

---

# Polymorfi 3/1993

---



**Kokemuksia farmaseuttisesta teollisuudesta USA:ssa**

**Reaktiokinetiikkaa**

---

**SISÄLTÖ:**

MATKAKERTOMUKSIA JA TAJUNNAN VIRTAA.....	2
KOKEMUKSIA FARMASEUTTISESTA TEOLLISUUDESTA USA:SSA .....	3
REAKTIOKINETIIKKAA.....	4
HISTORIAN LEHTIEN HAVINAA, OSA 2 .....	9
FYSIKAALIS-FARMASEUTTINEN RISTIKKO 3.....	10

**Päätoimittaja**

Anne Juppo

Osoite: Orion-Farmos Lääketeollisuus  
Fysikaalisen farmasian osasto  
PL 65  
02101 Espoo

**Toimituskunta:**

Kirsi Katila  
Petteri Paronen  
Jukka Pirttimäki  
Kirsti Saarnivaara

**Piirrokset ja kansi:**

Katariina Kalsta

**Julkaisija: Fysikaalisen farmasian yhdistys ry.****Hallitus:****Varsinaiset jäsenet:**

Petteri Paronen, puheenjohtaja  
Kirsti Saarnivaara, varapuheenjohtaja  
Lasse Kervinen, sihteeri ja rahastonhoitaja  
Anne Juppo, Polymorfin päätoimittaja  
Leena Hellén  
Kirsi Katila  
Satu Luhtala  
Jukka Pirttimäki

**Varajäsenet:**

Jukka Ilkka  
Pertti Rantala

**ISSN 1236-4002**

## MATKAKERTOMUKSIA JA TAJUNNAN VIRTAA

Näin joulun jälkeen hyvin syöneenä ja juoneena pitäisi olla mieli hyvä lämmin hellä, mutta taidanpa olla saanut mahanpuruja, tai muuten pikkupirun mieleeni, koska mieleni tekee heittäytyä enemmän tai vähemmän kyyniseksi. Nimittäin, ollessani nyt opintovapaalla olen ehtinyt syventyä tieteellisten julkaisujen lukemiseen suurella hartaudella. Aika ajoin huomaa ärsyyntyväni huomattessani, että tieteelliset artikkelit hyvin usein kuuluvat kahteen pääryhmään: matkakertomuksiin tai tajunnan virtaan. Joukossa on myös onneksi silloin tällöin ilahduttavia poikkeuksia.

Matkakertomuksina pidän tieteellisiä artikkeleita, joissa hyvin tarkasti selitetään tutkimustyön materiaalit ja menetelmät, esitetään tulokset siisteinä kuvaajina ja taulukoina ja annetaan matkalukemiseksi viihdyttävää johdantoa, jossa tutkimuksen taustaakin selvitetään. Tuloksiakin selvitetään jonkin verran, mutta silti lukemisen jälkeen päällimmäinen ajatus on: SO WHAT?? Jää sellainen olo kuin poliitikon puheesta, että kovasti se selitti, mutta mitä se oikein sanoi. Suurin osa tieteellisissä lehdissä julkaistavista artikkeleista ovat juuri tähän ryhmään kuuluvia. Minusta paras matkakertomus on Caesarin sanoma: Veni, vidi, vici eli tulin, näin ja voitin. Tähän ytimekkyyteen meidän matkakertomusten kirjoittajien tulisi pyrkiä.

Toinen tieteellisten artikkelien tyyppi on sitten suunnattoman älyllisen kapasiteetin omaavien ihmisten kirjoittamat selostukset, joissa meikäläinen tippuu jo ensi metreillä. Se ei tietenkään ole välttämättä kirjoittajan vika, vaan vika on enemmänkin lukijan korvien välissä. Välillä vain tuntuu, että asiantuntijan tulisi hallita vaikea asiansa niin, että sen pystyy selittämään kenelle tahansa ymmärrettävällä tavalla. Tähän ryhmään kuuluville artikkeleille on myös tyypillistä se, että välillä viitataan joihinkin ymmärtämisen kannalta oleellisiin aikaisempiin tutkimuksiin, joita on lähes mahdotonta saada käsiinsä tai ne ovat japaninkielisiä. Toinen tapa jättää lukija autuaaseen tietämättömyyteen on ympäripyöreästi matemaattisen kaavanjohtamisen keskellä todeta: josta sitten saadaan..., mutta ei sanallaan vihjaista että miten. Tai todetaan pelkästään että lopputulokseen päädyttiin matemaattisesti. Herää ajatus, että tietääkö kirjoittajakaan, miten on tuloksiinsa päätynyt. Tällaista tajunnan virtaa esiintyy silloin tällöin. Tajunnan virrassa uiskentelee myös sellaiset review-artikkelit tai muut teoreettiset jutut, joilla ei ole päätä eikä häntää, ei mitään punaista lankaa (Tämä juttu kuuluu niihin).

Ytimekästä ja määrätietoista, mutta myös ripauksen luovaa hulluutta tai hullua luovuutta sisältävää Onnekasta Uutta Vuotta Kaikille!!

Espoossa 28.12. 1993

Anne Juppo

P.S. Leiras Oy:lle suurkiitokset lehden painatuksesta.

## KOKEMUKSIA FARMASEUTTISESTA TEOLLISUUDESTA USA:SSA

**Matti Mäkelä, Leiras Oy**

Työskentelin kolme vuotta USA:ssa tunnetun tabletoinnin apuaineiden valmistajan Edward Mendell Co., Inc. -yhtiön palveluksessa teknisen asiakaspalvelun ja laadunvalvontalaboratorion päällikkönä. Kertoilen tässä kokemuksiani tuolta ajalta.

Mendellin pääkonttori sijaitsee Patterson-nimisessä pikkukaupungissa New Yorkin osavaltiossa keskellä maaseutua. Sieltä käsin hoidetaan toimitukset eri puolille maailmaa, yhteydet yhteistyökumppaneihin sekä koordinoidaan kaikki tekninen asiakaspalvelu. Niinpä puheluita ja faxeja tuli maapallon joka kolkalta viikottain. Teknisen avun tarve vaihteli sen mukaan mistä päin tiedustelu sattui tulemaan. Esimerkiksi Välimeren maista, Kauko-idästä ja yllättävää kyllä, Australiasta tuli paljon formulointipyyntöjä, joskus hyvinkin yksinkertaisille valmisteille. Monissa tapauksissa valmis vastaus löytyi arkistoistamme, joskus taas vaati hieman työtä saada aikaan kysytty formulaatio. Keski-Euroopasta tulevat pyynnöt koskivat yleensä jonkin teknisen spesifikaation tarkentamista tai jonkin ominaisuuden selvittämistä, mistä ei ollut mainintaa spesifikaatioissa.

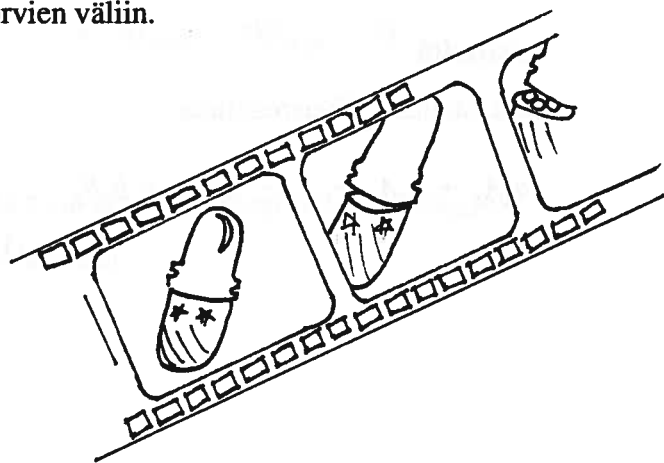
Yhdysvallat oli mielenkiintoinen alue teknisen palvelun suhteen. Hämmästyttävän usein joku suuri lääkejätti otti yhteyttä ja kertoi jostain formulointiongelmasta, johon toivoi meiltä apua. Tätä en kokenut koskaan Euroopassa niiden viiden vuoden aikana, jotka työskentelin Mendellin Suomen toimipisteessä. Toisin sanoen Euroopassa lääke-  
tehtaat eivät koskaan kertoile formulointiongelmistaan, kun taas Amerikassa hyvin mielellään käytettiin hyväksi asiakkaille maksutonta teknistä palveluamme. Suhtautumista näiden isojen asiakkaiden pyyntöihin kuvaa hyvin seuraava periamerikkalainen sanonta: "If they ask us to jump, we ask: How high?" Jokaisen pyynnön selvittämisen takarajana pidimme kahta viikkoa, jossa yleensä sangen hyvin pysyttiinkin.

Materiaalitutkimuksen uusien menetelmien esiinmarssi ilmeni selvästi asiakkailta tulevissa pyynnöissä. Enää ei riitä esimer-

kiksi "vanha kunnon Ro-Tab" partikkelikokojen selvittämiseen vaan halutaan nähdä laserdiffraktiotuloksia. Ominaispinta-aloja ja huokoisuuksia kysytään yhä enemmän. Kaikista tuotteista meillä oli SEM-kuvia, joita myös kysyttiin usein. Paljon kysyttiin myös eri apuaineiden puristuskäyttäytymistä. Varsinkin tällä alueella on puristussimulaattoritutkimuksilla paljon käyttöä. Suurena apuna meille oli eri korkeakoulujen kanssa yhteistyössä tehtävä tutkimustyö, jota Mendell taloudellisesti tuki. Näillä korkeakouluissa tehtävillä tutkimustöillä ja opinnäytteillä on aivan toinen painoarvo kuin apuainevalmistajan itsensä tekemillä tutkimuksilla.

Todella mielenkiintoista oli osallistua mainosmateriaalin, kuten esitteiden ja videoiden tekemiseen. Amerikassa (missä koko mainonta on taidettu keksiä) tällaiselle materiaalille, etenkin sen ulkoasulle asetetaan suuremmat vaatimukset kuin Euroopassa. Amerikkalaisten terve itsetunto sallii estottoman kehumisen, eurooppalaisittain jopa ylisanelun omien tuotteiden kohdalla. Kilpailijan tuotteen saa haukkua ihan nimeltä mainiten (me emme alentuneet tähän!).

Amerikasta asuinpaikkana pidimme tavattoman paljon ja jäimme kaipaamaan esimerkiksi kesiä, jotka olivat paljon pidempiä ja lämpimämpiä kuin täällä Napapiirin tuntumassa. Kaikkiaan tämä kolmen vuoden aika oli erittäin antoisa ja opettavainen kokemus, josta toivottavasti tarttui jotain hyödyllistä korvien väliin.



## REAKTIOKINETIIKKA

Jukka Pirttimäki

Turun yliopisto

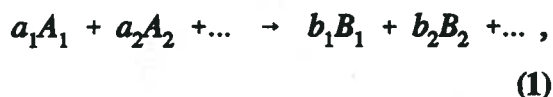
Fysiikan laitos

Termodynamiikan mukaan systeemi pyrkii vakiolämpötilassa ja -paineessa tilaan, jossa sen Gibbsin vapaaenergia on minimissään. Termodynamiikka ei kuitenkaan anna mitään informaatiota reaktioiden kinetiikasta. Mikäli systeemi on termodynaamisesti epästabiilissa tilassa, mutta transiio tapahtuu hitaasti, puhutaan metastabiilista tilasta. Käytännössä systeemin stabiilius määräytyy siis termodynaamisen stabiiliuden ohella myös reaktion kinetiikasta.

Reaktiokineettinen tutkimus on luonteeltaan empiiristä, sillä reaktioiden kineettisten parametrien määrittäminen teoreettisesti onnistuu vain harvoin. Reaktiokineettisiä malleja on kehitetty useita riippuen reaktion luonteesta.

### Käsitteitä

Tarkastellaan alkeisreaktiota



jossa  $A_i$  :t ovat lähtöaineita ja  $B_i$  :t tuotteita sekä  $a_i$  :t ja  $b_i$  :t vastaavia stoikiometrisia kertoimia. Reaktiomäärä  $\eta$  määritellään seuraavasti

$$\eta = \frac{n_{A_i} - n_{A_i,0}}{-a_i} = \frac{n_{B_i} - n_{B_i,0}}{b_i}. \quad (2)$$

Lausekkeessa  $n_A$  on lähtöaineen A ainemäärä hetkellä  $t$  ja  $n_{A,0}$  ainemäärä alussa (vastaavasti  $n_B$  ja  $n_{B,0}$  tuotteille). Reaktiomäärä on suure, joka ei riipu tarkasteltavasta reaktiokomponentista. Reaktion nopeus määritellään yleensä lausekkeella

$$v = \frac{d\eta/dt}{V} = \frac{dn_{A_i}/dt}{-a_iV} = \frac{dn_{B_i}/dt}{b_iV} \quad (3)$$

$$\left( = \frac{dc_{A_i}/dt}{-a_i} \right),$$

jossa  $V$  on tilavuus ja  $c$  on konsentraatio. Suluissa oleva muoto on voimassa vain homogeenisille liuosreaktioille, joissa tilavuus pysyy vakiona.

Kokeellisesti on havaittu, että reaktion nopeus riippuu lähtöaineiden konsentraatioista. Mikäli riippuvuus on muotoa

$$v = k' \cdot c_{A_1}^{n_1} \cdot c_{A_2}^{n_2} \cdot c_{A_3}^{n_3} \cdot \dots \cdot c_{A_i}^{n_i} \quad (4)$$

reaktio on kertalukua  $n = n_1 + n_2 + n_3 \dots + n_i$ . Yleensä reaktiot ovat 0., 1. tai 2. kertaluvun reaktioita.

### 0. kertaluvun reaktio

0. kertaluvun reaktion nopeus ei riipu lähtöaineiden konsentraatioista. Yhtälöistä (3) ja (4) saadaan

$$dc_A/dt = -ak' = -k, \quad (5)$$

josta edelleen integroimalla ja huomioimalla alkuehdot

$$c_A - c_{A,0} = -ak't = -kt \quad (6)$$

sekä puoliintumisajalle

$$t_{1/2} = \frac{c_{A,0}}{2k}. \quad (7)$$

Yhtälöiden mukaan 0. kertaluvun reaktiossa lähtöaineet muuttuvat tuotteiksi vakionopeudella ja puoliintumisaika on suoraan verrannollinen alkukonsentraatioon. Yhtälö (5) on differentiaalinen ja (6) integraalinen 0. kertaluvun nopeusyhtälö.

### 1. kertaluvun reaktio

Reaktion nopeus on suoraan verrannollinen yhden lähtöaineen konsentraatioon. Saadaan

$$dc_A/dt = -k \cdot c_A \quad (8)$$

ja edelleen integroimalla

$$c_A = c_{A,0} \cdot e^{-kt}. \quad (9)$$

Puoliintumisajalle saadaan

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}. \quad (10)$$

Ensimmäisen kertaluvun reaktion puoliintumisaika on siis riippumaton konsentraatiosta.

### 2. kertaluvun reaktio

Toisen kertaluvun reaktio voi tapahtua kahdella tavalla. Reaktio voi olla tyyppiä a)  $A \rightarrow$  tuotteet tai tyyppiä b)  $A_1 + A_2 \rightarrow$  tuotteet. Tapauksessa b) differentiaalinen nopeusyhtälö on

$$\begin{aligned} dx/dt &= (k \cdot c_{A_1} \cdot c_{A_2} =) \\ &k \cdot (c_{A_1,0} - x)(c_{A_2,0} - x), \end{aligned} \quad (11)$$

missä x on konsentraation muutos. Integroimalla saadaan

$$kt = \frac{1}{c_{A_1,0} - c_{A_2,0}} \ln \frac{c_{A_2,0} (c_{A_1,0} - x)}{c_{A_1,0} (c_{A_2,0} - x)} \quad (12)$$

Tapausta a) vastaavat yhtälöt saadaan yhtälöstä (11) sijoittamalla  $c_{A_1} = c_{A_2}$ . Puoliintumisajaksi saadaan tällöin

$$t_{1/2} = \frac{1}{k \cdot c_{A,0}} \quad (13)$$

Nopeus on siis kääntäen verrannollinen konsentraatioon.

Mikäli b) tapauksessa toisen komponentin konsentraatio on suuri verrattuna toisen komponentin konsentraatioon, se voidaan ajatella likimain vakioksi, jolloin reaktion kinetiikka noudattaa näennäisesti 1. kertalukua (pseudo 1. order reaction).

#### Korkeamman kertaluvun reaktiot

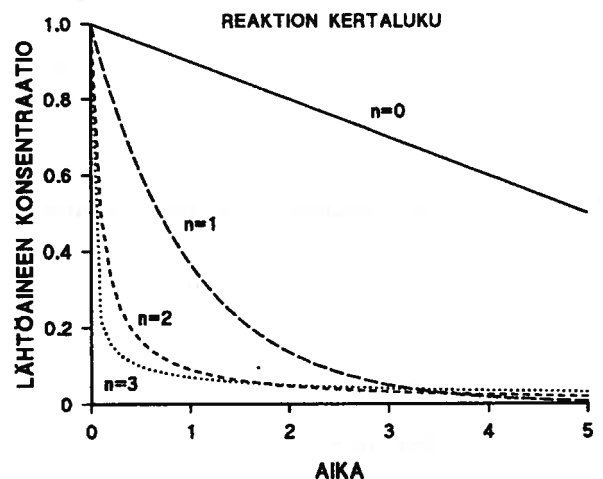
Tapauksessa  $n \geq 3$  saadaan reaktion  $A \rightarrow$  tuotteet integraaliseksi nopeusyhtälöksi

$$kt = \frac{1}{n-1} \cdot \left( \frac{1}{c_A^{n-1}} - \frac{1}{c_{A,0}^{n-1}} \right) \quad (14)$$

ja puoliintumisajaksi

$$t_{1/2} = \frac{1}{k(n-1)} \cdot \frac{2^{n-1} - 1}{c_0^{n-1}} \quad (15)$$

ja sitä korkeamman kertaluvun reaktiot ovat kuitenkin harvinaisia. Kuviossa 1 on graafisesti esitetty lähtöaineen konsentraation muuttuminen eri kertalukujen reaktioille, kun nopeusvakio  $k$  on sama.



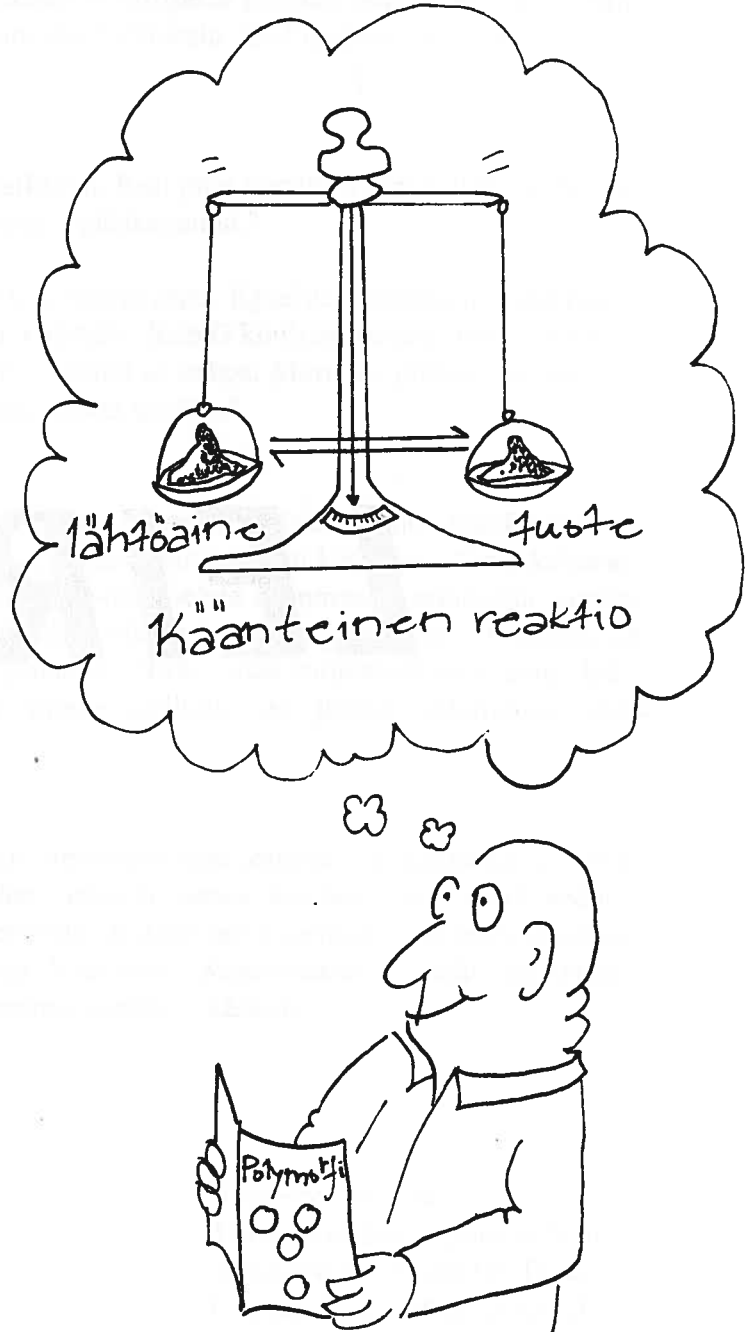
Kuvio 1. Eri kertalukua olevien reaktioiden lähtöaineen konsentraation muutos ajan funktiona, kun  $k=1$  ja  $c_0=1$ .

## Yhdistetyt reaktiot

Yhdistetyt reaktiot ovat koostuneet kahdesta tai useammasta edellä esitetystä alkeisreaktiosta. Yhdistetyt reaktiot voivat olla käänteisiä, rinnakkaisia tai perättäisiä tai niiden kombinaatioita. Käänteisille reaktioille on tyypillistä, että ne johtavat tasapainoon lähtöaineiden ja tuotteiden välillä. Perättäisissä reaktioissa taas syntyy väliuote, joka ei ole pysyvä. Esimerkiksi radioaktiivinen hajoaminen koostuu yleensä perättäisistä alkeisreaktioista, jotka noudattavat ensimmäisen kertaluvun kinetiikkaa.

## Lopuksi

Edellä esitetyt kineettiset mallit soveltuvat hyvin esim. liuosreaktioiden ja radioaktiivisen hajoamisen ennustamiseen. Ne soveltuvat kuitenkin vain rajoitetusti kiinteän aineen rakennemuutosten tutkimiseen. Kiinteän aineen transitioiden tutkimiseen joudutaan yleensä käyttämään monimutkaisempia kineettisiä malleja (esim. Prout-Tompkinsin ja Avrami-Erofeevin malli). Mikäli tavoitteena on vain kuvata reaktion kinetiikkaa, voidaan edellä esitettyä teoriaa laajentaa sallimalla murtolukuarvot reaktion kertaluvulle. Yhtälöt (14) ja (15) ovat voimassa myös tässä tapauksessa.





# **LEIRAS**

## HISTORIAN LEHTIEN HAVINAA osa 2

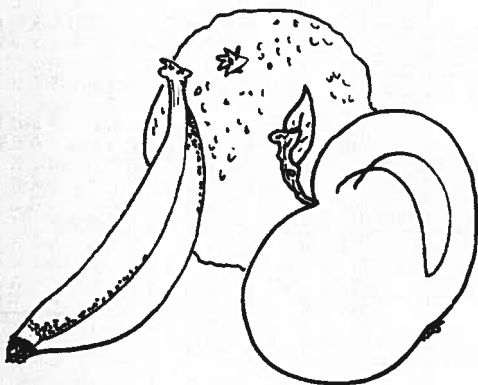
Viimekertaisen visailun suuren suosion (vastauksia pyöreät nolla kappaletta) rohkaisemana uskallan lähestyä arvoisaa lukijakuntaa uusilla kysymyksillä, jotka toivottavasti herättävät yhä enenevää mielenkiintoa historian merkkihenkilöitä kohtaan. Tehtävät eivät liene tälläkään kertaa itsestäänselvyyksiä, ja vaatinevat lukijalta hieman asiaan syventymistä ja pohdiskelua. Vastaukset edelliseen visailuun: A=T.Pihkala, B=Paasikivi, C=Caesar.

-----  
D otti osaa juhliin, joilla vieraat söivät ruhtinaallisesti. Kun joku ihmetteli D:n pidättyvyyttä, tämä vastasi: "Emme elä syödäksemme, vaan syömme elääksemme."

Delfoin oraakkelia pyydettiin nimeämään Kreikan viisain mies. Kyselijät luettelivat ehdokkaitaan, kunnes oraakkeli nyökäytti päätään D:n nimen kohdalla. Kun D kuuli tuloksesta, hän kommentoi: "Kun jumala julistaa minut viisaimmaksi, täytyy minun se uskoa. Mutta se johtuu vain siitä, että minä olen ainoa kreikkalainen, joka tietää, ettei tiedä mitään."

-----  
E on ainoa nainen, joka on saanut Nobel-palkinnon kahteen kertaan. Hänen päiväkirjansa on koskettava todiste naisen elämän ulottuvuuksista. Eräänä päivänä hän kirjoittaa: "Otin kahdeksan naulaa hedelmiä ja saman verran kidesokeria. Annoin kiehua kymmenen minuuttia, suodatin keitoksen tiheän siivilän läpi ja sain 14 kattilallista oikein hyvää, läpinäkyvää hyytelöä, joka jähmettyi siististi." Pari päivää myöhemmin lue: "Eräs uusi radioaktiivinen aine sisältää uuden elementin, jolle tulemme antamaan nimen radium." Ja jälleen muutamaa päivää myöhemmin: "Irenellä on nyt 15 hammasta."

-----  
F:llä oli selvä käsitys siitä, miten valloitetun Neuvostoliiton kansoja on käsiteltävä. Eräässä illallispuheessaan hän totesi näin: "Venäläiset saivat riutua kurjissa savihökkeleissään ja ränsistyneissä kaupungeissaan. Heille ei järjestettäisi mitään terveydenhoitoa ja heitä estettäisiin lisääntymästä. Heitä ei päästettäisi yläasteen kouluihin. Kansakoulussa heille opetettaisiin liikennemerkkit ja sen verran saksaa, että he ymmärtäisivät käskyjä ..."



Vesa-Pekka Lehto  
Turun yliopisto, Fysiikan laitos  
Vesilinnantie 5, 20500 Turku  
E-mail: VLEHTO@SARA.UTU.FI  
lähde: kts. seuraava Polymorfi

# FYSIKAALIS-FARMASEUTTINEN RISTIKKO 3

Laatinut: Jari Lehtimäki

<b>He</b>				<b>K</b>				<b>nisä</b>				<b>Au</b>				<b>N</b>			
SHIA-JÄRJESTÖ				HATSA-TURJAN				UHLENIUS ROINE				C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>				Moro			
PETÄJÄ KETTUMEN				SVTYKKE PAASTO-AIKAA				ROBERT DE				SAATUTAVAT				SAISÄ LIITTOJA			
♥				i-i AJATUS				IMPULSISIMOMENTI				JUOMA				SOR-SASKA			
PARTIKKELI MAASTOPELI PUUMATTA-KAAN				JUORES KA-LOISTA				SOR-SASKA				JUOMA				SOR-SASKA			
miehiä YKSI 7:STÄ				JUORES KA-LOISTA				SOR-SASKA				JUOMA				SOR-SASKA			
SÄILÖNTÄÄN				SUKKANIMI IMINAKKUS				XIRO PVARSTÖ-SAM-MAKKO				UROK-sia				J			
RUKOUS-HUONE				SUKKANIMI IMINAKKUS				XIRO PVARSTÖ-SAM-MAKKO				UROK-sia				J			
KHO-MEINI				SUKKANIMI IMINAKKUS				XIRO PVARSTÖ-SAM-MAKKO				UROK-sia				J			
NÄKYVÄ PEL-LISSÄ!				SUKKANIMI IMINAKKUS				XIRO PVARSTÖ-SAM-MAKKO				UROK-sia				J			

Edellisen ristikon ratkaisu:									
E	N	E	R	K	V	A	L	A	A
U	R	A	N	I	T	A	M	I	N
K	O	H	T	A	L	O	R	A	S
K	E	H	I	T	T	I	A	S	A
A	T	A	T	S	S	S	T		
H	E	R	K	V	A	L	A	A	L
N	I	K	A	S	I	N	A	H	K
S	A	N	A	T	M	R	U	O	T
T	U	S	K	A	U	L	O	S	T
K	O	H	T	A	O	S	A	T	E
R	E	E	T	A	T	K	A	V	A
A	I	A	I	M	I	S	L	A	N
A	T	N	A	P	U	S	A	K	I
N	A	R	A	T	A	S	T	I	S
A	V	A	A	R	I	U	N	I	T
S	T	I	L	L	I	V	A	S	
K	U	R	I	E	A	S	T	L	E
U	I	K	U	T	I	P	I	T	
O	R	A	S	T	O	R	A	S	
I	L	I	E	S	O				
A	I	N	A	K	I	N	T	A	A
G	N	E	R	O	J	A	M	A	N
H	E	L	A	T	A	S	S	A	R
K	O	N	N	A	O	K	T	A	N