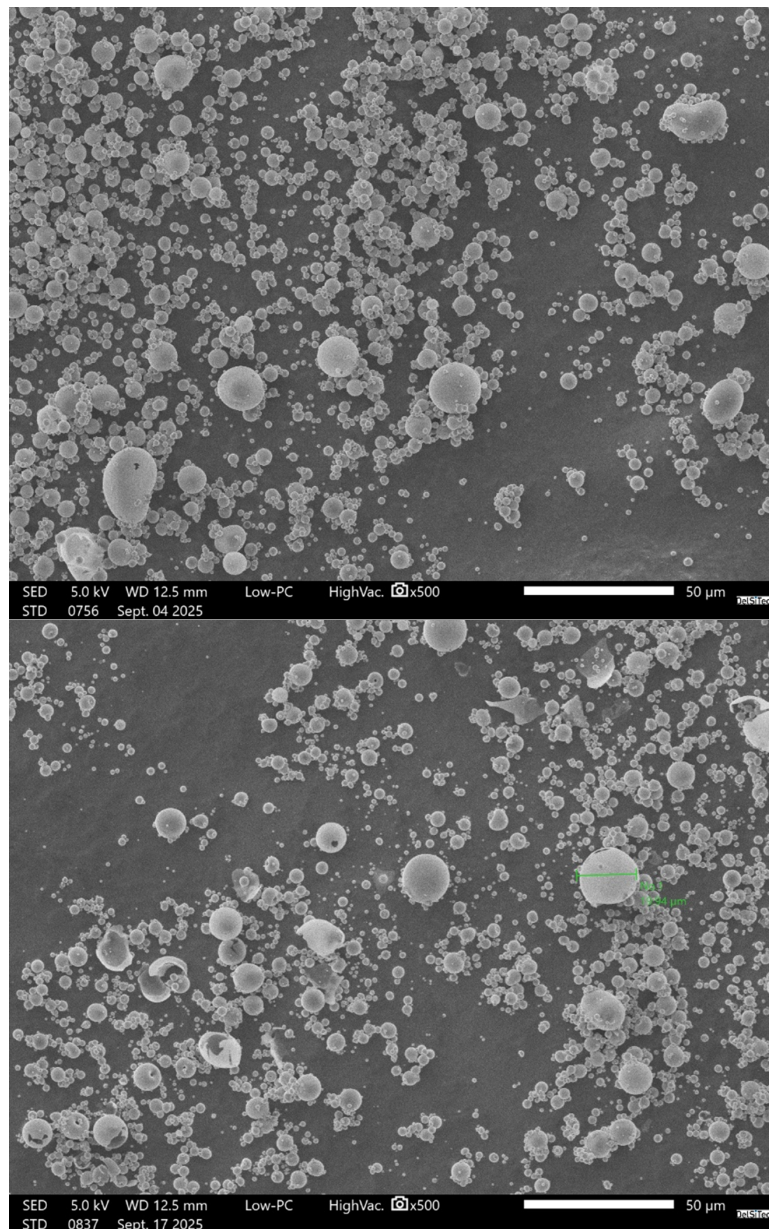
Kuva 16. SEM-kuva näytteistä 2 (vasen yläkulma), 6 (oikea yläkulma), 9 (vasen alakulma) 14 (oikea alakulma), joissa on vähän luhistuneita partikkeleja. Kaikki kuvat otettu samalla 1000x suurennoksella käyttäen 5,0 kV kiihdytysjännitettä.

Eniten luhistumista havaittiin näytteellä 8, jonka SEM-kuva on esitetty kuvassa 17. Näytteellä on paljon luhistuneita partikkeleja sekä voimakkaasti luhistuneita partikkeleja. Näiden välisestä korrelaatiosta ei voida tehdä selkeätä johtopäätöstä, sillä vähän luhistuneita partikkeleita sisältävällä näytteellä on myös voimakkaammin luhistuneita partikkeleja ja päinvastoin. Näytteen 8 luhistuneiden partikkelien määrä ehjiin partikkeleihin suhteutettuna on silti pieni.

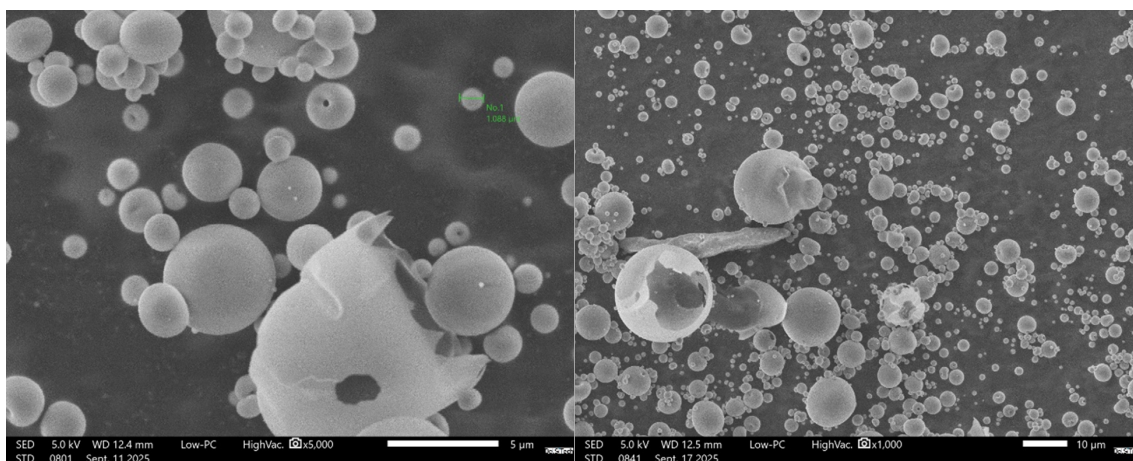


Kuva 17. SEM-kuva näytteestä 8, jossa oli eniten luhistuneita partikkeleja.

Eniten rikkoutuneita partikkeleja oli näytteessä 12, joka on esitetty kuvassa 18. Kuvassa on nähtävissä myös näyte 5, jossa muutamat isommat partikkelit olivat soikeanmuotoisia. Muitakin vieraanmuotoisia partikkeleja nähtiin eri näytteissä, vaikkakin nämä olivat yksittäisiä ja harvassa. Otetaan esimerkiksi näytteet 3 ja 13, jotka ovat esitetty kuvassa 19. Näytteessä 3 on rikkoutunut partikkeli, joka on selkeästi epämuodostunut. Näytteessä 13 on partikkeli, jonka näyttäisi olevan lävistänyt toinen partikkeli. Tämän partikkelin alla on suippomainen rakenne, joka ei välttämättä ole peräisin partikkelin rakenteesta. Kyseessä voi olla epäpuhtaus, joka on päätynyt partikkelien sekaan.



Kuva 18. SEM-kuvat näytteistä 5 (yläpuolella) ja 12 (alapuolella). Näytteessä 5 oli nähtävissä soikeanmuotoisia partikkeleja ja näytteessä 12 oli eniten rikkoutuneita partikkeleja. Kuvassa on myös mitattu suurimman partikkelin kooksi 19,9 µm. Käytetty kiihdytysjännite oli 5,0 kV ja suurennos 500x.

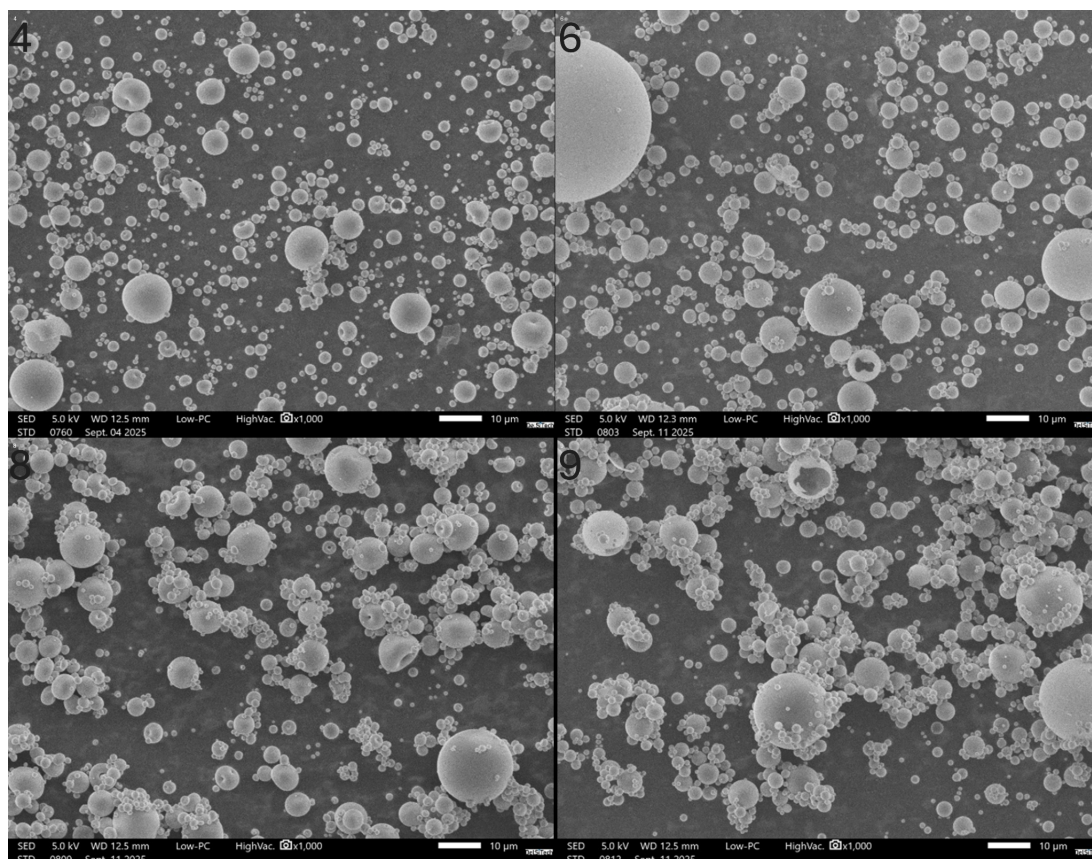


Kuva 19. SEM-kuvat näytteistä 3 (vasemmalla) ja 13 (oikealla), joissa nähtävissä vieraanmuotoisia partikkeleja. Kuvassa on myös mitattu pienen partikkelin kooksi 1,1 μm . Käytetty kiihdytysjännite oli 5,0 kV. Näytteellä 3 käytettiin 5000x suurennosta ja näytteellä 13 1000x suurennosta.

Näytteiden agglomeroitumisen analyysi SEM-kuvien avulla on myös haastavaa. Partikkelit ovat levitetty hiiliteipille käsin, jolloin partikkeleja on paljon näytteen keskellä ja harvemmassa näytteen reunoilla. Kun näytteestä otetaan kuva, niin kuvaan päätyy vaihteleva määrä partikkeleja. Kun tarkastellaan kuvan osaa, jossa on paljon partikkeleja, niin on hankalaa sanoa, ovatko partikkelit lähellä toisiaan tilan puutteen takia vai heikkojen voimien ansiosta. Agglomeroitumiseen vaikuttaa näytteen lisäksi olosuhteet. Partikkelit voivat olla agglomeroituneena sähköisten voimien avulla, jolloin agglomeroitumiseen vaikuttavia tekijöitä ovat mm. miten näytettä on käsitelty ja ilmankosteus. Näytteen valmistelun helpottamiseksi partikkelien varaus neutralisoiitiin koronaneutralisaattorilla.

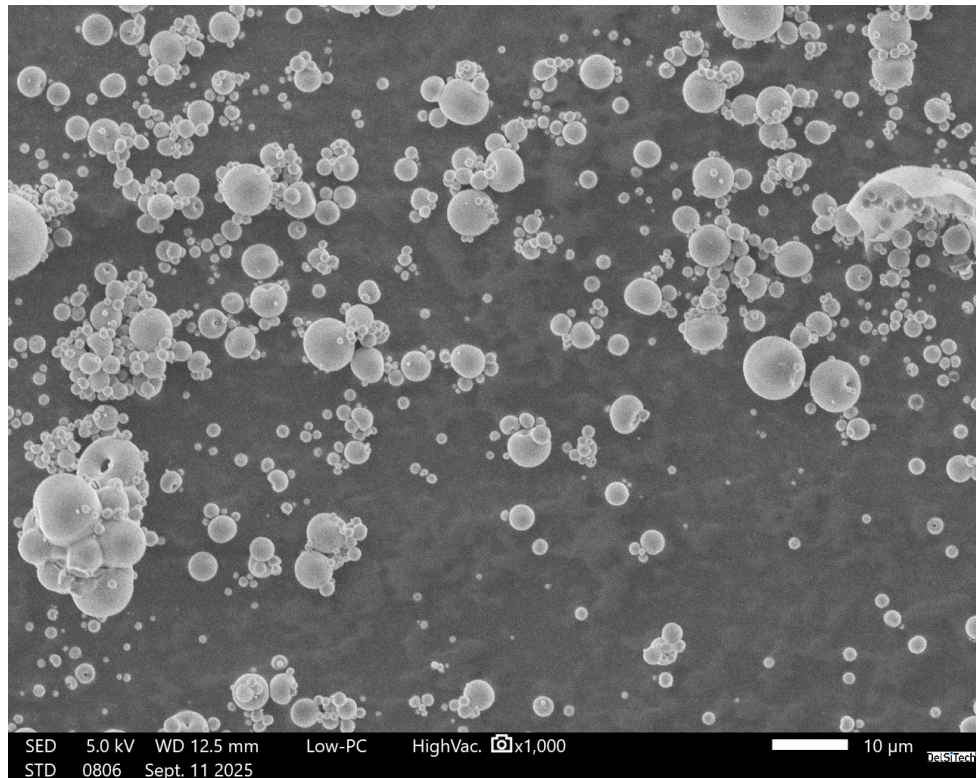
Näytteet voidaan jaotella neljään kategoriaan agglomeroitumisen perusteella kuitenkin huomioiden, että jaottelu ei ole tarkka. Ensimmäisessä kategoriassa ei ole lähes lainkaan nähtävissä agglomeraatteja ja tähän kategoriaan kuuluvat näytteet 4,6 ja 13. Toisessa kategoriassa on nähtävissä paljon vapaita partikkeleja, mutta myös agglomeraatteja, johon kuuluvat näytteet 1, 10, 12 ja 15. Kolmanteen kategoriaan kuuluvat näytteet, jossa on enimmäkseen agglomeraatteja ja tähän kategoriaan kuu-

luvut näytteet 3, 2, 5, 7 ja 14. Viimeisessä kategoriassa ovat näytteet, jossa agglomeroituminen on voimakkainta. Näytteet 8, 9 ja 11 kuuluvat tähän kategoriaan. Kuvassa 20 on esitetty ensimmäisen ja viimeisen kategorioiden näytteitä kuvaamaan agglomeroitumisen eroa näytteiden välillä.



Kuva 20. SEM-kuvat näytteistä 4 (vasen yläkulma), 6 (oikea yläkulma), 8 (vasen alakulma) ja 9 (oikea alakulma). Yläkuvien näytteissä havaittiin vähiten agglomeroitumista, kun taas alakuvien näytteissä sitä esiintyi eniten. Kaikki kuvat otettu 1000x suurennoksella käyttäen 5,0 kV kiihdytysjännitettä.

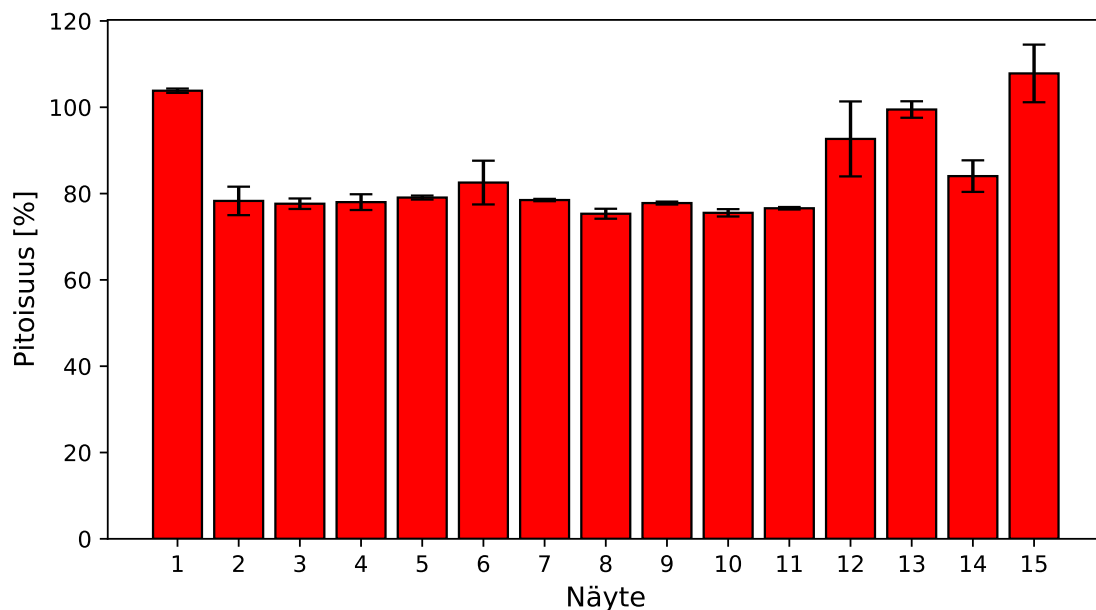
Aggregaateissa partikkelien rakenteet ovat muovautuneet yhdeksi isommaksi rakenteeksi. Tällainen rakenne oli nähtävissä vain näytteessä 7, joka on esitetty kuvassa 21. Aggregaatteja voi olla muissakin näytteissä, vaikka niitä ei havaittu. Niiden muodostuminen ei ole suotavaa, koska ne vaikuttavat näytteen reologisiin ominaisuuksiin, jolloin ruiskua käytettäessä näytteiden käsittely vaikeutuu. Aggregaatteja ei todennäköisesti ollut haitaksi asti tutkituissa näytteissä.



Kuva 21. SEM-kuva näytteestä 7, jossa on nähtävissä aggregaatti vasemmassa alalaidassa.

3.3.4 *In vitro* -dissoluutio

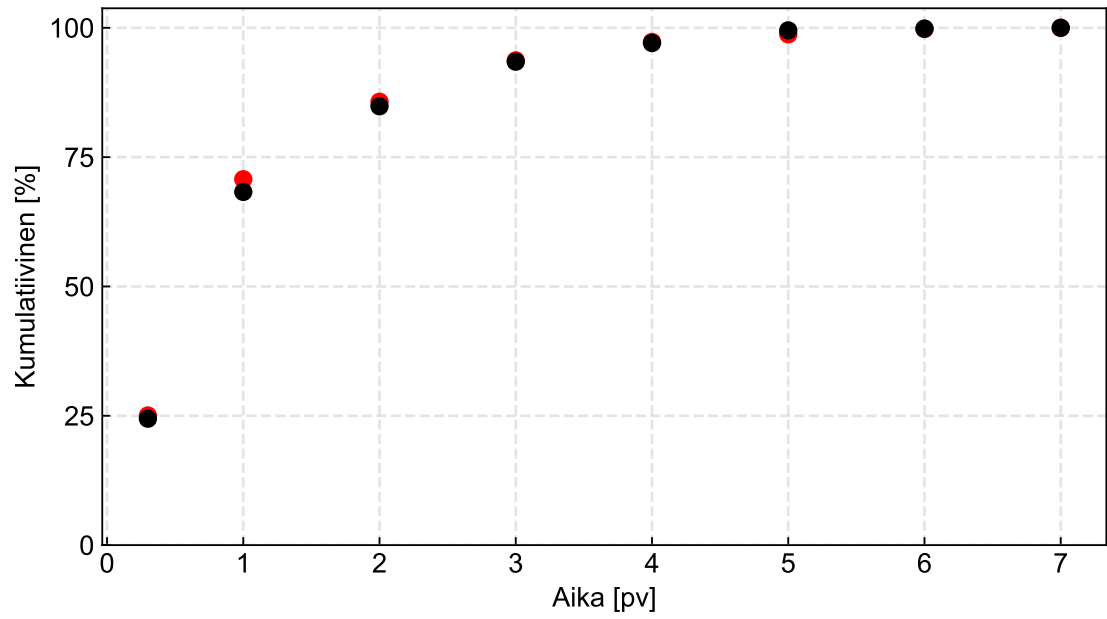
Tutkimuksessa näytteiden silikapitoisuudet mitattiin MP-AESin avulla. Mittaustulokset ovat esitetty kuvassa 22. Tulokset ovat välillä suuria ja jopa yli 100 %. Tämä johtuu siitä, että mikropartikkelit liuotettiin NaOH-liuokseen, joka voi johtaa korkeisiin silikapitoisuuksiin. Syytä NaOH-liuoksen aiheuttamiin silikapitoisuuksien kasvuun ei tarkalleen tiedetä. Mikropartikkelien liukenemista ajan funktiona tutkittiin Tris-liuoksella, joten myöhemmin esitetyissä dissoluutiokäyrissä ei esiinny tästä johtuvaa virhettä.



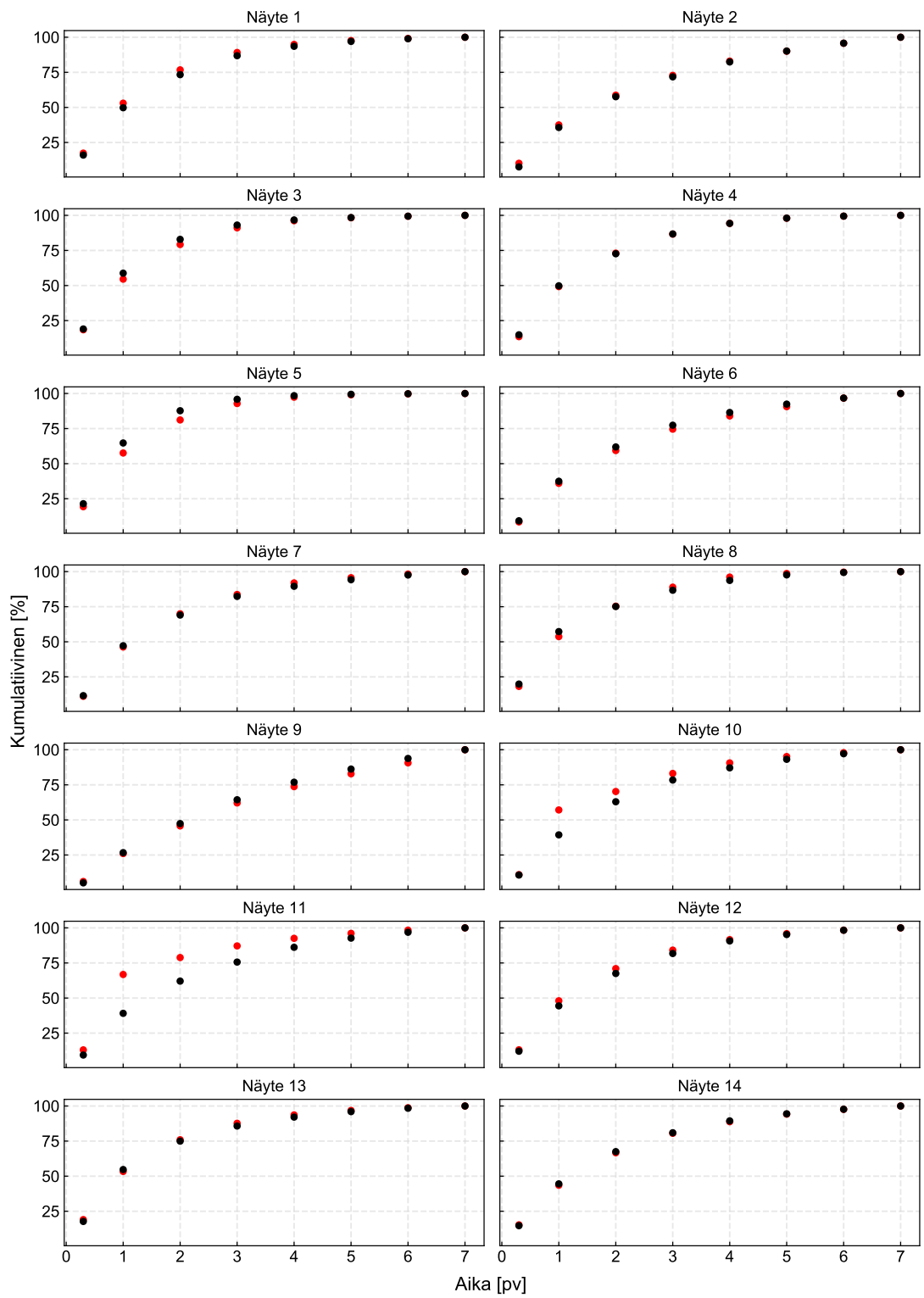
Kuva 22. Silikapitoisuudet kullakin näytteellä. Jokaisesta näytteestä tehtiin kaksi toistoa.

Yleisin silikapitoisuus mikropartikkeleilla oli noin 78 %, joka oli odotettavissa oleva pitoisuus. Silikan lisäksi partikkeleissa on muita aineita, jotka koostuvat pääasiassa vedestä sekä vähäisestä määrästä etanolia. Näytteillä 2–11 silikapitoisuus oli noin 78% lukuun ottamatta näytettä 6, jonka toinen otos oli tästä poikkeava. Näytteiden 1, 13 ja 15 pitoisuudet ovat niin korkeita, että niitä ei voida pitää luotettavina. Jäljelle jäävien näytteiden 12 ja 14 tulokset ovat monitulkintaisia. Näiden näytteiden pitoisuudet ovat mahdollisesti hieman suurempia muihin verrattuna.

Näytteen 15 dissoluutiokäyrä on esitetty kuvassa 23 ja muiden näytteiden dissoluutiokäyrät ovat esitetty kuvassa 24. Jokaisesta näytteestä tehtiin kaksi toistoa, jotka ovat eroteltu kuvaajissa mustin ja punaisin pistein. Kumulatiiviset silikapitoisuudet ovat suhteutettu seitsemän päivän aikana liunneeseen kokonaismäärään. Dissoluutiokäyrien muodosta voidaan päätellä seitsemän päivän jälkeen liukenemattomien mikropartikkelien määrää. Jos käyrä tasaantuu sataan prosenttiin kuten kuvassa 23, niin lähes kaikki mikropartikkelit ovat liunneet seitsemän päivän aikana.



Kuva 23. Mikropartikkelien liukeneminen näytteellä 15. Näytteestä tehtiin kaksi toistoa.



Kuva 24. Mikropartikkelien liukeneminen näytteillä 1–14. Jokaisesta näytteestä tehtiin kaksi toistoa.

Näytteiden liukenemisnopeuksilla on suurta vaihtelua. Nopeimmin liukenee näyte 5, jonka mikropartikkelit liukenevat lähes kokonaan neljässä päivässä. Hitaimmin liukenee näyte 9, jonka dissoluutiokäyrä lähentelee lineaarista käyrää. Sen liukemiseen kuluu reilusti yli seitsemän päivää. Näytteet 6, 7 ja 9 valmistettiin samalla reseptillä. Kuitenkin näytteiden 7 ja 9 välillä on jopa 25 prosenttiyksikön ero päivän kaksi kohdalla. Näyte 6 asettuu näiden kahden välille. Ilmankosteuden vaihtelut eivät kuitenkaan selitä tätä, sillä näytteiden 6 ja 7 ilmankosteudet olivat lähes samat ja näytteen 9 paljon suurempi. Tulokset eivät myöskään korreloi geelitymisaikojen kanssa, sillä näytteet 6 ja 9 geelityivät lähes samassa ajassa ja näyte 7 eri nopeudella. Tuloksissa täytyy siis huomioida mahdollisesti suuret virherajat.

4 Yhteenveto

Tutkimuksessa analysoitiin ensin lämpötilan vaikutusta sooliin. Säilytysvaiheessa soolin geelitymisaika nopeutui ajan funktiona. Muutos oli suurempaa, kun soolia säilytettiin huoneenlämmössä verrattuna 5 °C:een. Geelitymisaika muuttui säilytyksen alussa paljon, mutta tasaantui sen jälkeen vakioksi.

Vaiheessa 2R lämpötilan suurentaminen nopeutti geelitymistä. Geelitymisaajan luonnollisella logaritmillä ja lämpötilan käänteisluvulla oli lineaarinen riippuvuus Arrheniuksen yhtälön mukaisesti. Soolin näennäiseksi aktivoitumisenergiaksi laskettiin 52,0 kJ/mol.

Mitattujen silikapitoisuuksien perusteella voitiin päätellä, että suodatuksella ei ole vaikutusta soolin silikapitoisuuteen. CA-suodattimella suodatus oli helppo suorittaa, mutta PTFE-suodattimen kohdalla suodatus vaati usein erittäin suurta voimaa. DLS-tulosten perusteella voidaan päätellä, että suodattaminen vähensi suurten rakenteiden määrää. Etenkin yli 0,20 μm kokoiset rakenteet saattoivat hävitä kokonaan.

Lopuksi tutkittiin sumukuivattuja sooleja. Ensiksi varmistettiin geelitymispis-

teen ja DLS:n 300 nm:n hydrodynaamisen halkaisijan välinen yhteys reologiaa hyödyntämällä. Tätä ei kuitenkaan tutkittu tarkemmin eikä tämä vaikuttanut muiden lopputulosten tarkkuuteen. Viskositeetin tulosten avulla yritettiin parantaa DLS-tulosten tarkkuutta, mutta saatu lopputulos ei ollut hyödyllinen. Näytteiden DLS-tulosten perusteella voitiin päätellä, että suola, matalampi pH ja pienempi R-arvo nopeuttivat geeliytymistä. Soolin säilytys nopeutti jälleen lopullista geeliytymisaikaa, mutta suhteelliset geeliytymisaikojen muutokset olivat erisuuret näytteiden välillä. Geeliytymisajan muutokseen säilytyksen aikana voidaan mahdollisesti vaikuttaa R-arvolla tai pH:n muutoksella. Suolan määrällä tähän todennäköisesti ei voida vaikuttaa.

Partikkelikokojakaumissa ei juuri ollut hajontaa näytteiden välillä. Yleisin partikkelikoko näytteillä oli 4–4,5 mikronin välillä. Suurimmat arvot olivat näytteillä 8 ja 13, joiden yleisin partikkelikoko oli 5,5 mikronia. Kaikissa näytteissä noin puolet partikkeleista oli alle 5 mikronin kokoisia. Näytteillä suurin osa partikkeleista oli alle noin 10 mikronin kokoisia.

SEM-kuvien perusteella nähtiin luhistuneita ja hajonneita partikkeleita. Näytteiden välillä esiintyi silmämääräisesti vaihtelevissa määrin virheellisiä partikkeleita. Näytteistä analysoitiin vain häviävän pieni määrä partikkeleita suhteutettuna koko tuotteeseen, joten SEM-kuvien avulla tehdyt johtopäätökset eivät ole varmoja. Luhistuneita partikkeleita esiintyi erikokoisia, joten luhistuneiden partikkelien määrään ei todennäköisesti vaikuta partikkelin koko. Tietyissä näytteissä ei havaittu lainkaan luhistuneita partikkeleita, kun taas toisissa näytteissä niitä oli runsaasti. Silti pallomaisten partikkelien määrä oli hallitseva kaikilla näytteillä. Luhistuneiden partikkelien lisäksi havaittiin vaihtelevissa määrin hajonneita partikkeleita ja muita epämuodostuneita partikkeleita, mutta näitä ei ollut paljon. Agglomeraattien määrä vaihteli suuresti näytteiden välillä. Koska agglomeroituminen on riippuvainen muistakin kuin näytteiden ominaisuuksista, niin ei voida tarkasti päätellä ag-

glomeroitumisen aiheuttajaa. Aggregaatteja havaittiin vain yksi kaikissa näytteissä. Aggregaatteja siten tuskin muodostui haitaksi asti käytetyillä valmistusprosesseilla ja resepteillä.

Viimeiseksi analysoitiin mikropartikkelien *in vitro* -dissoluutio. NaOH-liuoksen käyttö aiheutti muutamiin mittaustuloksiin virheellisen tuloksen, mutta silikapitoisuudet olivat lähes kaikilla näytteillä noin 78 %. Ainakin kahden näytteen pitoisuudet olivat hieman suurempia. Näytteiden liukenemisnopeudet sen sijaan olivat hyvin erilaisia. Yksi näytteistä liukeni lähes kokonaan neljässä päivässä, kun taas toisen näytteen liukenemiseen menisi reilusti yli seitsemän päivää. Samalla reseptillä valmistettujen näytteiden tulosten välillä oli kuitenkin hajontaa, joten liukenemisnopeuksista on vaikea tehdä selvää johtopäätöstä.

5 Kiitokset

Haluaisin vielä lopuksi kiittää kaikkia, jotka auttoivat tutkimuksessa. Lähes kaikki DelSiTechissä työskentelevät auttoivat tutkimuksen edistymisessä. Tutkimusta edisti eniten Aarne Marttila, joka suunnitteli pitkälti tutkimuksen ja oli mukana edistämässä tutkimusta. Myös Teemu Lintunen auttoi suuresti erityisesti soolien sumukuivaamisessa.

Viitteet

- [1] Wang, B., & Friess, W. (2017). Spray drying of silica microparticles for sustained release application with a new sol-gel precursor. *International Journal of Pharmaceutics*, 532(1), 281–288.
- [2] Viitala, R., Jokinen, M., Tuusa, S., Rosenholm, J. B., & Jalonen, H. (2005). Adjustably Bioresorbable Sol-Gel Derived SiO₂ Matrices for Release of Large Biologically Active Molecules. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 36(2), 147–156.
- [3] Viitala, R., Jokinen, M., & Rosenholm, J. B. (2007). Mechanistic studies on release of large and small molecules from biodegradable SiO₂. *International Journal of Pharmaceutics*, 336(2), 382–390.
- [4] LibreTexts Chemistry [online, viitattu 3.11.2025]. Saatavilla [www.muodossa](http://www.muodossa.com) <<https://chem.libretexts.org/@go/page/1595>>.
- [5] Levy, D. and Zayat, M. (2015) *The Sol-Gel Handbook: Synthesis, Characterization, and Applications*. Wiley
- [6] Kozhevnikov, I. V., Chibiryaev, A. M., & Martyanov, O. N. (2021). One-pot synthesis of TMOS from SiO₂-enriched minerals and supercritical MeOH in a flow reactor. *Chemical Engineering Journal (Lausanne, Switzerland: 1996)*, 426, Article 131871
- [7] Owens, G. J., Singh, R. K., Foroutan, F., Alqaysi, M., Han, C. M., Mahapatra, C., Kim, H. W., & Knowles, J. C. (2016). Sol-gel based materials for biomedical applications. *Progress in Materials Science*, 77, 1–79.
- [8] Jokinen, M., Pittois, K., van den Akker, S., Gutschoven, I., Assmuth, T., Metz, T., Lehtilä, H., & Alanne, P. (2020). Multiphase matrix of silica, culture medium and air for 3D mammalian cell culture. *Cytotechnology (Dordrecht)*, 72(2), 271–282.
- [9] He, H., Wang, Y., Sun, X., Zhang, P., & Li, D. (2015). Development and evaluation of organic/inorganic combined gel for conformance control in high temperature and high salinity reservoirs. *Journal of Petroleum Exploration and Production Technology*, 5(2), 211–217
- [10] Rogelio Rodríguez, Rubén Arroyo, Pastora Salinas, Dynamic light scattering studies of the stability and growth of silica particles, *Journal of Non-Crystalline Solids*, Volume 159, Issues 1–2, 1993, Pages 73-79
- [11] McDonnell, G. E. (2017). *Antisepsis, Disinfection, and Sterilization - Types, Action, and Resistance (2nd Edition) (2nd edition.)*. American Society for Microbiology (ASM)

- [12] Fraise, A. P., Maillard, J.-Y., & Sattar, S. (2013). Russell, Hugo & Ayliffe's Principles and practice of disinfection, preservation, and sterilization. (5th ed. / edited by Adam P. Fraise, Jean-Yves Maillard, Syed A. Sattar.). Wiley-Blackwell.
- [13] Li, F., An, Y., Xue, J., Fu, H., Wang, H., Cao, P., Zhang, M., Fei, P., Liu, M., and Zhao, F. (2025). Cellulose Acetate Membranes: Antibacterial Strategy and Application—A Review. *Small* (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany), 21(5), Article 2409728
- [14] T. Mezger (2019). *Applied Rheology*. Anton Paar GmbH
- [15] C. Bellmann, A. Caspari, C. Moitzi, F. Babick (2019). *Dynamic and Electrophoretic Light Scattering*. Anton Paar GmbH
- [16] McNeil-Watson, F. (2013). *Electrophoretic Light Scattering*. In: Roberts, G.C.K. (eds) *Encyclopedia of Biophysics*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- [17] Glatter, O. (2018). *Scattering methods and their application in colloid and interface science*. Elsevier.
- [18] Vehring, R. (2008). *Pharmaceutical Particle Engineering via Spray Drying*. *Pharmaceutical Research*, 25(5), 999–1022.
- [19] Verma, G. (2023). *Nanostructures: properties, processing, and applications* (1st ed.). Elsevier Inc.
- [20] Ziaee, A., Albadarin, A. B., Padrela, L., Femmer, T., O'Reilly, E., and Walker, G. (2019). Spray drying of pharmaceuticals and biopharmaceuticals: Critical parameters and experimental process optimization approaches. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 127, 300–318.
- [21] Anandharamakrishnan, C., and Ishwarya, S. P. (2015). *Spray drying technique for food ingredient encapsulation* (1st ed.). John Wiley & Sons.
- [22] Ul-Hamid, A. (2018). *A beginners' guide to scanning electron microscopy*. Springer.
- [23] Goldstein, J. I., Newbury, D. E., Michael, J. R., Ritchie, N. W. M., Scott, J. H. J., & Joy, D. C. (2018). *Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis*, Fourth edition. Springer Nature.
- [24] Sandra L. Bonchin, Grace K. Zoorob, Joseph A. Caruso, *Atomic Emission, Methods and Instrumentation*, Editor(s): John C. Lindon, *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry*, Elsevier, 1999, 42-50
- [25] Balaram, V. (2020). Microwave plasma atomic emission spectrometry (MP-AES) and its applications – A critical review. *Microchemical Journal*, 159, Article 105483

- [26] Metin, C.O., Rankin, K.M. & Nguyen, Q.P. Phase behavior and rheological characterization of silica nanoparticle gel. *Appl Nanosci* 4, 93–101 (2014)
- [27] Bansal, N. P. (1990). Low temperature synthesis of CaO-SiO₂ glasses having stable liquid-liquid immiscibility by sol-gel process. Legacy CDMS.
- [28] Ould Ehssein, C., Serfaty, S., Griesmar, P., Le Huerou, J. Y., Martinez, L., Caplain, E., Wilkie-Chancellor, N., Gindre, M., Gouedard, G., & Figuiere, P. (2006). Kinetic study of silica gels by a new rheological ultrasonic investigation. *Ultrasonics*, 44, e881–e885

Liite: Tekoälyn käyttö tutkielmassa

OpenAI:n mallia GPT-5 käytettiin apuna taulukoiden ja kuvien luomisessa sekä kieliopin hiomisessa.