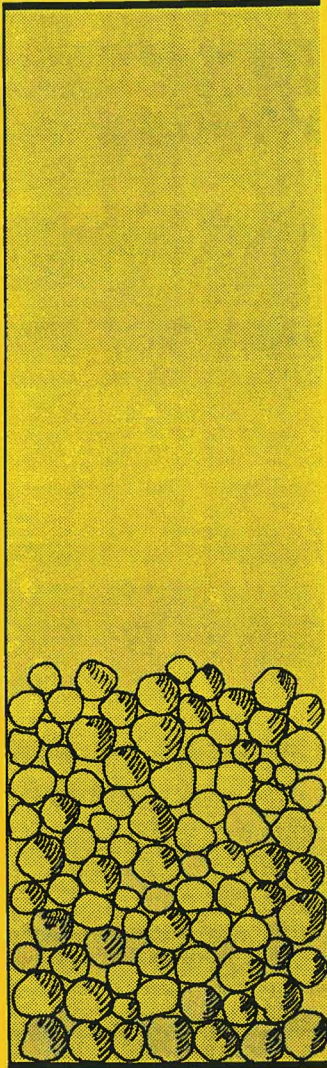


FYSIKAALISEN FARMASIAN YHDISTYKSEN JÄSENTIEDOTE 2/1992



SISÄLTÖ 2/1992

Pääkirjoitus	1
Miljardien markkojen laitteet hyödyntämättä kotimaisessa lääketeollisuudessa?	2
MATEC ESA 8000 - Zetametrimme Oulussa.....	4
Polymorfisten transitioiden termodynamiikkaa	6
Hola Granada.....	8
Optisesta isomeriasta.....	11
Pähkinä purtavaksi.....	14
Farmasia ja fysiikka.....	15
Fysikaalisfarmaseuttinen ristikko	16
Fysikaalisen farmasian IV symposium.....	17
XXII Helsinki University Course in Drug Research.....	18
Methods to overcome biological barriers in drug delivery.....	19

FAKKI-IDIOOTTEJA, ONKO HEITÄ?

Vuosi lähenee loppuaan ja mielessä tulee Kerrattua vuoden tapahtumia ja aikaansaannoksia. Erityisesti olen ollut itseäni tyytyväinen siinä, että jaksoin vapaa-ajallani käydä Helsingin Yliopiston Polymeerikemian laitoksella pidettävän Polymeerifysiikan luennoilla ja laskuharjoituksissa. Kurssi kuuluu polymeeri-kemian pakollisiin syventäviin luentoihin, ja sen luennoi dosentti Jukka Martinmaa. Kuten jo aiemmin samalla laitoksella suorittamallani Reologian kurssilla, myös tällä kurssilla tuli esiin lukuisia yhtäläisyyksiä fysikaaliseen farmasiaan. Kurssilla käsiteltiin mm. Hildebrandtin liukoisuusparametri käsitteenä ja laskuharjoituksissa laskettiin esimerkiksi polymeerien liukoisuusparametreja ja tarkasteltiin mitä ne käytännössä merkitsevät. Myöskin tarkasteltiin William-Landel-Ferryn yhtälöä ja sen perusteella lämpötilan merkitystä polymeerien työstämisessä. Tällä kurssilla, kuten myös aiemmalla Reologian kurssilla, opeteltiin puristusilmiöön liittyvät Maxwellin ja Voigt-Kelvinin mallit ja niistä jatketaan neliparametrimallit ja sarjakytkennät jne. Paitsi että näitä puristusyhtälöitä käsiteltiin laskennallisesti, kurssilla käsiteltiin myös ne polymeeriketjujen ominaisuudet, joihin edellä mainittujen mallien jouset ja männät viittaavat. Jännitysrelaksaatio- ja virumistestien teoriaa ja käytäntöä tarkasteltiin myöskin polymeerien kantilta. Yllättävää oli myös miten yhtenevät fysikaaliset mittausten menetelmät ovat. Kurssilla käsiteltiin esimerkiksi niin DSC- kuin röntgendiffraaktiomenetelmätkin, mutta oli joukossa muutama minulle outokin tekniikka. Jäiksin ajatuttamaan, voisiko kyseisiä menetelmiä soveltaa farmasiaan. Polymeeritiede sinänsä on tulossa yhä tärkeämmäksi, jos ajatellaan kontrolloidusti lääkeainetta vapauttavia valmisteita. Olen vakuuttunut että ymmärrän jonkin asian vasta sitten, kun pystyn laskemaan jonkin esimerkin kyseisestä aiheesta. Siinä mielessä kurssiin liit-

tyvät laskuharjoitukset olivat minulle kuin taivaan mannaa.

Kaikenkaikkiaan olen iloinen, että aloitin aikoinaan opinnot polymeerikemian laitoksella. Jotenkin minusta tuntuu, että vaikka iloksemme fysiikka ja farmasia ovatkin "löytäneet toisensa", se ei ehkä aivan riitä. Ihanteellista on, että farmasian teknologian jatkoopintoihin voi liittää mukaan myös muualla kuin farmasian laitoksella tehtäviä opintoja. Olenpa harkinnut hyödyntää Teknillisessä Korkeakoulussa olevaa opintopaikkaani käymällä koosuunnittelu-, tilastotiede- tai muita mielenkiintoisia kursseja. Miten olisi kurssi: Sumeat joukot? Haluaisinkin korostaa sitä, että fysikaalifarmasistin ja farmaseuttisfysiikon maailmankuvaa voi avartaa niin paljon kuin mielikuvitus (ja oma vapaa-aika tai vaihtoehtoisesti työnantajan kärsivällisyys) antaa mahdollisuuksia. Yllätykseni törmään jatkuvasti eri alojen edustajien kanssa keskustellessani yhtäläisyyksiin fysikaalisen farmasian ja muiden esimerkiksi formulointiin liittyvien tieteiden välillä. Pelletti on pelletti ja rae on rae, on se sitten tarkoitettu mihin tehtävään tahansa, lääkeaineen annosteluun, torjunta-aineen toimittamiseen kasvin lehdelle, lannoitteen saamiseen kasvin juurella tai pelletin ripottelemiseen kakun kermakuorrutuksen pinnalle. Toivon että meillä riittää rohkeutta ylittää näkymättömiä raja-aitoja tieteiden ja alojen välillä.

Espoossa 30.12. 1992

Anne Juppo

P.S. Kiitokset jälleen kaikille kirjoittajille, lehden taitossa avustaneelle Esa Muttoselle ja lehden kuvittajalle Katarina Kalstalle ja erityisesti lehden painatuksesta Leiras Oy:lle. Menestysksekästä ja Onnekasta Uutta Vuotta kaikille lukijoille!

Miljardien markkojen laitteet hyödyntämättä kotimaisessa lääketieteellisyydessä?

Synkrotronisäteily

Yksi sarjassa toteutumattomia haaveitani on ollut synkrotronisäteilyn soveltaminen nykyisessä tutkimustyössäni. Haaveillani en tarkoita pelkästään, että se olisi kivaa tai mielenkiintoista. Asiallisia perusteita on riittävästi. Tiedollinen ja kokemuksellinen taustani on ehkä juuri riittävä asiasta puhumiselle. Herätyksen kirjoittamiseen antoi lopulta artikkeli Physics Worldin loka-kuun 1992 numerossa, jossa kerrottiin teollisuuden rajusti kasvaneesta kiinnostuksesta synkrotronisäteilylähteiden käyttöön.

Mistä sitä saa?

Sitä saa hiukkasfysiikan tarpeisiin suunniteltujen hiukkaskiihdyttimien sivutuotteena tai varta vasten rakennetuista elektroni-synkrotroneista. Käytössä tai rakenteella olevia synkrotronilaboratorioita (tutkimuskeskuksia) on tällä hetkellä Euroopassa, USA:ssa ja Japanissa yhteensä n. 70. Synkrotroneissa varatut hiukkaset liikkuvat lähes valon nopeudella ympyräradalla, johon ne on pakotettu magneettikentän avulla. Kiihtyvässä liikkeessä oleva varattu hiukkanen (esim. protoni ja elektroni) synnyttää sähkömagneettista säteilyä, tässä tapauksessa synkrotronisäteilyä, joka havaitaan laboratoriossa erittäin kapeana kaistana hiukkasten radan tangentin suuntaisena.

Millaista se on?

Samasta synkrotronisäteilylähteestä saadaan *koko sähkömagneettisen säteilyn spektri*. Toisin sanoen säteilyn aallonpituusjakauma lähtee radioaalloista (metreistä) ja päätty gammasäteilyyn (nanometrin murto-osiin). Spektristä voidaan ottaa käyttöön kulloinkin tarvittava aallonpituus. Ehkä vielä merkittävämpi etu saadaan säteilyn tehossa, *intensiteetissä*. Verrattaessa synkrotronisäteilyn intensiteettiä esim. tavanomaisen laboratorion röntgensäteilylähteeseen, röntgenputkeen, tehoero on jopa miljoonakertainen. Lisäksi synkro-

tronisäteily on *yhdensuuntaista* (divergoimatonta) ja se on myös voimakkaasti *polarisoitunutta*, jotka ominaisuudet ovat yleensä aina eduksi sähkömagneettista säteilyä käytävissä analyysilaitteissa.

Mihin me voisimme sitä soveltaa?

Tärkein lääketieteellisuuden synkrotronisäteilysovellus on lääkeaineiden rakennetutkimus. Synkrotronisäteilyn hyöty tuntuu hyvin konkreettiselta, jos vertaamme vaikka proteiini- ja nukleotidien rakennemäärittäystä *yhtenäiskideröntgendiffraktiolla*. Käytettäessä aivan moderneinta tekniikkaa tavanomaisessa laboratoriossa (pyörivä anodinen röntgenputki ja elektroninen alueilmainen) ison molekyylin mittaaminen (esim. 50 000 heijastusta) kestää noin kolme päivää - hieman vanhentuneella tekniikalla se kestää kolme viikkoa! Synkrotronilaboratoriossa vastaava tieto kerätään joko parin tunnin monokromaattisella säteilytyksellä tai muutaman sekunnin Laue-kuvauksella! Etenkin virusproteiinien koko ja yksikkökoppien suuruus ja sen seurauksena oleva heikko diffraktiokyky edellyttävät synkrotronisäteilyn käyttöä. Lähes aina myös pienimmillä proteiineilla päästään huomattavasti parempaan resoluutioon synkrotronisäteilyä käytettäessä.

Synkrotronisäteilyn kiistaton etu tulee esille myös *jauheröntgendiffraktiolla* tehtävissä rakennetutkimuksissa. Jauheröntgendiffraktion etuna on näytteen edustavuus, koska mittaustulos kuvaa tuhansista kiteistä yhdellä ajolla saatua tietoa. Absoluuttisen rakenteen määrittämisen ongelmaksi tällä menetelmällä on muodostunut tavanomaisen laitteen huono erostuskyky, jolloin rakenteen ratkaisu on vaikeutunut lähinnä piikkien päällekkäisyyden vuoksi. Sen sijaan synkrotronilähteen säädettäviä ominaisuuksia hyödyntäen vaikeimmatkin piikkien päällekkäisyydet voidaan poistaa ja näin luoda perusta rakenteen eksaktille määrittämiselle.

Synkrotronilaboratoriossa kerätyn kokeellisen tiedon hienontamisen ja lopullisen ra-

kenteen ratkaisun voi kukin tutkija tehdä omissa laboratorioissaan. Tosin sekä vaihe yleensä edellyttää poikkeuksellisen tehokkaita tietokoneita, jotka löytyvät nekin synkrotronisäteilykeskuksista.

Tarkoitus ei ole suinkaan, että kaikkien lääkeaineiden absoluuttista rakennetta seurattaisiin erästä toiseen järeillä synkrotronisäteilylähteillä, jotka harvoin sijaitsevat lääketehtaan vieressä. Ollaan jo täysin vahvoilla jäillä, kun lääkeaineen ja sen tunnettujen polymorfien rakenteet on kerran täsmällisesti ratkaistu. Rinnalla kerätty sormenjälkiaineisto lääketeollisuuden tutkimuslaboratorioiden röntgendiffraaktiolaitteilla on tämän jälkeen täysin riittävä menetelmä rakenteiden tunnistamiseen.

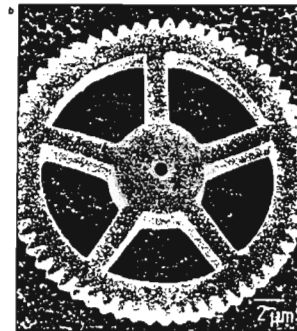
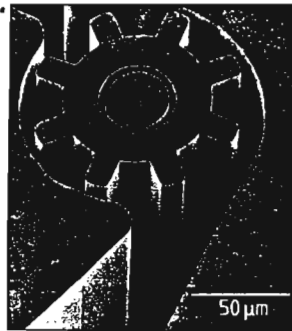
Kuinka "biimi"-aikaa saa?

Yleensä se tapahtuu suhteilla tai soluttautumalla oman alan sovelluksia harrastavaan tutkimusryhmään. Näin se tapahtui minunkin kohdalla 9 vuotta sitten päästesäni Hampurin Desyssä sijaitsevalle PETRA-kiihdyttimelle tutkimaan puolijohteiden kidevirheitä. Lisäedellytyksenä oli säteilyturvallisuusasioita koskevan noin kahden tunnin luennon seuraaminen ja sen jälkeisen suullisen tentin suorittaminen. Tämä oli lähinnä vain siitä syystä, että hiemankin huolimattomalla toiminnalla olisi voinut pudottaa säteilyn pois päältä yli kymmeneltä tutkimusryhmältä ja näin saada kyseenalaista kuuluisuutta. Tämän kaltaisessa toiminnassa korvaus saadusta

laiteajasta on ollut tyyppillisesti se, että tutkimusryhmän ja paikallisen laitoksen edustajien nimet ovat mukana julkaisuissa. Synkrotronisäteilyä voi myös vuokrata. Tilastojen mukaan englantilaiset synkrotronisäteilyn teollisuuskäyttäjät maksoivat viime vuonna yhdestä biimilinjasta n. 35 000 mk päivässä ja käyttivät soveluksiinsa n. puoli miljoonaa puntia.

Mitä muuta?

Luonnollisesti lääketeollisuuden sovelluksia löytyy tukku lisää analytiikan puolelta, kun ajattelee vain sähkömagneettisen säteilyn spektriä. Esitän kuitenkin lopuksi ehkä hieman mielikuvituksen sovellusajatuksen pohjautuen synkrotronilografiaan. Johtuen synkrotronisäteilyn lähes täydellisestä yhdensuuntaisuudesta ja energian säädettävyydestä sen avulla on mahdollista etsä valumuotteja erilaisille mikromeekaanisille laitteille. Alla olevan kuvan esimerkkeihin vedoten kysynkin innovatiivisiltä kolleegoiltani: Mitä mielikuvituksen soveltuvia laitteita voisi rakentaa tätä tekniikkaa hyödyntäen? Kuvan turbiinirattaita mahtuu 100 kpl neliömillimetrille ja hammaspyöriä peräti 2500 kpl neliömillimetrille! Ideoitanne voitte julkaista vaikka tämän lehden palstoilla.



Kuva. Mikromeekaanisia laitteita (Physics World, Lokakuu 1992).

MATEC ESA 8000 - ZETAMETRIMME OULUSSA

Anne Junttonen, prov., Orion-yhtymä Oy Farnos
Outi Ryymin, prov. opisk., Kuopion yliopisto

Johdanto

Orion-yhtymä Oy Farmoksen Oulun farmaseuttiseen tuotekehityslaboratorioon hankittiin syksyllä -90 Matecin ESA 8000 -zetametri parenteraalisten emulsioiden tutkimista varten. Olemme kehittäneet emulsiomuotoisia TPN-sekoitteita (*total parenteral nutrition*), jotka sisältävät kaikki tarvittavat ravinteet, vitamiineja lukuun ottamatta. Tutkimukset eivät suinkaan ole loppuneet valmistaiden rekisteröintiin, vaan uudet sekoitteet ja olemassa olevien sekoitteiden yhteensopivuustutkimukset työllistävät edelleen. Zetametrim hankkiminen emulsiotutkimuksiin oli itsestään selvä asia, sillä tarvitsimme nopeaa tapaa ennustaa eri tyyppisten infusiosekoitteiden stabiiliutta.

Miksi ESA?

Parenteraaliset emulsiot ovat öljy/vesiemulsioita, joissa yleensä jokin kasvisöljy on emulgoituna muna- tai soijalesitiinistä peräisin olevalla fosfolipidillä. Vesifaasi puolestaan koostuu monesta komponentista, joiden yhteisvaikutus emulsiotilaan pitäisi pystyä ennustamaan. Ongelmana oli valita sopiva zetametri, mutta siihen ratkaisu löytyi nimenomaan sekoitteemme monimutkaisuudesta. Jokaisella ulkoisen faasin aineosalla (aminohapot, glukoosi, elektrolyytit, hivenaineet) on jonkin asteinen vaikutus emulsiotilaan. Tämän tyyppinen sekoite voi olla erittäin herkkä ulko-

sille tekijöille. Matecin ESA oli ainoa laite, jolla näytteemme voitiin mitata intaktina, sellaisena kuin se ihmiseen pannaan. Muilla laitteilla olisi joutunut tekemään monikymmenkertaisia elektrolyyttilaimennoksia, eikä ylimääräistä muuttujaa kaivattu. Laitteen hienouksiin kuului myös titraattori, jonka avulla on hyvin yksinkertaista seurata esimerkiksi Ca^{2+} -pitoisuuden vaihtelusta näytteen zetapotentiaaliin reaaliajassa.

ESA:n teoriaa ja käytäntöä

ESA - *electrokinetic sonic amplitude* - kuvaa laitteemme toimintaperiaatetta. Kun suspensioon tai emulsioon muodostetaan vaihtovirtakenttä, alkavat nesteessä olevat varaukselliset hiukkaset ja emulsiopalloset liikkua elektroforeettisesti. Tällöin väliaineeseen syntyy sähköakustisesti mitattavia ääniaaltoja. Signaalin suuruus on pääasiassa näytteen zetapotentiaalin, sisäisen ja ulkoisen faasin tilavuussuhteen sekä niiden välisen tiheyseron funktio, mutta tulokseen vaikuttavat myös mm. hiukkasten koko, äänennopeus k.o. väliaineessa, väliaineen viskositeetti ja lämpötila.

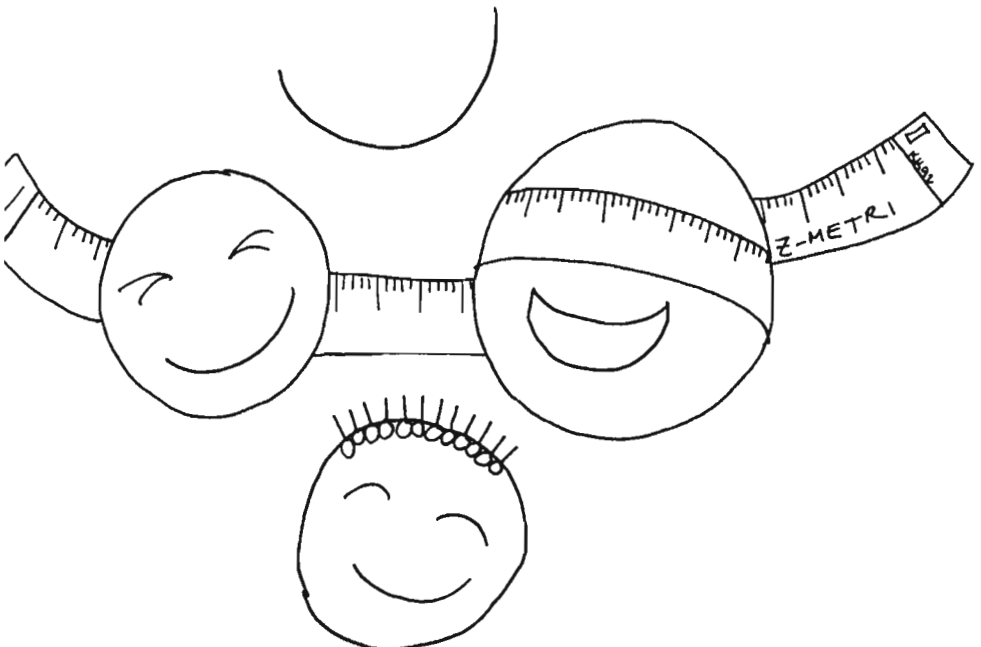
Käytännön kannalta laite on helppo eikä kovin herkkä ulkopuolisille muutoksille. Näyte kaadetaan teflonkyvettiin (n. 200ml) ja lämmitetään/jäähdytetään sopivan lämpöiseksi. Sen jälkeen suoritetaan näytekohtaisesti ns. faasikalibrointi, jolla var-

mistetaan että mitataan oikeaa signaalia, ts. elektroforeettisen liikkeen aiheuttaman ääniaallon maksimiampplitudia. Koneeseen syötetään näytteen tiedot, mm. palloskoko, volyyymifraktiot, tiheyssuhteet jne. Näyte mitataan joko sellaisenaan, titrataan tai seurataan signaalin kehittymistä pelkästään ajan funktiona. Samalla laite mittaa näytteen pH:ta, johtokykyä ja lämpötilaa.

Tämän tyyppisen laitteen haittapuolena on mainittava, että kaikki kokemus emulsiosovellutuksesta on täytynyt hankkia itse. Maailmalla ESA:a on käytetty pääasiassa suspensiotutkimuksissa, mikä aiheutti ongelman heti alkuvaiheessa. Laitteen valmistaja ja ohjelman laatija olettivat, että sisäisen ja ulkoisen faasin tiheyksien suhde (hiukkasen tiheys/veden tiheys) olisi aina suurempi kuin yksi. Koska ö/v-emulsiossamme tilanne oli päinvastainen, eli

tiheyksien suhde olikin pienempi kuin yksi (öljyn tiheys/veden tiheys), seurasi tästä virhe zetapotentialin etumerkkiin, joka puolestaan oli peräisin koneen syvyyksiin jemmauista laskukaavoista. Laitteen toimintaperiaatteen sisäistämisyritykset ovatkin vaatineet, ainakin näiltä farmasisteilta, runsaasti ponnisteluja.

Tällä hetkellä laite on rutiinikäytössä kaikissa TPN-tutkimuksissa, muita valmisteita sillä ei ole tutkittu. Kokemuksia kertyy, ja jonain päivänä olemme valmiit kertomaan uuden sekoitteen alkuarvojen perusteella miten pitkä kelpoisuus aika on luvassa. Toistaiseksi haemme kuitenkin vielä "merkittäviä eroja", eli mikä on "huono" zetapotentialia ja mikä "hyvä" - sekoitteemme kun eivät aina muista kuuluvansa perinteisen ö/v-emulsioteorian alle.



POLYMERFISTEN TRANSITIOIDEN TERMODYNAMIIKAA

Jukka Pirttimäki
Turun Yliopisto/Fysiikan laitos
Teollisuusfysiikan laboratorio

Polymorfialla tarkoitetaan saman aineen esiintymistä kahdessa tai useammassa eri kide muodossa. Molekyylien erilaisesta pakkautumisesta johtuen polymorfisten muotojen fysikaaliset ominaisuudet kuten sisäenergia U ja entropia S , ovat erilaiset. Jatkossa tarkastellaan transitiota ja tasapainotilannetta kahden polymorfisen muodon välillä termodynaamisesti. Tarkasteltaessa transiitoita termodynaamisesti ei saada tietoa transiitoiden nopeudesta; ainoastaan siitä tapahtuuko jokin muutos spontaanisti. Teoriaa, joka kuvaa reaktioiden nopeutta, kutsutaan reaktiokinetiikaksi. Systeemi voi olla termodynaamisesti epästabiilissa tilassa, mutta muutos tapahtuu hyvin hitaasti (esimerkiksi "timantit ovat ikuisia").

Tarkastellaan kahden polymorfisen muodon a ja b tasapainotilannetta vakio lämpötilassa ja -paineessa. Tässä tilanteessa tasapainoa voidaan tarkastella helpoimmin ns. Gibbsin vapaan energian G avulla. Gibbsin vapaa energia määritellään

$$G = H - TS = U + pV - TS, \quad (1)$$

missä H on systeemin entalpia, T on absoluuttinen lämpötila, S on entropia, p on paine, V on tilavuus ja U on systeemin sisäenergia. Termodynamiikan I ja II pääsäännöstä lähtien voidaan johtaa seuraava tulos:

Vakiopaineessa ja -lämpötilassa tapahtuva muutos on vapaaehtoinen, jos systeemin Gibbsin vapaan energian muutos dG on negatiivinen. Tasapainotilanteessa systeemin Gibbsin vapaa energia G saa minimiarvonsa.

Tasapainotilanteessa, jossa on läsnä molempia polymorfisia muotoja, on voimassa

$$G_a = G_b$$

$$(U + pV - TS)_a = (U + pV - TS)_b \quad (2)$$

Kiinteän aineen faasitransitioissa tilavuuden muutokset ovat hyvin pieniä ($V_a \approx V_b$), joten yhtälö (2) voidaan kirjoittaa systeemin

Helmholtzin vapaan energian avulla muotoon

$$F_a = F_b, \quad (3)$$

missä $F = U - TS$.

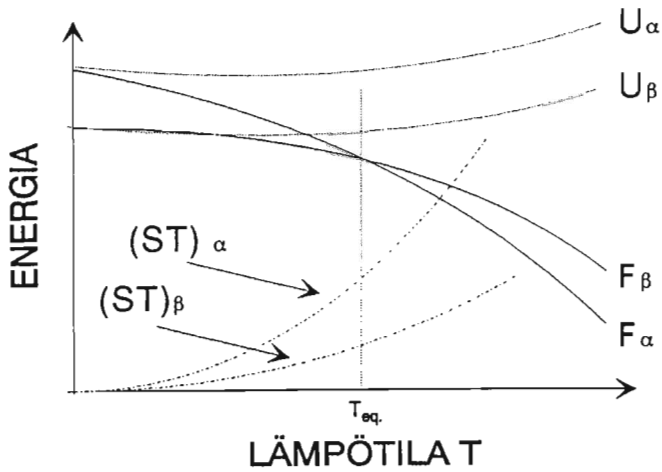
Yhtäsuuruus on tarkasti voimassa tilanteissa, joissa paineen p sijasta systeemin tilavuus V on vakio.

Lämpötila tasapainotilanteessa saadaan lausekkeesta

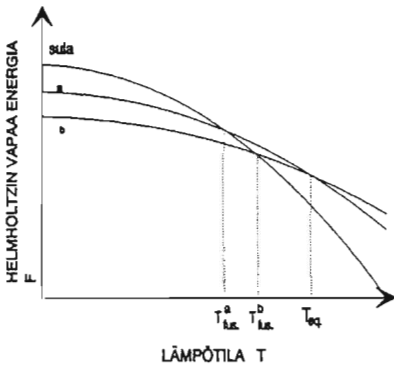
$$T_{\text{eg}} = \frac{H_b - H_a}{S_b - S_a} \approx \frac{U_b - U_a}{S_b - S_a}. \quad (4)$$

Matalissa lämpötiloissa systeemin Helmholtzin vapaa energia määräytyy systeemin sisäenergian perusteella polymorfisen muoto, jonka sisäenergia on pienin, on stabiili ja muut muodot pyrkivät muuttumaan siksi. Korkeammassa lämpötiloissa tulee jälkimmäinen termi F :n lausekkeessa ratkaisevaksi. Kumpi muoto tällöin on stabiili, riippuu sisäenergioiden lisäksi myös muotojen entropioista. Kuviossa 1 on esitetty kahden polymorfisen muodon sisäenergiat, entropiat ja Helmholtzin vapaat energiat lämpötilan T funktiona. Lämpötiloissa $T < T_{\text{eq}}$, b -muoto on stabiili ja lämpötiloissa $T > T_{\text{eq}}$, a -muoto. Lämpötilassa T_{eq} muodot ovat keskenään tasapainossa.

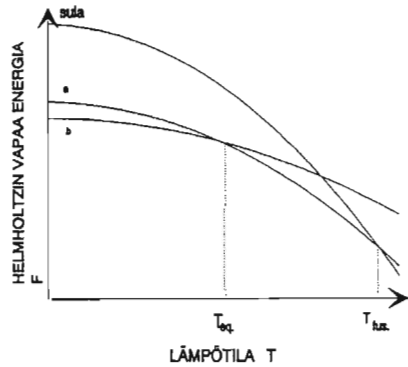
Mikäli kiinteän aineen sulamispiste T_{fus} ($p =$ vakio) on alhaisempi kuin transitiolämpötila T_{eq} , systeemiä kutsutaan monotrooppiseksi. Päinvastaisessa tapauksessa systeemi on enantiotrooppinen. Kuviossa 2 ja 3 on esitetty skemaattisesti Gibbsin vapaa energia lämpötilan funktiona molemmille polymorfisille muodoille sekä sulalle. Havaitaan, että monotrooppisissa systeemissä toinen muoto on aina metastabiilissa tilassa ja pyrkii muuttumaan stabiiliin muotoon. Lisäksi havaitaan, että metastabiilin muodon sulamislämpötila on alhaisempi kuin stabiilin. Enantiotrooppisissa systeemissä puolestaan kummallakin muodolla on oma stabiilisuusalue.



Kuvio 1. Kahden polymorfisen muodon sisäenergiat U , entropiat S ja Helmholtzin vapaa energiät lämpötilan funktiona.



Kuvio 2. Monotrooppinen systeemi



Kuvio 3. Enantiotrooppinen systeemi



¡ Hola Granada !

Kongressimatka X Euroopan elektronimikroskopian kongressiin 7. - 11.9. Granadaan.



Esa Muttonen, tutkija
Orion-yhtymä Oy LÄÄKETEHDAS ORION T&K,
Fysikaalisen farmasian osasto, Fysiikan laboratorio, PL 65, 02101 Espoo

Neljän vuoden välein pidettävä EUREM järjestettiin tänä vuonna Granadan vanhassa kulttuurikaupungissa¹. Olympia- ja maailmannäyttelykuumeesta kärsivä Espanja oli ensimmäistä kertaa suuren EM-kokouksen isäntämaana. Upouusi Palacio de Expociones y Congresos täyttyi noin 2000 osanottajasta, mittavasta laitenäyttelystä, posteriesityksistä ja esitelmistä. Osanottajia oli 64 maasta ja vain 8% kongressiedustajista oli teollisuudesta. Suomen delegaatio oli poikkeuksellisen mittava, peräti 12 henkilöä.

Granadan kaupunki, kartta kuvassa 1., on erityisen kiinnostava historiallinen kaupunki².



Kuva 1. Granadan historiallisen keskustan kartta

Kaupungin ja sen kuuluisan 'punaisen linnan', Alhambran, merkitys on luonnollisesti nykyään enemmän esteettinen kuin sotilaallinen. Tammikuun 2. päivänä 1492 (*sic!*) linnoitus antautui viimeisenä maurien sillanpäänä Euroopassa. Tämä antoi viimeisen silauksen Espanjan (Katalonian ja Kastilian) yhdistymiselle. Ferdinand ja Isabella hallitsijoiheen yhdistynyt Espanja nousi johtavaksi maailmanvallaksi Uuden Maailman kullan avulla. Luulempa, että Kolumbuksen matkakassassa on ollut jotain pientä myös Alhambran aarteista!

Alhambran monumentaalinen linnoitusalue, kuvassa 2., koostuu useista merkittävistä rakennuksista: kirkkoista, kappeleista, palatseista ja etenkin puutarhoista. Nasriittidynastian kalifit rakensivat toinen toistaan komeampia puutarhoja kukkullalle. Tämä oli mahdol-

lista, kun läheinen vuorilta virtaava Rio Darron uoma käännettiin 1300-luvulla kastelemaan puutarhoja.

Varsinainen Alhambran palatsi koostuu lähinnä useista sisäpihoista erilaisene suihkulähteineen ja seinäornamenteineen. Ornamenttien värit ovat luonnollisesti haalistuneet vuosisatojen kuluessa, mutta muutamassa varjoisessa kohdassa voi saada aavistuksen joskus vallineesta väriloistosta. Islamilaiseen uskontoon olennaisena osana kuuluva ajatus paratiisista³ on selvästi ollut vaikuttimena puutarhojen rakentamiselle. Generalife'n puutarhassa voikin vaellella tuntikausia kohdaten aina erilaisia suihkulähteitä ja patioita; paratiisi maan päällä.



Kuva 2. Alhambran palatsi nähtynä Generalife'n puutarhasta.

Kysymykseksi nouseekin, miksi moskeijoita ja uskonnollisia monumentteja ei tuhottu jo 1500-luvulla. Tällöinhän uskonnollinen suvaitsemattomuus oli huipussaan ja kristinuskon nimissä inkvisitio murhasi tuhansia ihmisiä vaikuttaen voimakkaasti tieteeseen ja taiteeseen. Onneksemme kuningaspari Ferdinand ja Isabella olivat myönteisiä näiden muistomerkkien säilyttämiselle.

Varsinaisessa Granadan kaupungissa on keskiaikainen kaupunkikuva säilytetty uskomattoman hyvin. Keskustan kadut ovat erittäin kapeita ja Albayzin'in vanhankaupungin kujilla ulottuu helposti käsillään talosta taloon. Lukuisat Plaza't ja niillä välttämättä sijaitsevat kirkot värittävät ympäristöä.

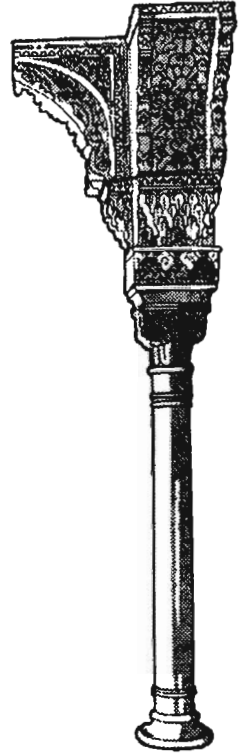
Renesanssiaikaiseen katedraaliin, rakennettu vv. 1523 - 1704⁴, on haudattu kaikki Espanjan kuninkaat. Ympäristössä on myös lukuisia toimivia luostareita.

Kulttuurimatkailijalle Granadasta löytyy useita kiinnekohtia: mm. sellaiset kuuluisuudet kuin Manuel de la Falla ja Gracia Lorca ovat asuneet ja vaikuttaneet Granadassa ja heidän nimeään kantavia museota löytyy muutamia.

Granadan maakunta on laaja, käsittäen Andalucian maakunnan itäosan. Se ulottuu Välimeren Costa del Sol'ilta aina lumihuippuisiin Sierra Nevada'n vuoriin. Vuoden 1993 laskettelon maailmanmestaruuskilpailut järjestetään Granadassa!

Rantalomailijan kannattaa käyttää 45 minuuttia ja 970 pesetaa linja-automatkan vuoriston läpi vieraillakseen ainakin yhden päivän Granadassa, Espanjan helmessä.

EUREM '92 kongressin mittava kirjallinen anti⁵ on saatavilla allekirjoittaneelta.



VIITTEET

1. Watt, I.: EUREM 92, Eur.Micro.Anal., 20, 3, 1992.
2. Guia de Granada, Molina, J.Q., Informacion Turistica, Granada, 1992.
3. Koraani, Muhammed *et al.*, 600-luvulla.
4. A Short Guide: Granada, ed. Sanchez, M., Grefol, Madrid, 1990.
5. Electron Microscopy 92, Proceedings of the Xth European Congress on Electron Microscopy, ed. Rios, A. *et al.*, Universidad de Granada, 1992.



Optisesta isomeriasta

Optisen isomerian käsite on tunnettu jo yli sadan vuoden ajan. Optinen isomeria on materiaalin rakenteen *fysikaalinen symmetriaominaisuus*, joka aiheuttaa tunnettuun kemialliseen yhdisteeseen kohdistetun polaroidun valon tason kiertymisen joko oikealle tai vasemmalle. Lääketeollisuudelle optisen isomerian hallinta on ensiarvoisen tärkeää, koska se vaikuttaa materiaalin ominaisuuksiin lääkkeenä. Kun toinen optinen isomeeri antaa toivotun lääkinnällisen vaikutuksen, voi toinen olla jopa terveydelle vaarallinen. Optista isomeriaa arvellaan esiintyvän 30-50% käytössä olevista lääkemolekyyleistä. Tämän artikkelin tarkoituksena on palauttaa mieleen optiseen isomeriaan liittyviä käsitteitä sekä analyysimenetelmiä, jos ne nyt edes ovat unohtuneet. Lisäksi tarkastelen lyhyesti termoanalyysin käyttöä optisten isomeerien tunnistamisessa.

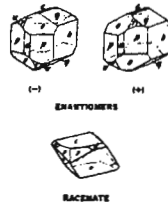
Peruskäsitteitä ja määritelmiä

Luonnossa jokaiseen rakenteeseen liittyy symmetriaa. Molekyylin pakautuminen kiinteissä aineissa, polymorfismi sekä materiaalien termodynaamikka ovat kiinteästi yhteydessä materiaalin rakenteen symmetriaan. Symmetriaa voidaan tutkia kiertämällä kappaletta esimerkiksi 360° samaan suuntaan. Tällöin on valittu kierron suuntaan kohtisuora akseli symmetriakseliksi. Jos nyt edellä olevan esimerkin mukaisesti verrataan kuution ja pallon kiertoa, voidaan havaita, että kuutio, jonka yksi sivu on kohtisuorassa katsojaa vastaan, näyttää 360° kierron aikana katsojasta samanlaiselta neljä kertaa. Tässä kuutiolla sanotaan olevan nelilukuinen symmetria. Vastaavasti pallon tapauksessa on helppo havaita, että se näyttää samalta

kiertokulmasta riippumatta ja sen symmetrian voisi todeta olevan jatkuva. Matematiikkaa harrastavalle lukijalle kaikki edellä oleva on selvää. Hän voi lisäksi todeta symmetrian liittyvän ryhmäteoriaan, ja että kaikki symmetriaryhmät tunnetaan.

Optisessa isomerian aiheuttavassa kiraalisuudessa on kysymys ei-kiertämiseen, vaan kappaleen peilikuvaaan liittyvästä symmetriasta. Kiraalisuus määritelläänkin geometriseksi ominaisuudeksi, jossa kappale on ei-identtinen peilikuvansa kanssa. Pallo ja kuutio ovat siis *ei-kiraalisia*, mutta ilmeisesti kaikki muut rakenteet *kiraalisia*. Ihmisen, jos hänellä olisi kaksi samanlaista oikeaa ja vasenta kättä, olisivat oikeat ja vasemmat kädet keskenään homokiraalisia, sensijaan oikea ja vasen käsi keskenään olisivat heterokiraalisia.

Edellä mainittu symmetriaominaisuus on ekvivalenttisesti voimassa myös molekyylitasolla. Kiraaliset molekyylit voivat esiintyä kahdessa enantiomeerisessä muodossa, jotka ovat toistensa peilikuvia. Kiraalisuus ilmenee esimerkiksi polaroidun valon tason kiertymisenä positiiviseen suuntaan (*dextrumuoto*) tai negatiiviseen suuntaan (*levomuoto*).



Kuva 1. Enantiomeerit ja rasemaatti W.J.Popen ja E.M. Richin piirtämänä. J. Chem. Soc. 1899.

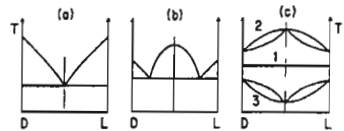
Positiivisen ja negatiivisen kiertosuunnan valinta saa olla mielivaltaisenkin, koska ne riippuvat esimerkiksi tutkimukseen käytetyn valon aallonpituudesta ja lämpötilasta. Toistensa suhteen valinta on aina absoluuttinen ts. jos tutkittava muoto on jollakin aallonpituudella positiivinen, määritellään toinen muoto negatiiviseksi. Tilanne voi luonnollisesti olla päinvastainen jollakin toisella tutkimukseen käytettävällä aallonpituudella.

Kun optinen isomeria ilmenee tutkitavassa aineessa, voi kyseessä olla puhdas enantiomeeri tai seos, joka sisältää toista kahdesta enantiomeeristä. Kahden enantiomeerin seos on karakterisoi-tavissa niiden optisena puhtautena mit-taamalla optinen kierto ja vertaamalla sitä puhtaan enantiomeerin kiertoon. Kokeellista optisen kierron tulosta voi-daan käytännössä pitää enantiomeerin puhtauden arvona. Tämä merkitsee sitä, ettei molekyylin absoluuttista raken-etta tarvitse määrittää, kun halutaan varmistua enantiomeerin puhtaudesta. Kahden enantiomeerin ekvimolaarista seosta, jonka fysikaalinen tila on määrittelemätön, kutsutaan rasemaati-ksi. Kahden enantiomeerin erottumista, jossa muodostuu rasemaatti kutsu-taan resoluutioksi tai optiseksi resoluu-tioksi.

Kiteiset rasemaatit kuuluvat kolmeen eri ryhmään: konglomeraatteihin eli kahden puhtaan enantiomeerin kiteiden mekaanisiin seoksiin, kiteisten rase-maattien yleisimpään ryhmään raseemiseen yhdisteeseen, jossa yhtä suuret määrät enantiomeerejä on jär-jestyneet kidehilan muodostaen ho-mogeenisen kiinteän faasin tai kahden enantiomeerin muodostamaan kes-kinäiseen kiinteään liuokseen, jossa eri enantiomeerit ovat järjestäytyvät-öminä kiteessä.

Tutkimusmenetelmistä

Enantiomeeristä puhtautta voidaan tutkia esimerkiksi NMR:n avulla, kromatografisesti, entsyymireaktiolla jne. Itse olen testannut vain kalorimetrinen menetelmän sopivuutta optisen isomerian havaisemiseen. Tästä syystä käsitteinkin vain joitakin DSC-mittaauksissa kokeellisesti havaittuja ongelmia. DSC:n voitaneen olettaa soveltuvan optisen puhtauden määrit-tämiseen likimain yhtä hyvin kuin edellä mainitut muutkin menetelmät. Koejär-jestely ja kokeen suoritus ei poikkea millään tavoin muista DSC-mittauk-sista. Tutkittavasta näytteestä ajetaan DSC-ajoja joiden perusteella mitat-tavasta aineesta konstruoidaan faasidiagrammi.



Kuva 2. Esimerkki kolmesta erityyppisestä enantiomeerisen puhtauden määrittämiseen liittyvästä binäärisestä faasidiagrammista: a) konglomeraatti, b) raseeminen yhdiste ja c) kiinteä liuos. Käyrä n:o 1 esittää ideaalista liuosta, 2 maksimaalista ja 3 minimaalista.

Binäärisen seoksen faasidiagrammi voi-daan konstruoida optimaalisessa ta-pauksessa, ts. kun on käytettävissä eri enantiomeerisen puhtauden omaavia näytteitä riittävästi, DSC:n avulla suori-ttamalla ajoja mahdollisimman monella erilaisella näytteellä ja piirtämällä näiden ajojen tuloksista tarvittavat solids- ja likviduskäyrät. Aina ei kuitenkaan ole käytettävissä kovinkaan monia erilaisen enantiomeerisen koostumuksen omaavia näytteitä, näissä ta-pauksissa onkin turvaututtava ikään-kuin lyhennettyyn analyysiin faasidia-grammien laskemiseksi. Tässä yhtey-dessä havaitaan myös tutkittavan aineen

polymorfia, ts. onko aine monotrooppinen (*virtuaalinen* tasapainolämpötila kummankin muodon sulamisen yläpuolella) vai enantiotrooppinen.

Tutkittavan aineen enantiomeerisestä koostumuksesta riippuen voidaan valita kaksi eri menetelmää. Rasemaatin tapauksessa tutkitaan ensin tunnettu rasemaatti, jonka jälkeen tulosta verrataan tuntemattoman enantiomeerisen puhtauden omaavan näytteen DSC-ajoon. Menetelmä sopii tapauksiin, joissa eutektinen sulamispiikki ei ole liian lähellä fuusion päättymistä. Liian lähellä käsite on epämääräinen, mutta suorittamalla kokeellisia mittauksia, opitaan kyllä erottamaan tapaukset, joihin menetelmä sopii. Toinen tapa suorittaa analyysi, on mitata enantiomeeristä puhtautta tavallista puhtausanalyysiä vastaavalla tavalla. Tämä tapa sopii suuren enantiomeerisen puhtauden omaaville kiteisille näytteille tai lähes puhtaille raseemisille yhdistelle ts. näytteille, joilla on pieni enantiomeerinen puhtaus.

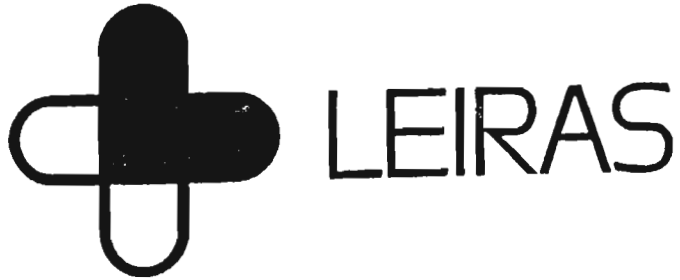
Koejärjestelyn yksityiskohtainen selvittäminen ei ole mahdollista näin lyhyessä katsauksessa ottaen huomioon optiseen puhtauteen liittyvien erilaisten yhdiste- ja rakennemahdollisuuksien määrän, mutta sitä vastoin lienee hyödyllistä tarkastella joitakin kokeellisissa työssä saatuja kokemuksia.

Ensimmäisenä ja tärkeimpänä seikkana on kyettävä varmistumaan käytettävän referenssiaineen *laadukkaudesta*. Tällä tarkoitan sitä, ettei näytepurkin päällä oleva teksti *se ja se referenssi* implikoi näytteen absoluuttista laatua. Näyte voi olla vanhentunut tai se ei välttämättä ole alunperinkään täyttänyt kaikkia sille luvattuja ominaisuuksia. Tähän ilmiöön on nykyään melko helppoa törmätä kehittyneiden analyysilaitteiden avulla. Referenssinäytteen tilan määrittäminen on suoritettava huolella.

Termogravimetrinen mittaus kannattaa suorittaa jokaisesta näytteestä ennen varsinaista optisen puhtauden määrittämiseen tähtäävää DSC-ajoa. Näin varmistutaan lämpötilasta, jossa tutkittava materiaali hajoaa. Tämä on erityisen merkityksellistä silloin, kun näytteen sulaminen ja näytteen hajoamisen alkaminen ovat hyvin lähellä toisiaan. DSC:n uunien puhtaudesta on myös pidettävä erikoisesti huolta, ettei edellisen ajon jälkiä näkyisi analysissä. Myös hyvin pienet, lähes silmin havaitsemattomat määrät näytettä näkyvät DSC-ajossa. Mikäli toimitaan hyvin lähellä näytteen hajoamisen alkua, riski väärän informaation saamiseen kasvaa melkoisesti.

Edellä kuvattujen menetelmien lisäksi lienee mahdollista löytää muitakin analyysitapoja, sillä DSC tarjoaa useita erilaisia lähestymistapoja materiaalin termodynaamisten suureiden kartottamiseen. Lopuksi: Vaikka ulkoisesti häiritsemätön materiaali pyrkii aina kohti Gibbsin vapaan energian minimiä, saatetaan DSC-mittauksissa saada samastakin materiaalista hyvinkin erilaisia tuloksia koejärjestelyistä riippuen. Maltillinen tulosten arviointi auttaa kuitenkin yleensä erottamaan fysikaalisesti mielekkään tuloksen epäonnistuneen koejärjestelyn tuottamasta tuloksesta.

Pertti Vihervaara
Turun yliopisto, fysiikan laitos
Teollisuusfysiikan laboratorio



TERVEYTESI HYVÄKSI

???? PÄHKINÄ ????

**Arvaa, kumpi on kevyempää,
kuiva vai kostea ilma.**

Arvoituksen perusteltu ratkaisu esitetään tämän lehden seuraavassa numerossa.

Jouluterveisin Ensio Laine

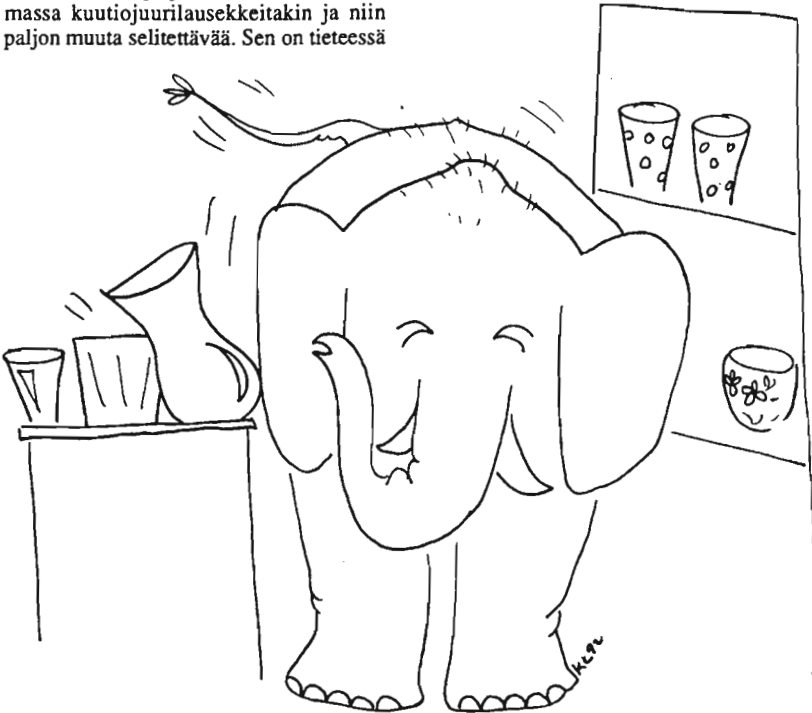
FARMASIA JA FYSIIKKA

Farmasisti on fysiikan parissa hieman ymmällään. Välillä hän muistuttaa norsua posliinikaupassa, mutta useimmiten Liisaa Ihmemaassa. Hän etsii kaunista puutarhaa, mutta sinne on niin vaikea päästä. Hän käyttää erilaisia keinoja kuten "syö minut" ja "juo minut" -pulloja tuntien milloin kasvavansa milloin kutistuvansa. Hän saattaa tavata Hassun Hatuntekijän tai jäniksen, jolla on tavaton kiire. Joka tapauksessa ajan kanssa on vaikea tulla toimeen. Voi käydä ajan hermolle tai tappaa sitä. Ei kuitenkaan hätää. Siitä voi aina ottaa neliöjuuren ja, kas kummaa, mutkat suurenevat sitä mukaa kuin diffuusio määrää tapahtumien kulun. Toinen asia on, miten tämä on selitettävissä. Vaikka ei kai sillä niin kovin paljon ole väliä, onhan olemassa kuutiojuurilausekkeitakin ja niin paljon muuta selitettävää. Sen on tieteessä

vain tapahtuttava parhain päin kuten Martti Luther on sanonut. En silti välttämättä ymmärrä kaiken suoristamista. Sen synonyymi on oikaiseminen. Helpoimmin suoran saa aikaan tekemällä vain kaksi koetta. Tuloksena on kaksi havaintopistettä ja niiden kautta voidaan aina piirtää suora ja vain yksi suora.

Paavo Kahela
Pyhän Henrikin apteekki

P.S. Saunan lämmitessä ristikko ilmestyy vain kesäisin, joten tunnen itseni lähes tarpeettomaksi.



Fysikaalisen Farmasian yhdistyksen järjestämä**FYSIKAALISEN FARMASIAN IV SYMPOSIUM 22.1.1993**

PAIKKA: Biocityn auditorio, Tykistökatu 2-4 (Turun Teknologiakeskus),
Turku

OHJELMA

- 9.45 Ilmoittautuminen ja tulokahvi
10.00 Symposiumin avaus: Veli Pekka Tanninen
10.05 Biocityn esittely: Kyösti Jääskeläinen

I istunto: puheenjohtaja Liisa Turakka

- 10.15 Fototermisen spektroskopian sovellusmahdollisuuksia lääketeknologiassa:
M.Olavi Sundström
10.45 Puristussimulaattorin/testipuristimen hyödyntäminen tablettien tuotekehityksessä:
Petteri Paronen
11.20 Transdermaalisen systeemilääkinnän kehitysprojekti: Arto Urtti
11.55 Tunnelointi- ja atomivoimamikroskooppi: Arvi Hakanen
12.30 Lounastauko ja posterit

II istunto: puheenjohtaja Eeva Kristoffersson

- 13.45 Rakeistus- ja pelletointiprojektin sinikäyrä: Valtava innostus — jumalaton
hämminki
— sekaannus — järkiintyminen — megahyöty: Eeva Kristoffersson
14.20 Inhalaatioaerosolien ja -jauheiden fysikokemiaa: Tapio Lankinen
14.55 Bradfordin kuulumisia: Jouko Yliruusi
15.30 Päätöskahvi

Ilmoittautuminen: viimeistään 8.1.1993 mennessä kirjallisesti tai puhelimitse:
Tuuli Suvanto p. 921-662416 tai
Hannu Jalonen p. 921-662493 (tiedustelut)

Orion-yhtymä Oy Farnos
PL 425, 20101 Turku

Osallistumismaksu: 250 mk, jäsenet 200 mk, opiskelijat 100 mk
Maksu pyydetään suorittamaan 22.1.1993 mennessä tilille:
Fysikaalisen Farmasian yhdistys, KOP Espoo-Tapiola
111230-241189 (tiedonanto-osaan maksaneiden nimet)

Helsingin Yliopiston Farmasian laitos, Suomen Farmaseuttinen seura ja Farmasian jatkokoulutuskeskus järjestävät perinteisen seminaarin ja posterinäyttelyn

XXII Helsinki University Course in Drug Research 17. - 18.6. 1993.

Seminaari koostuu kolmesta symposiumista: Kromatografian trendit, Optimointi farmaseuttisessa teknologiassa ja biofarmasiassa sekä GI-kanavaan vaikuttavien lääkkeiden farmakologia. Optimointisymposiumin puheenjohtajana toimii J. Yliruusi. Alustavan tiedotuksen mukaan optimointisymposiumin luennot ovat seuraavat:

H.H. Blume (Frankfurt)	Problems in bioavailability/bioequivalence studies of highly variable drugs
L. Hellén (Helsinki)	Use of factorial design in studying Nica pelletisation process
I. Husson (Espoo)	Formulation of film-coatings for sustained release pellets
J. Kiesvaara (Turku)	Surface free energy studies in pharmaceutical research
H. Leuenberger (Basle)	Percolation theory in tablet research
J.P. Mannermaa (Oulu)	Optimization of moist heat sterilization process
M. Marvola (Helsinki)	Biopharmaceutical characterization of a new double-unit controlled-release tablet
P. Merkkü (Helsinki)	Use of multilinear regression analysis in optimization of fluidized-bed granulation
F. Podczec (London)	Development of a knowledge base for an expert system for tablet formulation
T. Salmonson (Uppsala)	Food effect studies of new drugs and new dosage forms
J. Yliruusi (Helsinki)	Use of convolution theory in studying in vitro - in vivo § correlation of oral products

Lisätietoja ilmoittautumisesta ja kurssista yleensä voi pyytää Leila Haukkalalta, p. 90-647 212. Tieteellisiä asioita koskeviin kysymyksiin vastaa Heikki Vuorela, p. 90-191 3225. Posteriatraktien ja ilmoittautumisten takaraja on 25.3.1993.

International Symposium co-sponsored by Controlled Release Society

METHODS TO OVERCOME BIOLOGICAL BARRIERS IN DRUG DELIVERY

August 26 - 28, 1993
Kuopio, Finland

International Scientific Committee:

Daan Crommelin	Univ. of Utrecht, The Netherlands	Kirsi Mänelius	Univ. of Kuopio, Finland (Secretariat)
Robert Gurny	Univ. of Geneva, Switzerland	Raija Mäntylä	Orion Corp. Espoo, Finland
Jukka Gyntner	Univ. of Kuopio, Finland	Jukka Mönkkönen	Univ. of Kuopio, Finland
Hannu Hanhijärvi	Leiras Pharmaceuticals, Turku, Finland	Christer Nyström	Univ. of Uppsala, Sweden
Hans Junginger	Univ. of Leiden, The Netherlands	Petteri Paronen	Univ. of Kuopio, Finland
Jörg Kreuter	J. Goethe Univ., Frankfurt, Germany	Pekka Peura	Univ. of Kuopio, Finland
Kauko Kurkela	Orion Corp. Farmos, Turku, Finland	Joseph Robinson	Univ. of Wisconsin, Madison, U.S.A.
Robert Lauger	MIT, Cambridge, MA, U.S.A.	Arvo Urti	Univ. of Kuopio, Finland (Chairman)
Vincent H.L. Lee	USC, Los Angeles, CA, U.S.A.	Mika Vidgren	Univ. of Kuopio, Finland
Ewen MacDonald	Univ. of Kuopio, Finland	Peter York	Univ. of Bradford, U.K.

PRELIMINARY PROGRAMME

Absorption Barriers

**Gastrointestinal Route of Drug
Delivery: Problems and Possibilities**

Key problems in Peroral Drug Delivery
Dr. Ronald T. Borchardt (Lawrence, KS, U.S.A.)

**Intestinal Cell Culture Models for the Study
of Mechanisms of Absorption Enhancement**
Dr. Per Artursson (Uppsala, Sweden)

**Peptide Carriers in the GI-tract: Prodrug
Approach for Drug Absorption**
Dr. Josef J. Tucker (Utrecht, The Netherlands)

**Dogs as Animal Models in Development of Oral
Modified-Release Dosage Forms: Theory and
Practical Experiences**
Dr. Martti Marvola (Helsinki, Finland)

**Scintigraphic Techniques for Studying Dosage
Form Transit in Gastrointestinal Tract**
Dr. Mika Vidgren (Kuopio, Finland)

**Colon as an Absorption Site: Possibilities
for Colon Specific Systems**
Dr. Vincent H.L. Lee (Los Angeles, CA, U.S.A.)

**Pharmacokinetic Assessment and Analysis of
Colonic Delivery**
Dr. Thomas Tozer (San Francisco, CA, U.S.A.)

continues

International Symposium sponsored by CRS

METHODS TO OVERCOME BIOLOGICAL
BARRIERS IN DRUG DELIVERY

August 26 - 28, 1993
Kuopio, Finland



Symposium Secretariat:
Phone: +358 71 163939
Telefax: +358 71 163903

Please send further information to:

Name:

Address:

Phone: Telefax:

Recent Advances in Peroral Drug Delivery
Dr. Joseph Robinson (Madison, WI, U.S.A.)

Other Absorption and Distribution Barriers

Animal Models of Drug Delivery and Absorption
Dr. J. Sandow (Frankfurt, Germany)

Pulmonary Route for Systemic Drug Delivery, Impact of New Delivery Technologies
Dr. Petteri Paronen (Kuopio, Finland)

Nasal Route of Drug Delivery: Problems and Future Potential
Dr. Lisbeth Illum (Nottingham, U.K.)

Recent Developments in Transdermal Drug Delivery
Dr. Harry Bodde (Leiden, The Netherlands)

Strategies to Deliver Peptides Across the Blood Brain Barrier
Dr. Ronald Borchardt (Lawrence, KS, U.S.A.)

Ocular Drug Delivery

Future Challenges in Ocular Pharmacology
Dr. Hannu Uusitalo (Tampere, Finland)

Barriers in Ocular Drug Delivery
Dr. Arto Urtti (Kuopio, Finland)

Strategies to Improve Ocular Drug Delivery by Formulation Design
Dr. Joseph Robinson (Madison, WI, U.S.A.)

Ocular Peptide Delivery
Dr. Vincent H.L. Lee (Los Angeles, CA, U.S.A.)

Prodrug Approach in Enhancing Ocular Drug Delivery
Dr. Pekka Peura (Kuopio, Finland)

Liposomes in Ocular Drug Delivery
Dr. Timothy Heath (Madison, WI, U.S.A.)

Nanoparticles in Ocular Drug Delivery
Dr. Michael V.W. Bergamini (El Masnou, Barna., Spain)

Techniques for Improvement of Drug Absorption

Penetration Enhancers and Protease Inhibitors
Dr. Hans Junginger (Leiden, The Netherlands)

Electrochemical Techniques: A Mechanistic View
Dr. Kyösti Kontturi (Helsinki, Finland)

Possibilities and Limitations of Prodrug Technology in Overcoming Biological Barriers
Dr. Leif-Å. Svensson (Lund, Sweden)

Cyclodextrins in Improving Drug Delivery
Dr. Peter York (Bradford, U.K.)

Cellular Drug Delivery

Drug Targeting: Pharmacokinetic and Cellular Barriers
Dr. Gerrit L. Scherphof (Groningen, The Netherlands)

Oligonucleotide derivatives in organism: comparative efficiency of different administration routes, fate in organism, interaction with serum proteins and cells
Dr. Valentin V. Vlassov (Novosibirsk, Russia)

Liposomes and Immunoliposomes
Dr. Timothy Heath (Madison, WI, U.S.A.)

pH-Dependent Liposomes and Cationic Lipids for Intracellular Delivery of DNA, RNA, and Oligonucleotides
Dr. Frank Szoka (San Francisco, CA, U.S.A.)

CALL FOR PAPERS FOR POSTER SESSION:

Participants are invited to submit a poster paper of original research summarizing recent developments in the general field of drug delivery. Deadline for abstracts will be May 1, 1993. Further details will be provided in the 2nd announcement, which can be obtained by completing the card below.

**AFFIX
STAMP**

UNIVERSITY OF KUOPIO
Center for Training and Development
Ms. Karin Koivisto
P.O.Box 1627
SF-70211 Kuopio
FINLAND