

# POLYMORFI 1/1997

---



# POLYMORFI 1/1997

---

## SISÄLTÖ

Pääkirjoitus	2
Puheenjohtajan palsta	3
Fraktaaligeometria ja sen soveltaminen farmaseuttisessa jauheteknologiassa	4
Katsaus pallohiileen	10
Farmasia ja internet - tietoa vai ajanhukkaa	15
Fysikaalisen farmasian VIII symposium	19
Vuosikokouskutsu	20
Jäsenhakemus/Henkilötietojen muutoslomake	21

### Päätoimittaja

**Kansi:** Minna Vanhatalon artikkelista

Marja Laaksonen  
Orion yhtymä, Orion lääketieteollisyys,  
PL 65, 02101 Espoo  
puh.09-4293381, fax.09-4293174,  
e-mail: marja.laaksonen@rd.orion.orion.mailnet.fi

**Julkaisija** Fysikaalisen farmasian yhdistys ry.

**Hallitus** Pasi Merkkö (puheenjohtaja), Anne Palander (sihteeri ja rahastonhoitaja),  
Jyrki Heinämäki (varapuheenjohtaja), Markku Juslin, Vesa-Pekka Lehto,  
Eero Suihko, Sari Westermarck ja Marja Laaksonen  
Varajäsenet: Veli-Matti Lehtola ja Kenneth Sandström

ISSN 1236-4002

## Pääkirjoitus

Vuoden 1997 ensimmäinen ja samalla oman päätoimittajakauteni viimeinen jäsenlehti sisältää kirjoituksia varsin ajankohtaisista aiheista. Leena Peltosen artikkeli käsittelee fraktaaligeometrian soveltamista farmaseuttisessa jauheteknologiassa ja Minna Vanhatalo valottaa kemian viimeisintä Nobel-aihetta fullereenia eli pallohiilen fysiikkaa. Yhdistyksemme kotisivu on työn alla ja odotellessasi sen valmistumista voit huviksesi tai hyödyksesi surffailla verkossa Toni Christiansenin opastuksella.

Tämän vuotinen Fysikaalisen farmasian symposiumi pidettiin Kuopiossa, jonne kokoontui viitisenkymmentä fysikaalista farmasistia. Ne, jotka eivät olleet paikalla, voivat lukea tästä lehdestä lyhyen yhteenvedon symposiumista. Yhdistyksen toimintavuoden toinen päätapahtuma eli vuosikokous järjestetään perinteiseen tapaan maaliskuun lopussa. Tällä kertaa pidämme kokouksen Tilkan auditoriossa, jonka jälkeen saamme tutustua Sotilasapteekin toimintaan. Kokouskutsun löydät lehden loppuosasta. Kaikki joukolla vuosikokoukseen!

Lämmin kiitos kaikille tämän toimintavuoden aikana jäsenlehteen sekä teemanumeroon kirjoittaneille. Polymorfia on ollut ilo tehdä yhdessä teidän kanssanne!

Antoisia lukuhetkiä Polymorfin parissa nyt ja vastaisuudessakin

Marja Laaksonen

## **Puheenjohtajan palsta**

Fysikaalisen farmasian yhdistyksen toimintavuosi 1996 on päättymässä. Päätyvää toimintavuotta voidaan luonnehtia menestyksekkääksi.

Pääkoulutustapahtumana Kuopiossa järjestetty fysikaalisen farmasian VIII symposiumi onnistui hyvin ja keräsi alan keskeiset harrastajat. Symposiumin pääpuhujina olivat kansainvälisesti(kin) kokeneet tieteentekijät. Aikaisempien symposiumien tapaan jälleen kerran tarjottiin vauhdinottomahdollisuus myös vaativammille kansainvälisille foorumeille tähtääville henkilöille.

Yhdistyksen julkaisutoiminnassa saavutettiin tärkeä virstanpylväs, kun teemanumeroksi tarkoitettu Polymorfi 3/96 "Polymeerit lääkeaineen vapautumisen säätelyssä" ilmestyi. Tuon lehden syntyminen suomalaisin voimin on vahva osoitus siitä talkoohengestä, joka jäsenkunnan keskuudessa elää. Tiedotuspolitiikassa pantiin alulle myös internet-kotisivun toimittaminen. Kotisivu tulee saamaan lopullisen hahmonsaa myöhemmin kuluvan kevään aikana.

Toiminnan kurssi saa varmasti uusia sävyjä uusien vastuuhenkilöiden ryhtyessä ohjaamaan yhdistyksen toimintaa. Toivon jäsenistön runsasta osanottoa kuukauden kuluttua järjestettävään yhdistyksen säännönmukaiseen vuosikokoukseen.

Pasi Merkkü  
Dosentti  
Puheenjohtaja

# FRAKTAALIGEOMETRIA JA SEN SOVELTAMINEN FARMASEUTTISESSA JAUHETEKNOLOGIASSA

Leena Peltonen, Farmasian teknologian osasto  
Farmasian laitos, Helsingin yliopisto

## Johdanto

Perinteistä euklidista geometriaa on sovellettu jo yli 2000 vuoden ajan erilaisten muotojen kuvaamiseen. Kuitenkin epäsäännöllisten kappaleiden mallintaminen (tilanne usein farmaseuttisessa jauheteknologiassa) on vaikeaa euklidisen geometrian keinoin. Sen sijaan fraktaaligeometria luo täysin uudet edellytykset karkeiden epäsäännöllisten pintojen kuvaamiseen.

Michael F. Barnsley (1988), joka on tutkinut ja kirjoittanut paljon fraktaaleista, on laushtanut seuraavasti: "Fractal geometry will make you see everything differently. There is danger in reading further. You risk the loss of your childhood vision of clouds, forests, flowers, galaxies, leaves, feathers, rocks, mountains, torrents of water, carpets, bricks, and much else besides. Never again will your interpretation of these things be quite the same." Tämä varoitus kuvaa ehkä parhaiten fraktaaligeometrian ominaisuuksia: se luo täysin uudet ulottuvuudet yhtäläillä luonnon kuin ihmisenkin aikaansaamien rakennelmien matemaattiseen tutkimiseen.

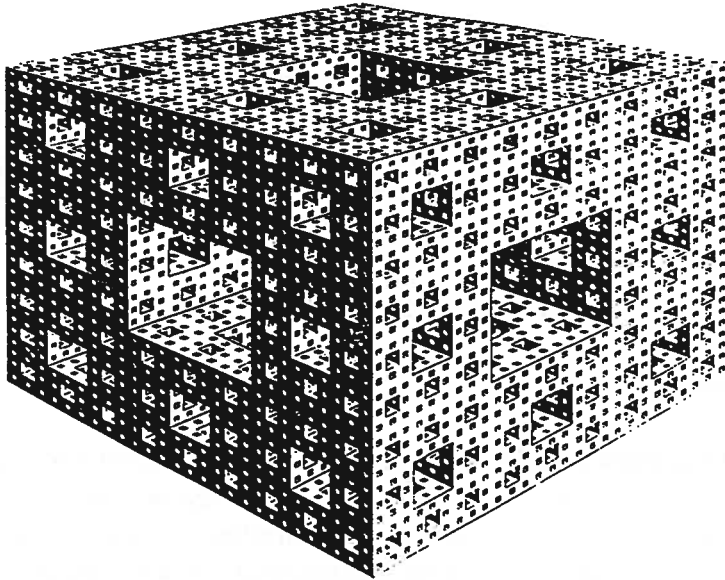
Seuraavassa esitellään fraktaaligeometriaa, sen historiaa ja sovellutuksia farmasian teknologiassa hieman tarkemmin.

## Euklidinen geometria ja fraktaaligeometria

Jo yli 2000 vuotta sitten alkunsa saanut euklidinen geometria perustuu karakteristisen mitan tai mitta-asteikon (esim. ympyrän säde tai kuution sivun pituus) käyttöön: kaikkea yritetään kuvata matemaattisten yhtälöiden avulla. Ihmisen tekemien muotojen kuvaaminen onnistuukin usein euklidisen geometrian keinoin, esimerkiksi  $r^2 = x^2 + y^2$  kuvaa r-säteistä ympyrää. Fraktaaligeometria ei puolestaan käytä mitään erityistä mittakaavaa, vaan karakteristisena suureena on mittakaavasta riippumaton fraktaalidimensio.

## Historiaa

Fraktaaligeometrian isänä pidetään Benoit Mandelbrotia, vaikka fraktaalit käsitteenä ja niiden kuvaaminen pohjautuu jo aikaisempien matemaatikkojen, kuten Georg Cantor (1872), Giuseppe Peano (1890), David Hilbert (1891), Helge von Koch (1904), Waclaw Sierpinski (1916), Gaston Julia (1918) tai Felix Hausdorff (1919), työhön. Kuitenkin vasta Mandelbrot alkoi käyttää nimityksiä fraktaali ja fraktaaligeometria, jotka pohjautuvat latinan kielen sanaan *fractus* (murtua, fragmentoitua epäsäännöllisiin osasiin).



Kuva 1. Mengerin sienä. Ideaalisella fraktaalilla kappaleen pinta-ala lähestyy ääretöntä samalla kun sen tilavuus lähenee nollaa. Esimerkkinä tällaisesta kappaleesta on Mengerin sienä, jonka fraktaalidimensio on 2,272 (Peitgen *et al.* 1992).



Kuva 2. Cantorin joukko esitettynä suorilla viivoilla. (Peitgen *et al.* 1992)



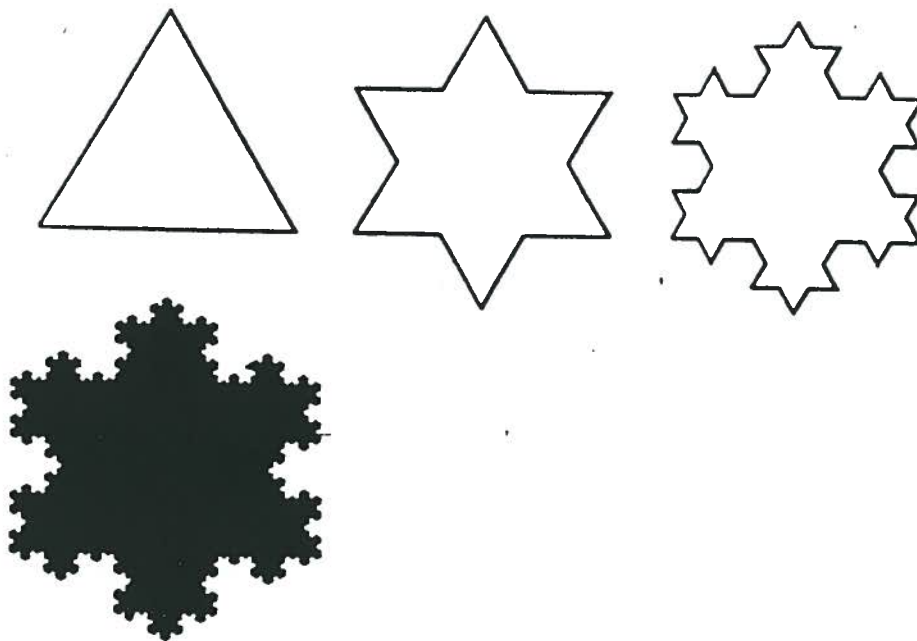
Kuva 3. Cantorin joukon muodostaminen. (Peitgen *et al.* 1992)

Monet varhaiset fraktaalit saivat alkunsa yrityksestä tutkia täydellisesti matemaattisten käsitteiden ja rajojen perusluonnetta, kuten esimerkiksi jatkuva tai käyrä. Näin muodostuivat mm. Cantorin joukko, Kochin käyrä, Peanon käyrä ja Hilbertin käyrä, joita omana aikanaan pidettiin matemaattisina hirviöinä.

Näille matemaattisille kappaleille voidaan laskea fraktaalidimensio kaavasta

$$D = \lg(\text{komponenttien lukumäärä}) / \lg(\text{mittakaava})$$

Esimerkiksi Kochin käyrälle (kuva 4.) saadaan  $D = \lg 4 / \lg 3 \approx 1,26$ .



Kuva 4. Kochin käyrä ja sen muodostaminen. (Ritala ja Salomaa 1983)

## Fraktaalien perusominaisuuksia

Fraktaaleja on kahta eri laatua: itsesimilaarisia ja itseaffiineja. Itsesimilaarisuudella tarkoitetaan sitä, että kappale on mittakaavasta riippumatta samanlainen. Teoreettisesti itsesimilaarisuus saavutetaan toistamalla jatkuvasti samaa mittakaavaa pienentävää jakavaa algoritmia.

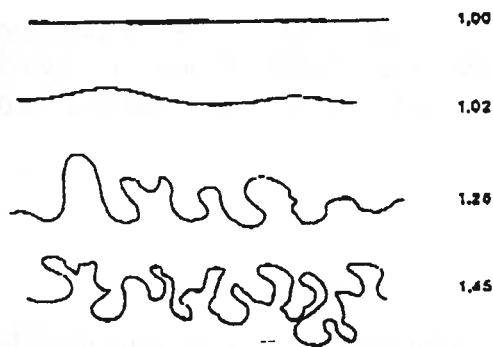
Itsesimilaariset fraktaalit ovat isotrooppisia ja itseaffiinit fraktaalit puolestaan ovat ei-isotrooppisia. Lisäksi itseaffiineilla fraktaaleilla eri koordinaattien mittausperuste on toisistaan eroava; eli esimerkiksi aggregaatiossa etäisyys on mitattava suure, mutta etäisyyden ja ajan tai kiteen kasvunopeuden välinen suhde on tuntematon. Eri koordinaatit käyttävät siis eri mittakaavaa.

Ideaalinen fraktaalirakenne on itesesimilaarinen äärettömässä mittakaavassa, kun taas fysikaaliset rakenteet ovat itesesimilaarisia vain tietyllä rajatulla mitta-alueella. Todellisilla fysikaalisilla kappaleilla on aina olemassa kokoraja, jonka alapuolella kappaletta ei voida käsittää fraktaaliksi. On myös olemassa kappaleita, jotka omaavat sekä fraktaalista että euklidista luonnetta. Näitä kappaleita sanotaan multifraktaaleiksi.

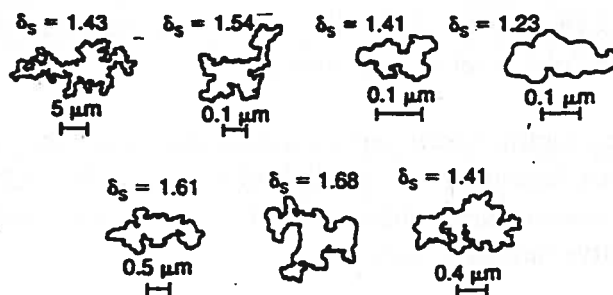
## Fraktaalidimensio

Fraktaalianalyysillä voidaan kuvata epäsäännöllisen muotoisia kappaleita sen perusteella miten niiden kokonaistilavuus vaihtelee suhteessa pinta-alaan. Ei-fraktaaleilla kappaleilla, kuten pallolla, säteen kasvu aiheuttaa tilavuuden kasvun, joka on verrannollinen säteen kolmanteen potenssiin. Tällöin sanotaan luvun kolme olevan kappaleen tilavuusdimension. Fraktaaleilla rakenteilla sen sijaan tilavuuden lisäys on verrannollinen säteeseen korotettuna fraktaalidimension,  $D$ , osoittamaan potenssiin. Jotta kappaletta voitaisiin pitää fraktaalina, on fraktaalidimension oltava pienempi kuin tilavuusdimension, eli kaksidimensioiselle kappaleelle  $D < 2$  ja kolmedimensioiselle kappaleelle  $D < 3$ .

Pisteen fraktaalidimensio on 0, suoran viivan fraktaalidimensio on 1 ja tasaisen (euklidisen) pinnan fraktaalidimensio on 2. Tutkittaessa kaksidimensionaalista rajapintaa, on fraktaalidimensio välillä 1-2 siten, että mitä tasaisempi rajapinta on, sitä lähempänä  $D$ :n arvo on lukua 1. Arvon kaksi saa käyrä, joka täyttää tietyn alueen täydellisesti. Kolmiulotteisten pintojen fraktaalidimensiot jäävät välille 2-3. Yleisesti voidaan sanoa fraktaalidimension kuvaavan käyrän alueen täyttöastetta.



Kuva 5. Erilaisten viivojen mitattuja fraktaalidimensioita. (Kruse ja Ulrich 1992)



Kuva 6. Erilaisten kaksiuulotteisten kappaleiden fraktaalidimensioita. (Kaye 1994)



Mitattaessa epäsäännöllisen kappaleen rajapintaa, saatu rajapinnan pituus riippuu käytetyn mittatikun pituudesta. Lyhennettäessä mittatikkua, tulos kasvaa. Itse asiassa mittatikun pituuden lähestyessä raja-arvona nolaa, kasvaa rajapinnan pituus teoreettisesti äärettömään. Ensimmäisenä käytäntöön näin mitattavaa fraktaalidimensiota sovelsi Richardson, jonka tehtävänä oli määrittää Ison-Britannian rantaviivan pituus.

Yleisesti voidaan osoittaa, että rajapinnan pituus,  $L$ , riippuu käytetyn mittatikun pituudesta,  $p$ , seuraavan yhtälön mukaisesti:

$$\log(L) = -S \cdot \log(p) + Q,$$

mistä fraktaalidimensio  $D$  saadaan seuraavasti:

$$D = 1 + |S|.$$

## **Fraktaaligeometrian soveltaminen farmaseuttisessa jauheteknologiassa**

Jauheteknologiassa on tutkittu mm. aggregoitumisnopeuden, jauheiden valuvuuden, niistä valmistettujen tuotteiden kovuuden ja lujuuden, liukenevuuden ja rajapintailmiöiden yhteyttä fraktaalidimensioon. Dissoluutiokokeissa fraktaalisen lähestymistavan ongelmana yleensä kuitenkin on, että itesimilaarisuus ei välttämättä säily kappaleen liuetessa; kappaleen pinta tasoittuu dissoluutioprosessin edetessä.

Myös erilaisten lääke- ja apuainekiteiden fraktaalisuutta ja fraktaalidimensioita on määritetty. Huokoisten kiinteiden annosmuotojen tutkimuksessa on hyödynnetty erityisesti perkolaatioteoriaa: tällöin mielenkiinto on lähinnä fokusoitu huokosten rakenteeseen ja kokoon.

## **Yhteenveto**

Jo pitkän aikaa on farmasian teknologiassa tunnustettu tarve saada tietoa partikkeleiden pinta- ja muototekijöistä. Mikroskooppisilla menetelmillä tutkimuksia on suoritettu hyvin paljon, mutta näillä metodeilla ei kappaleen pintaominaisuuksista saada kovinkaan selvää kuvaa. Kuitenkin juuri nämä pintageometriasta riippuvat ominaisuudet, kuten adsorptio, katalyyysi, diffuusio ja dissoluutio, luonnehtivat monia farmaseuttisen mielenkiinnon alaisena olevia tutkimuskohteita.

Fraktaaligeometria tuo yhden uuden ulottuvuuden pintatutkimuksiin. Kuitenkin tähän asti fraktaaligeometrian soveltaminen farmaseuttisessa tutkimuksessa on ollut vähäistä ja vasta runsaiden tutkimusten tuoman kokemuksen myötä voidaankin ennustaa fraktaaligeometrian todellinen merkitys farmaseuttiselle tuotekehitykselle.

## **Kirjallisuusluettelo:**

Bonny J.-D. ja Leuenberger H. 1993. Determination of fractal dimensions of matrix-type solid dosage forms and their relation with drug dissolution kinetics. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 39 (1), 31-37

Bunde A., Havlin S., Nossal R., Stanley H.E. ja Weiss G.H. 1985. On controlled diffusion-limited drug release from a leaky matrix. *J. Chem. Phys.* 83 (11), 5909-5913

Carstensen J.T. ja Franchini M. 1993. The use of fractal geometry in pharmaceutical systems. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 19, 85-100

Farin D. ja Avnir D. 1992. Use of fractal geometry to determine effects of surface morphology on drug dissolution. *J. Pharm. Sci.* 81 (1), 54-57

Fernández-Hervás M.-J., Holgado M.-A., Rabasco A.-M. ja Fini A. 1994. Use of fractal geometry on the characterization of particles morphology: application to the diclofenac hydroxyethylpyrrolidine salt. *Int. J. Pharm.* 108, 187-194

Kaye B.H. 1994. A new approach to powder rheology. *Pharm. Technol.* 3, 116-125

Koch H.P. 1993. The concept of fractals in the pharmaceutical sciences. *Pharmazie* 48, 642-659

Kocova El-Arini S. ja Tawashi R. 1994. Morphological and fractal-based methods describing indulin zink crystal habits. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 21 (1), 1-10

Kruse M. ja Ulrich J. 1992. Ein Ansatz zur Beschreibung der Kristalloberfläche mittels ihrer fraktalen Dimension. *Chem. -Ing. -Tech.* 64 (1), 60-62

Leuenberger H., Holman L., Usteri M. ja Winzap S. 1988. Percolation theory, fractal geometry, and dosage form design. *Pharm. Acta Helv.* 64 (2), 34-39

Peitgen H.-O., Jürgens H. ja Saupe D. 1992. Chaos and fractals - new frontiers of science. Springer-Verlag New York, Inc., New York, 1-235

Ritala R. ja Salomaa M. 1983. Kaaoksen dynamiikasta. *Arkhimedes* 35, 123-141

Thibert R., Akbarieh M. ja Tawashi R. 1988. Application of fractal dimension to the study of the surface ruggedness of granular solids and excipients. *J. Pharm. Sci.* 77 (8), 724-726

Usteri M., Bonny J.D. ja Leuenberger H. 1990. Fractal dimension of porous solid dosage forms. *Pharm. Acta Helv.* 65 (2), 55-61

# KATSAUS PALLOHIILEEN

Minna Vanhatalo, Orion-yhtymä Oy, Orion lääkketeollisuus, PL 65, 02101 ESPOO

## Johdanto

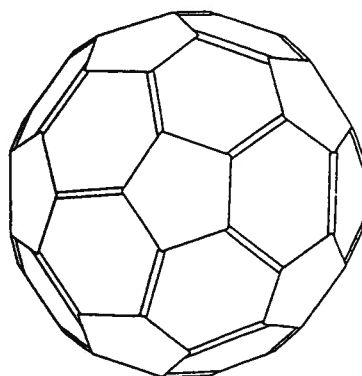
Viime vuonna (1996) Nobelin kemianpalkinto annettiin hiilen uuden rakennemuodon, pallohiilen eli fullereenin löytäjille. Sen löysivät brittiläinen Kroto tutkimusryhmineen jo vuonna 1985. Kemistit olivat pitkään luulleet, että hiilestä tiedetään jo kaikki perusasiat, joten Nobel palkinnon saannin eräänä perusteena olikin asian yllättävyys. Hiilen pallomainen molekyyli avaa kemialle aivan uusia ulottuvuuksia.

## Fullereenin löytyminen

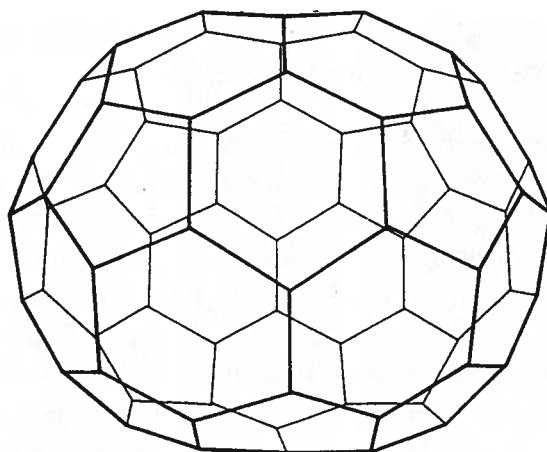
Fullereenin löytyminen oli sattuma, sillä tutkijat olivat etsimässä olosuhteita, joissa pitkäketjuiset hiilimolekyylit muodostuvat. He käyttivät voimakasta lasersädettä haihduttaakseen grafiittia kantajakaasuna toimineeseen heliumiin. Hiiliosaset jäädytettiin ja osittain nesteytettiin heliumissa ja edelleen erotettiin vakuuissa. Hiilirykelmät ionisoitiin ja punnittiin massaspektrometrissä. He huomasivat, että tietyissä olosuhteissa kuudenkymmenen hiilen rykelmä esiintyi erityisen runsaasti. Massaspektrometrissä  $C_{60}$ -signaali oli paljon voimakkaampi kuin minkään sen naapurin. Tämän täytyi merkitä sitä, että  $C_{60}$ -rakenne oli stabiilimpi kuin muut hiilirykelmät. Kun 90-luvulla keksittiin yksinkertaisempi fullereenin valmistus- ja eristysmenetelmä, on fullereenitutkimus levinnyt räjähdysmäisesti ympäri maailmaa erilaisiin tutkimuslaboratorioihin.

## Fullereenin rakenne

Hiiliatomit voivat asettua säännöllisin välein ohuiksi levyiksi, jolloin niistä muodostuu grafiittia. Timantissa hiiliatomit ovat järjestäytyneet kolmiulotteisesti. Fullereeni on hiilen kolmas olomuoto, jossa hiiliatomit muodostavat  $n$  hiiltä käsittävän pallon. Fullereenia käytetään yleisnimenä eli käytännössä fullereeninimitys tarkoittaa kaikkia hiilirykelmiä, jotka muodostavat onton hiilipallon  $n$  määrästä hiiliatomeja ja kahdestatoista viisirenkaasta.  $C_{60}$ :ssa toteutuu fullereenin jalkapallomainen muoto (englanniksi buckminsterfullerene tai soccer) (kuva 1).



Kuva 1.  $C_{60}$ :n konjugoitu kaksoissidosrakenne (20 kuusikulmiota ja 12 viisikulmiota) (Haddon ym. 1986).



Kuva 2.  $C_{70}$ -rakenteinen fullereenimolekyyli on pitkänomainen (25 kuusikulmiota) (Manolopoulos ym. 1991).

Hiilimolekyylin erikoinen muoto ja ontto sisältö ovat saaneet tutkijat innostumaan fullereenin käyttömahdollisuuksista.  $C_{60}$ :ssa hiiliatomit sitoutuvat toisiinsa 20:ksi kuusikulmioksi ja 12:ksi viisikulmioksi (Haddon ym. 1986). Fullereenin valmistuksen yhteydessä  $C_{60}$ -rakenteen lisäksi esiintyy  $C_{70}$ -rakennetta. Näitä molekyyliä on kuitenkin huomattavasti vähemmän kuin 60 hiilen muodostamia rykelmiä.  $C_{70}$ -rakenteisessa fullereenissa on 25 kuusikulmiota ja molekyylin muoto on pitkänomaisempi kuin  $C_{60}$  (Manolopoulos ym. 1991) (kuva 2).

Fullereenissa jokaisella hiiliatomilla on samanlainen molekulaarinen ympäristö (Kroto ym. 1985). Jokainen atomi on sitoutunut  $sp^2$  sidoksella kolmeen naapuriatomiin. Eli  $C_{60}$ -molekyyliässä on kahdenlaisia sidoksia: kolmekymmentä kaksoissidosta, jotka johtuvat kahden kuusirenkaan fuusiosta (6:6) ja kuusikymmentä yksinkertaista sidosta johtuen viisi- ja kuusirenkaiden fuusiosta (6:5) (Krätschmer ym. 1990). Elektrodiffraktometrillä mitattuna kaksoissidosten pituudeksi on saatu 1,401 Å ja yksinkertaisten sidosten pituudeksi 1,458 Å. Hiiliatomien ympärille jää vapaaksi kuudenkymmenen  $\pi$  elektronin meri.

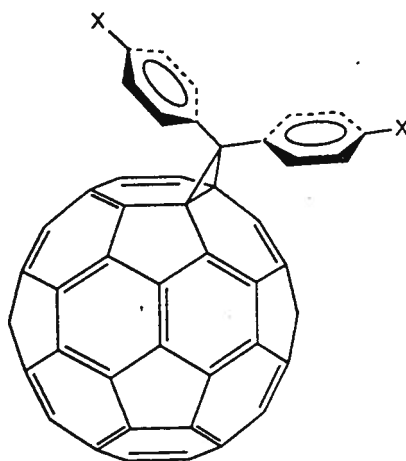
### **Kemiallisesti modifioidut fullereenit**

Saattaa näyttää siltä, että fullereeni on suhteellisen inertti kemiallisesti kompaktin muotonsa ja suuren symmetriansa vuoksi. Se reagoi kuitenkin helposti paljon elektroneja sisältävien reagenssien kanssa. Spesifinen ja selektiivinen atomien lisääminen fullereeniin onkin mahdollista. Fullereeniin voidaan liittää muita atomeja joko sisäpuolelle onttoon hiilikuoren tai hiilipallon ulkopuolelle.

Ensimmäinen syntetisoitu puhdas fullereeniyhdiste oli osmiumjohdannainen  $C_{60}(\text{OsO}_4)$  (4-tert-butyylipyridiini)<sub>2</sub> (Hawkins ym. 1991). Yhdisteessä on O-Os-O liitetty poikittain 6:6-sidokseen. Yhdysvaltalaisessa laboratoriossa keksittiin 90-luvun alussa, että fullereenista saadaan superjohde lisäämällä siihen alkalimetalliatomeja (Haddon ym. 1991). Pian tämän keksimisen jälkeen muodostui uusi tieteenhaara kiinteäainefysiikassa

ja materiaalitutkimuksessa. Sähkön johtavuuden havaittiin olevan paras fullereenilla, johon oli liitetty kolme kaliumatomia (Hebard ym. 1991).

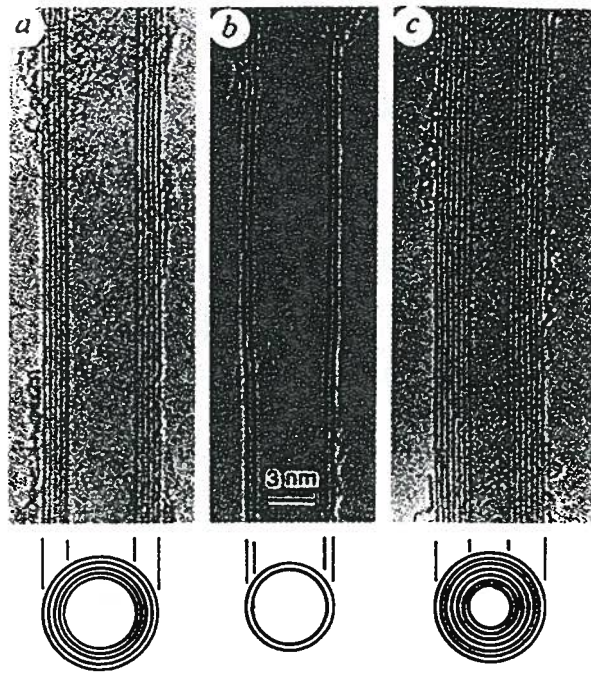
Fullereeniin on saatu sitoutumaan kaksi fenyylirengasta, jolloin fullereenin 6:6-sidos aukeaa. Tällä tavalla voidaan liittää kuusi yksikköä yhteen fullereenimolekyylisiin. Tämä ns. toisen polven fullereenijohdoksen keksiminen oli erittäin tärkeä, sillä fullereenin elektroniympäristö jää muuttumattomaksi eli fullereeni jää edelleen kuudenkymmenen  $\pi$ -elektronin ympäröimäksi. Muutamia erilaisia fullereenin fenyylijohdoksia on syntetisoitu (Wudl 1992). Eräs tärkeimpiä ja kilvan tutkimuksen alla olevia kyseenomaisella tavalla tehtyjä fulleroideja (fullereenijohdoksia) ovat HIV-1-proteasiin (HIVP) inhibiittorit (Friedman ym. 1993) (kuva 3). Näissä molekyyliissä  $C_{60}$  reagoi HIV-1-proteasiin aktiivisen kohdan kanssa. Toisen polven fulleroidina diaminofullereeni voi muodostaa suolasillan katalyyttisen aspartaattihapon kanssa lisäämällä van der Waalsin sidoksia HIVP:n pinnassa.



Kuva 3. Vesiliukoinen  $C_{60}$  johdos bis(fenyylietylamino-sukkinaatti) $C_{60}$ , oli eräs testatuista HIV-1-proteasiinhibiittoreista (Friedman ym. 1993).

Uusimpia fullereenimalleja ovat nanotuubit (kuva 4). Ne ovat neulanmuotoisia läpimitaltaan 4-30 nm ja pituudeltaan aina 1  $\mu$ m:iin asti (Iijima 1991). Ne muistuttavat grafiittikuituja, mutta nanotuubit ovat n. 1000 kertaa pienempiä ja rakenteeltaan säännöllisempiä. Pienen kokonsa ja suuren polarisoituvuutensa vuoksi nanotuubeilla on puoleensavetäviä kapillaarivoimia, jotka voivat vetää pieniä molekyyliä tuubin sisään (Pederson ja Broughton 1992).





Kuva 4. Elektronimikroskooppikuva nanotuubeista. Jokaisesta nanotuubista on kuvattu myös poikkileikkauskuvat: a) Nanotuubi sisältää viisi grafiittikuorta, tuubin halkaisija on 6,7 nm. b) Kahden kuoren tuubi, halkaisija 5,5 nm. c) Seitsemän kuoren tuubi, halkaisija 6,5 nm, onton sisälmyksen halkaisija on pienin (2,2 nm) (Iijima 1991).

## TOIMIKO FARMASIASSA?

Eri tieteenaloilla on fullereeni otettu innostuneesti vastaan. Farmasiassakin heräsi kiinnostus, voisiko sitä hyödyntää esimerkiksi farmasian teknologiassa. Hiilipallosen ympärillä vapaasti pyörivän elektroniverhon voisi kuvitella edistävän liikkuvuutta esim. jauhemassassa. Fullereenin sopivuutta tabletoinnin liukuaineeksi kokeiltiin Helsingin yliopiston Farmasian laitoksen teknologian osastolla. Kokeet osoittivat kuitenkin, että fullereeni kasvatti kaato- ja tärytilavuutta eli massan tiheys pieneni. Tablettien puristuskäyttäytyminen ei parantunut fullereenia lisättäessä, sillä esimerkiksi poistovoima, joka tarvitaan työntämään tabletti muotista, oli suurempi kuin ilman liukuainetta olleilla tableteilla.

Testausvaiheessa fullereeni oli hinnaltaan erittäin kallista ja koematriisi oli tämän vuoksi melko suppea. Hinta on kuitenkin pudonnut jyrkästi halvemman valmistusmenetelmän ansiosta. Halvempi hinta mahdollistaa tutkimuksissa laajemman käytön ja fullereeni työntyy ehkäpä vieläkin laajemmalle alueelle eri tieteen aloilla.

## KIRJALLISUUS

- Friedman S.H., DeCamp D.L., Sijbesma R.P., Srdanow G., Wudl F. and Kenyon G.L., 1993. Inhibition of the HIV-1 protease by fullerene derivatives: model building studies and experimental verification. *J.Am.Chem.Soc.*, 115, 6506-6509.
- Haddon R.C., Hebard A.F., Rosseinsky M.J., Murphy D.W., Duclos S.J., Lyons K.B., Miller B., Rosamilia J.M., Fleming R.M., Kortan A.R., Glarum S.H., Makhija A.V., Muller A.J., Eick R.H., Zahurak S.M., Tycko R., Dabbagh G. and Thiel F.A., 1991. Conducting films of C<sub>60</sub> and C<sub>70</sub> by alkali-metal doping. *Nature*, 350, 320-322.
- Haddon R.C., Brus L.E. and Raghavachari K., 1986. Electronic structure and bonding in icosahedral C<sub>60</sub>. *Chem.Phys.Lett.*, 125 (5,6), 459-464.
- Hawkins J.M., Meyer A., Lewis T.A., Loren S. and Hollander F.J., 1991. Crystal structure of osmylated C<sub>60</sub>: Confirmation of the soccer ball framework. *Science*, 252, 312-313.
- Hebard A.F., Rosseinsky M.J., Haddon R.C., Murphy D.W., Glarum S.H., Palstra T.T.M., Ramirez A.P. and Kortan A.R., 1991. Superconductivity at 18 K in potassium-doped C<sub>60</sub>. *Nature*, 350, 660-661.
- Iijima S., 1991. Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature*, 354, 56-58.
- Kroto H.W., Heath J.R., O'Brien S.C., Curl R.F. and Smalley R.E., 1985. C<sub>60</sub>: Buckminsterfullerene. *Nature*, 318, 162-163.
- Krätschmer W., Fostiropoulos K. and Huffman D.R., 1990. The infrared and ultraviolet absorption spectra of laboratory-produced carbon dust: Evidence for the presence of the C<sub>60</sub> molecule. *Chem.Phys.Lett.*, 170, 167-170.
- Manolopoulos D.E., May J.C. and Down S.E., 1991. Theoretical studies of the fullerenes: C<sub>34</sub> to C<sub>70</sub>. *Chem.Phys.Lett.*, 181 (2,3), 105-111.
- Pederson M.R. and Broughton J.Q., 1992. Nanocapillarity in fullerene tubules. *Phys.Rev.Lett.*, 69, 2689-2692.
- Wudl F., 1992. The chemical properties of Buckminsterfullerene (C<sub>60</sub>) and the birth and infancy of fullerooids. *Acc.Chem.Res.*, 25, 157-161.

## FARMASIA JA INTERNET – TIETOA VAI AJANHUKKAA

Toni Christiansen, Farmasian laitos, Farmasian teknologian osasto  
PL 56, 00014 Helsingin yliopisto

Internet on päivän muotiasana. Helppokäyttöinen graafinen hyperteksti World Wide Web on tuonut entisten rasvatukkaisten Unix-gurujen henkilökohtaisen viestintäelun kaikkien ulottuville. Uusia teknologioita esitellään viikoittain ja visuaalisesti yhä näyttävämmät sivut kosiskelevat käyttäjiä väreillä, äänillä, videoilla ja animaatiolla. Yletön ulkoasuun keskittyminen saattaa kuitenkin peittää alleen sen tosiseikan, että internet on myös nykyään - oikein käytettynä - juuri sitä, joksi se alun perin rakennettiin: Tehokas, nopea ja maailmanlaajuinen viestintäkanava erilaisen tekstimuotoisen informaation levittämiseen.

### *Opi hakemaan oikein*

Nykyisenkaltainen internet perustuu hypertekstiin ja grafiikkaan ja on erittäin käyttäjäystävällinen. Selaimen käyttämiseen tarvitaan ainoastaan auttavaa lukutaitoa ja hieman hiirikäden notkeutta. Tarvittaessa kuka tahansa ensi- tai ainakin toisluokkalainen oppii nopeasti surffailemaan miljoonien kotisivujen kyberavaruudessa varsin vaivattomasti, ainakin jos hänen ei tarvitse löytää mitään nimenomaista. Tässä piileekin internetin suurin tämänhetkinen ongelma. Halutun tiedon löytäminen internetin 40–60 miljoonan, satunnaisesti oikeatakin tietoa sisältävän sivun joukosta ilman apuvälineitä, on hakuammuntaa, jonka rinnalla neulan etsiminen heinäsuovasta näyttää helpolta. Onneksi on olemassa myös tehokkaita ja mikä parasta täysin ilmaisia apuvälineitä kyberavaruuden laajuuden kanssa tuskailevalle surffailijalle.

### *Alta Vista*

Kun puhutaan tiedon hakemisesta internetistä, ei samassa yhteydessä voi olla mainitsematta Alta Vistaa. Tämä alunperin tietokonevalmistaja Digital Equipment Corporationin tuotteiden erinomaisuutta esittelemään pystytetty hakurobotti pitää sisällään noin 30 miljoonan internetsivun koko tekstin ja tarvittaessa myös löytää sen erittäin nopeasti. Nykyisin suomalaiselle käyttäjälle kätevämpää ja ennen kaikkea nopeampaa on käyttää palvelun pohjoismaista peiliä, joka toimii ruotsalaisen telejätin Telian suojissa osoitteessa <http://www.altavista.telia.com>. Tämän näppärän apulaisen saa halutessaan jopa palvelemaan itseään selvällä suomen kielellä. Palvelu sisältää myös hyvän selostuksen toiminnastaan, sekä ennen kaikkea hyvät ohjeet hieman monimutkaisempien hakujen tekemiseen, jotka ovatkin tarpeen, mikäli ei halua satojatuhansia vastauksia jokaiseen hakuunsa. Oikein hakemalla Alta Vista yleensä löytää halutut hakusanat noin sekunnissa, jota voi 30 miljoonan sivun joukosta pitää jonkinlaisena suorituksena.



*Yahoo*

Alunperin kahden amerikkalaisen tietojenkäsittelytieteen opiskelijan harrastuksena startannut Yahoo (<http://www.yahoo.com>) on sittemmin yhtiöitetty ja palvelee käyttäjiä maailman suurimpana aiheen mukaan järjestettynä sivuluettelona. Erityisesti kannattaa kokeilla alueita <http://www.yahoo.com/health/pharmacology> tai <http://www.yahoo.com/health/medicine>.

*Sähköpostiosoitteet*

Sähköposti on mitä käytännöllisin viestintäväline, mutta kattavan osoiteluettelon puute saattaa ajoittain tuskastuttaa. Sähköpostiosoitteiden hakeminen on perinteisesti ollut eräs hankalimmista hakutehtävistä, eikä se ole helppoa vielääkään. Jos etsit ulkomaisen henkilön sähköpostiosoitetta, ylivoimaisesti paras tapa on tällä hetkellä Internet Address Finder (<http://indy.sut.ac.th/netday/address.html>), joka tällä hetkellä pitää sisällään noin neljän miljoonan henkilön sähköpostiosoitteet. Jos puolestaan etsit kotimaista osoitetta, paras vaihtoehto on kotimainen aiemmin Tampereen yliopiston ylläpitämä, nykyisin yksityinen Eemeli (<http://www.eemeli.net/>). Näissä ja muissakin sähköpostiosoittehaussa on kuitenkin yksi vika: Osoitteet pitää ilmoittaa niihin itse. Jos siis suinkin epäilet, että joku muu saattaisi joskus tarvita sähköpostiosoitettasi, ilmoita se ainakin ylläoleviin palveluihin.

*Farmaseuttiset tietovarastot*

Farmasian alan hakupalvelujen kruunaamaton kuningas on Pharmweb (<http://www.pharmweb.net/>), joka etusivullaan ylpeilee neljännesmiljoonalla kuukausittaisella haullaan. Suomalaisen käyttäjän ei kuitenkaan kannata suhtautua turhan vakavasti palvelun kehotukseen käyttää eurooppalaista peiliä, koska yhteydet toimivat Suomesta huomattavasti paremmin pääosoitteeseen Yhdysvaltoihin, kuin eurooppalaiseen peiliin Englannissa. Pharmweb tarjoaa myös keskusteluryhmiä ja postituslistoja, joita seuraamalla pysyy varmasti ajan tasalla alalla käytävästä keskustelusta.

Toinen varteenotettava ehdokas farmaseuttiseksi hakupalveluksi on Pharminfo (<http://www.pharminfo.net>), joka ainakin omasta mielestäni vetää hyvinkin vertoja hieman suuremmalle siskolleen, joskin viimeksi mainittu on ehkä enemmän keskittynyt apteekkifarmasiaan. PharmInfoWeb sisältää myös hauskan galleria-alueen, jossa on muutama alaan liityvä kuva. Myös osoitteesta <http://www.sci.lib.uci.edu/~martindale/Pharmacy.html/> löytyy varsin tasokas yleinen farmasiasivu nimellä Virtual Pharmacy Center. Suomesta kannattaa kokeilla terveystieteiden keskuskirjaston www-palvelua osoitteessa <http://www.terkko.helsinki.fi>, joskin parhaimmat sen tarjoamat hakupalvelut ovat maksullisia tai vaativat ainakin jonkinasteista auktorisointia.

Hieman tiiviimmin yhteen asiaan keskittyneet palvelut ovat luku sinänsä. Esimerkiksi yksityisen osoitteen <http://solar.rtd.utk.edu/~esmith/pedi.html> alta löytyy nimellä PediWeb kulkeva varsin tasokas lastenlääkintään keskittynyt sivu. Osoitteesta <http://csmctmto.interpoint.net/davidws/medical.html> puolestaan löytyy lääkeinteraktioihin keskittynyt tietokanta, jossa voi kokeilla geneerisellä tai kauppanimellä hakien, onko kahden lääkeaineen interaktiosta dokumentoituja (tai siis ko. tietokantaan lähetettyjä) tapauksia. Nämä ja muitakin hyödyllisiä linkkejä löytyy yksityisiltä sivuilta osoitteissa <http://www.atlantic.net/~bdarl/medical.html> tai esimerkiksi Internet Drug Indexin linkkisivulta osoitteesta <http://www.rxlist.com/rxlinks.htm>. Voit myös kokeilla lääketieteellisen tiedon hakemiseen erikoistunutta hakukonetta osoitteessa <http://www.medsurf.com>.

### ***Farmaseuttiset organisaatiot***

Farmasian alan organisaatiot ovat yleisesti ottaen ottaneet internetin varsin mukavasti hyötykäyttöön. Alan ehdottoman auktoriteetin Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevalvontaviraston kotisivu löytyy osoitteesta <http://www.fda.gov> ja, jos hieman epäesteettisesti toteutettuja sivuja suinkin jaksaa selata, tarjoaa informaatiota laidasta laitaan. Täällä voit vaikka kokeilla, miten paljon tiedät esimerkiksi GMP:stä. Oma lääketietokeskuksemme löytyy osoitteesta <http://www2.fimnet.fi/ltk/> ja tarjoaa mm. mahdollisuuden hakea tietoja lääkeopas Pharmaca Fennicasta (<http://192.26.115.2/laakeopas/>).

Myös lääketieteellisyys on siirtynyt innolla internetiin. Kaikilla vähänkin merkittävillä kansainvälisillä lääketehailla on omat kotisivunsa (joita kannattaa muuten yleensä hakea nimellä <http://www.yritys.com>). Leikkiin on lähtenyt myös oma ylpeytemme Orion, jonka kotisivut löytyvät osoitteesta <http://www.orion.fi>. Valitettavasti lääketehaiden sivut ovat toistaiseksi keskittyneet lähinnä taloudellisen tiedon jakamiseen ja käyttökelpoisen farmaseuttisen tiedon löytäminen niistä on usein varsin hankalaa.

Erilaisia yliopistoja ja korkeakouluja löytyy internetistä pilvin pimein ja niitä, joilla on jotain tekemistä farmasian kanssa voi hakea esimerkiksi osoitteesta <http://www.pharmweb.net/pwmirror/pw9/fip/pharmweb929.html>. Mainostaa pitää tietysti myös Helsingin yliopiston tulevaa internetpalvelua, joka parin kuukauden sisällä löytynee osoitteesta <http://www.pharmtech.helsinki.fi>. Apteekkien asialla internetissä on Suomen Apteekkariliitto osoitteessa <http://www.apteekkariliitto.fi> ja farmasianopiskelijoita edustavat kunnialla ainakin YFK (<http://www.helsinki.fi/~ssmorri/yfk.html>) ja Fortis (<http://www.hytti.uku.fi/jarjestot/fortis/>).

### *Sekalaisia linkkejä*

Omasta mielestäni ainakin visuaalisesti onnistunein ja ainakin välillisesti farmasiaan liittyvä sivu on länsinaapurimme lääkejätin Pharmaciaan ylläpitämä hauska Nicorette-sivu (<http://www.nicorette.com/>), joka mainostaa nikotiinipurukumia ja kertoo siinä sivussa kaikenlaista muutakin tupakoinnin lopettamiseen liittyvää. Osoitteessa <http://www.retireweb.com/death.html> voit puolestaan enemmän tai vähemmän luotettavasti laskea odotettavissa olevan elinikäsi amerikkalaisten eläkeläistilastojen perusteella.

### *Yhteenveto*

Farmaseuttista informaatiota on runsain mitoin saatavilla internetistä. Varsinkin erilaiset erikoistuneet tieteenalat, joita ei edellä käsitelty lainkaan ovat yleensä edustettuina varsinkin jos ne liittyvät jotenkin luonnontieteisiin tai lääketieteeseen. Laajaa yleishyödyllistä farmaseuttisen tiedon jakelupalvelua ei kuitenkaan valitettavasti vielä ole. Yleensä farmaseuttisen hajallaan sijaitsevan tiedon löytämiseksi paras vaihtoehto on käyttää edellä mainittuja Alta Vistaa tai Lycosia. Varmasti löytyy myös lukuisia hyödyllisiä tietolähteitä, joita ei tässä jutussa mainita sanallakaan. Esimerkiksi tieteelliset julkaisut tulevat tulevaisuudessa todennäköisesti siirtymään suoraan tietoverkkoihin, jolloin niiden sisältämä informaatio on välittömästi kaikkien käytettävissä. Internet kehitty nopeasti ja uusia palveluita otetaan käyttöön kaiken aikaa. Täysin ajan tasalla pysyttelemisen on yhdelle henkilölle mahdoton urakka ja asiasta kiinnostuneena otankin mielelläni vastaan hyviä, varsinkin farmasian teknologiaan ja jauheteknologiaan liittyviä linkkejä ja muuta asiaan liittyvää informaatiota ja jaan sitä mielelläni myös edelleen. Hauskaa ja hyödyllistä surffailua.

Toni Christiansen  
tonic@sci.fi  
[www.sci.fi/~tonic/](http://www.sci.fi/~tonic/)

**FYSIKAALISEN FARMASIAN VIII SYMPOSIUM:  
APPLICATIONS OF PHARMACEUTICAL PARTICLE  
TECHNOLOGY**

**Marja Laaksonen, Orion yhtymä Oy, Orion lääketeollisuus**

**Fysikaalisen farmasian symposiumi järjestettiin perinteiseen tapaan tammikuun lopussa tällä kertaa Tietoteknian auditoriossa Kuopiossa. Aiheena oli farmaseuttisen partikkeliteknologian sovellukset, joka keräsi paikalle viitisenkymmentä osallistujaa.**

Symposiumin aloitti ulkomainen luennoitsijavieras prof. Geoff Rowley Sunderlandin yliopistosta mielenkiintoisella aiheellaan partikkelien vuorovaikutuksista kuivissa jauheissa, joista erityisesti elektrostaattiset vuorovaikutukset olivat tarkastelun alaisena. Erityisen mielenkiintoista oli tutustua kontaktielektrifikaation erikoistapaukseen triboelektrifikaatioon, jossa varauksen siirtyminen tapahtuu kiinteiden aineiden välillä niiden liukuessa, pyöriessä ja törmäillessä. Triboelektrifikaatiolla on merkitystä farmaseuttisten prosessien useissa vaiheissa kuten jauheiden valmistuksessa, prosessoinnissa, säilytyksessä ja kuljetuksessa, tuotannossa sekä lääkeaineen annostelussa potilaalle. Luennon kuluessa myöskin partikkelien nettovarauksen ja yksittäisten partikkelien varausten mittaustekniikat tulivat pääpiirteissään tutuiksi.

Esa Muttonen (B.Sc.PhD) valotti hiukkasten räätälöintiä eli keinoja tuottaa optimaalisia, farmaseuttisiin tuotteisiin sopivia raaka-aineita ja prof. Jouko Yliruusi filosofoi kuva-analyysin käytöstä jauheiden karakterisoinnissa. Tapausselostuksina kuultiin sentrifugaalirakeistuksesta sekä mikrokolorimetrin käytöstä yhteensopimattomuuksien tutkimisessa.

Myöhäisen iltapäivän ohjelmassa oli paneelikeskustelu aiheesta "Mitä tohtorintutkinnon jälkeen?" Paneelin puheenjohtajana toimi ansioituneesti dosentti Juhani Posti, jonka johdolla keskustelua käytiin vilkkaasti. Mielipiteissä oli eroja - eihän keskustelua muuten syntyisikään- mutta yksimielisiä paneelin jäsenet olivat siitä, että tohtorintutkinnon suorittaminen kannattaa ja että erilaisia sijoittumismahdollisuuksia on "tohtorin" henkilökohtaisista ominaisuuksista riippuen lukuisia. Paneelin jälkeen keskustelua jatkettiin vilkkaasti buffet-illallisen merkeissä ja posterien ääressä sekä asiasta että asian vierestä.

## VUOSIKOKOUSKUTSU

Fysikaalisen farmasian yhdistyksen sääntömääräinen vuosikokous pidetään tiistaina **25. päivänä maaliskuuta 1997 klo 18.00 alkaen** Tilkan (Keskussotilassairaala) auditoriossa, Mannerheimintie 164, Helsinki.

### Vuosikokouksen esityslista:

1. Kokouksen avaus
2. Kokouksen puheenjohtajan ja sihteerin vaali
3. Kahden pöytäkirjantarkastajan ja heidän varamiehensä sekä kahden ääntenlaskijan vaali
4. Kokouksen laillisuuden ja päätösvaltaisuuden toteaminen
5. Kokouksen työjärjestyksen hyväksyminen
6. Hallituksen kertomus edelliseltä toimintavuodelta
7. Esitetään tilinpäätös, vuosikertomus ja tilintarkastajien lausunto
8. Päätetään tilinpäätöksen vahvistamisesta ja vastuuvapauden myöntämisestä hallitukselle ja muille tilivelvollisille
9. Vahvistetaan toimintasuunnitelma
10. Vahvistetaan tulo- ja menoarvio sekä jäsenmaksun ja kannattajajäsenmaksun suuruus
11. Valitaan hallituksen puheenjohtaja ja sihteeri
12. Valitaan kolme hallituksen jäsentä sekä yksi varamies erovuoroisten tilalle
13. Valitaan kaksi tilintarkastajaa ja heille kaksi varamiestä
14. Muut asiat
15. Kokouksen päättäminen

Vuosikokouksen jälkeen n. klo 19.30 saamme tutustua Sotilasapteekin toimintaan, jonka jälkeen siirrymme myöhäiselle iltapalalle.

Vuosikokoukseen osallistuvia henkilöitä pyydetään **ilmoittautumaan 18.3. 1997 mennessä** osoitteeseen:

Kristiina Kolinkanta  
Leiras, PL 415, 20101 TURKU.

puh.: 02-3332420  
fax.: 02-3332310

**TERVETULOA!**

**Hallitus**

## FYSIKAALISEN FARMASIAN YHDISTYS

### Jäsenhakemus / henkilötietojen muutos

Haluan liittyä Fysikaalisen farmasian yhdistyksen jäseneksi.

Varsinaiseksi jäseneksi

Opiskelijajäseneksi

Henkilötietojen muutos

Nimi

---

Oppiarvo

---

Tehtävänimike

---

Osoite (koti)

---

---

Osoite (työ)

---

---

Puhelin (koti)

---

(työ)

---

Päiväys ja allekirjoitus

---

Anne Palander

Orion-yhtymä Oy, Orion Lääketeollisuus, Farmaseuttinen osasto, PL 1780, 70701  
Kuopio

puh. 017-245111, fax. 017-245444