

Näkökulmia lääketutkimuksesta Itä-Suomen yliopistossa – **raaka-aineista uusiksi innovaatioiksi**

→ **Jussi Kärkkäinen***

nuorempi tutkija
Itä-Suomen yliopisto
jussi.karkkainen@uef.fi

→ **Jonna Tyni**

nuorempi tutkija
Itä-Suomen yliopisto
jonna.tyni@uef.fi

→ **Marko Lamminsalo**

nuorempi tutkija
Itä-Suomen yliopisto
marko.lamminsalo@uef.fi

→ **Anssi-Pekka Karttunen**

nuorempi tutkija
Itä-Suomen yliopisto
anssi-pekka.karttunen@uef.fi

→ **Rami Ojarinta**

nuorempi tutkija
Itä-Suomen yliopisto
rami.ojarinta@uef.fi

*Kirjeenvaihto

TIIVISTELMÄ

Raaka-aineet ja niiden hallinta ovat tärkeitä koko lääkkeen elinkaaren aikana. Viimeisten vuosikymmenten aikana viranomaiset, lääketeollisuus ja terveydenhuollon ammattilaiset ovat enenevässä määrin alkaneet kiinnittää huomiota lääkkeiden ympäristövaikutuksiin. Raaka-ainenäkökulmaa sovelletaan myös lääketutkimuksessa Itä-Suomen yliopistossa. Farmaseuttisessa kemiassa uusia lääkeaineita voidaan suunnitella rationaalisen lääkeainesuunnittelun keinoin tai esimerkiksi luonnosta löytyvien raaka-aineiden lääkinnällisten ominaisuuksien perusteella. Lääkeainemolekyylit valmistetaan lääkeainesynteesien avulla laboratoriossa, ja tässä voidaan hyödyntää luontoa ja raaka-aineita säästäviä vihreän kemian menetelmiä. Farmaseuttisessa teknologiassa taas raaka-aineita muokataan vesiliukoisempaan muotoon, mikä parantaa oraalista biologista hyötyosuutta. Lisäksi raaka-aineiden hävikkiä voidaan pienentää siirtymällä erätoimisesta jatkuvatoimiseen valmistusprosessiin. Biofarmasiassa raaka-aineiden soveltuvuutta ihmiselle voidaan arvioida eläinkokeiden sekä tietokonemallinnuksen perusteella. Näiden esimerkkien avulla nähdään, että kestävä kehityksen periaatteiden soveltaminen lääketutkimuksessa on mahdollista ja kannattavaa. Kestävä kehityksen periaatteiden toteutuminen koko lääkkeen elinkaaren ajan vaatii kuitenkin huomattavaa sidosryhmien yhteistyötä.

Avainsanat: raaka-aine, lääkekehitys, vihreä farmasia, kestävä kehitys

TAUSTAA

Lääkkeiden ja niissä käytettävien raaka-aineiden elinkaareen on viime aikoina alettu kiinnittää yhä enemmän huomiota niin viranomaisten kuin lääketeollisuuden puolella. Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency, EMA) on vaatinut uusien lääkkeiden myyntilupahakemuksessa ympäristöriskien arviointia vuodesta 2006 eteenpäin (EMA 2006), lisäksi Euroopan lääketeollisuuden kattojärjestöt EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), AESGP (Association of the European Self-Medication Industry) ja Medicines for Europe ovat tehneet yhteistyöaloitteen lääkkeiden ympäristövaikutusten selvittämisestä ja kontrolloimisesta (EFPIA 2015). Myös farmasian alan kattojärjestö FIP (International Pharmaceutical Federation) on antanut ohjeistuksensa kestävän kehityksen mukaisen vihreän farmasian toteuttamiselle (FIP 2015). Lääkealan toimijoiden lisäksi myös Euroopan Unioni (EU) on kiinnostunut raaka-aineista, niiden käyttämisestä kestävän kehityksen mukaisesti sekä niiden kautta syntyvistä innovaatioista ja työpaikoista (EIT 2016). Näin ollen raaka-ainenäkökulma on tärkeä myös lääketutkimuksen parissa työskenteleville.

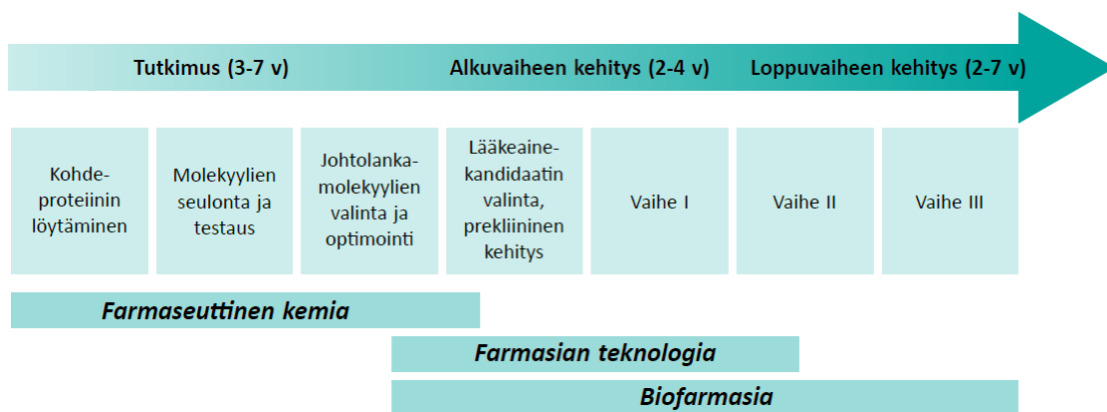
Itä-Suomen yliopiston Farmasian laitoksella farmasian tutkimus on perinteisesti jaettu kuuteen oppiaineeseen: biofarmasiaan, farmaseuttiseen kemiaan, farmasian teknologiaan, farmakologiaan, toksikologiaan ja sosiaalifarmasiaan. Ne kattavat koko lääkekehityksen kaaren lääkeaineen kohteen identifiointista lääkkeen valmistusprosessiin ja lääkkeen käytön seurantaan ja hoidon vaikuttavuuteen saakka.

Seuraavassa tuodaan esille lääketutkimusta farmaseuttisen kemian, farmasian teknologian ja biofarmasian näkökulmista (Kuva 1), sekä tarkastellaan, kuinka raaka-aineiden näkökulma niissä huomioidaan.

Farmaseuttinen kemia

Etsittäessä parannuskeinoa sairauksiin täytyy ensin tietää hyvä kohde lääkeaineelle. Kohteena toimii usein sellainen proteiini, jonka määrä tai toiminta on muuttunut sairaudessa verrattuna normaalitilaan (Henrich ym. 2010). Potentiaalisen lääkeaineen kohteen löytämisen jälkeen sen rakenne täytyy selvittää esimerkiksi NMR:n (nuclear magnetic resonance) tai röntgenkristallografian avulla. Valmiita jo selvitettyjä proteiinien 3D-rakenteita löytyy erilaisista tietokannoista; yhtenä esimerkkinä näistä on RSCB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>). Proteiinin rakenteesta voidaan etsiä tietokoneavusteisen molekyyli-mallituksen avulla mahdollisia lääkeaineen sitoutumiskohtia (Henrich ym. 2010). Näiden mahdollisten sitoutumiskohtien sekä jo tunnettujen proteiiniin sitoutuvien molekyylien, kuten luonnollisten substanssien, rakenteiden perusteella voidaan suunnitella sekä etsiä molekyyliä, jotka voisivat sitoutua kohteeseen (Langer ym. 2009, Henrich ym. 2010). Etsintää voidaan tehdä useista eri tietokannoista, joihin on kerätty niin rationaalisesti suunniteltuja kuin luonnontuotteistakin löytyviä molekyyliä (Langer ym. 2009).

Luonnontuotteita on hyödynnetty uusien lääkeaineiden kehityksessä menneinä vuosikymmeninä (Newman ja Cragg 2016). Esimerkiksi kasveissa esiintyviä molekyyliä voidaan käyttää lääkeaineina



Kuva 1. Lääkkeiden kehityskaaren osa ennen myyntilupahakemusta (soveltaen Salonen 2014). Kuvaan on sijoitettu tarkasteltavat oppiaineet.

sellaisenaan, lääkeaineena tai niitä voidaan jatkokehittää esimerkiksi teholtaan tai turvallisuudeltaan paremmiksi lääkeaineiksi. Kenties vanhin esimerkki on malarian hoitoon käytetty kiniini, jonka havaittiin jo vuonna 1820 olevan *Cinchona*-suvun kasvien (kiinapuut) kuoren antimalaria-vaikutuksen taustalla (Buss ja Waigh 1995). Toinen malariaan käytetty lääke, artemisiini puolestaan on löydetty *Artemisia annua* -kasvista (kesämaruna) (Wongsrichanalai ym. 2002). Muita tunnettuja lääkeaineita, jotka on eristetty kasveista tai johdettu niiden sisältämistä molekyyleistä, ovat muun muassa efedriinistä johdetut, erityisesti astmassa käytettävät salbutamoli ja salmeteroli (efedriini *Ephedra sinica* -kasvista), vahva kipulääke morfiini (*Papaver somniferum* -kasvista eli opiumunikosta), tulehduskipulääke aspiriini (johdettu *Salix alba* -kasvin salisiinista) sekä syöpälääke paklitakseli (*Taxus* -suvun kasvit) (Veeresham 2012, Cragg ja Newman 2014).

Rationaalisesti suunniteltuja ja luonnosta löydettyjä lääkeainemolekyylejä tuotetaan lääkeainesynteesien avulla sekä tutkimuskäyttöön että teollisessa mittakaavassa. Myös lääkeainesynteesien tekemiseen on kehitetty menetelmiä, jotka ottavat huomioon vihreän kemian lähestymistavan. Tästä hyvänä esimerkkinä on Itä-Suomen yliopiston Farmasian laitoksella kehitetty kemiallisen synteessin H-cat-menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa esimerkiksi tietyn tyyppisiä lääkeaineita sekä erilaisia lääkeaineiden synteeseissä tarvittavia rakenteita tavanomaisista miedommissa olosuhteissa (mm. alhaisempi lämpötila, lyhyempi reagointiaika) sekä vähemmän reaktiovaiheita (Turhanen ja Vepsäläinen 2015, Turhanen ja Vepsäläinen 2016). Tämä säästää raaka-aineita ja energiaa ja siten alentaa myös valmistuskustannuksia.

Farmasian teknologia

Farmasian teknologian tutkimuksen tavoitteena on kehittää lääkemuotoja, jotka mahdollistavat lääkeaineiden annostelun erilaisia antoreittejä pitkin mahdollisimman tehokkaasti, turvallisesti ja potilasystävällisesti. Lisäksi farmasian teknologian alaan kuuluvat lääke- ja apuaineiden fysikaalisten ominaisuuksien muokkaus muiden ominaisuuksien, kuten lääkeaineen liukenemisen, parantamiseksi sekä lääkevalmisteiden valmistusmenetelmien kehitys yhä tehokkaamman, luotettavamman ja taloudellisemmän lääkevalmistuksen takaamiseksi. Näiden tavoitteiden saavuttamisessa raaka-aineilla on ratkaiseva merkitys, sillä niiden oikeilla valinnoilla voidaan mer-

kittävästi vaikuttaa lääkevalmisteen ominaisuuksiin, kuten lääkeaineen liukenemiseen ja vapautumiseen valmisteesta. Lisäksi erilaiset farmaseuttiset apuaineet mahdollistavat lääkeaineiden formuloinnin eri antoreitteihin sopiviksi lääkemuodoiksi.

Yksi merkittävä haaste nykyaikaisessa lääkehityksessä on lääkeaineiden heikko vesiliukoisuus, joka heikentää lääkeaineiden biologista hyväksikäytettävyyttä erityisesti annosteltaessa lääkkeitä suun kautta (Williams ym. 2013). Lisäksi heikko vesiliukoisuus saattaa vaikeuttaa lääkeaineen formulointia liuosmuotoiseksi lääkkeeksi. Vesiliukoisuuden aiheuttamaan haasteeseen on pyritty vastaamaan esimerkiksi muokkaamalla lääkeaine kiteisestä amorfiseen muotoon, jossa molekyylit eivät ole järjestäytyneet säännölliseen kiderakenteeseen (Laitinen ym. 2013, Kanaujia et al. 2015). Puuttuvasta kiderakenteesta sekä kohonneesta sisäisestä energiasta ja molekyylien liikkeestä johtuen amorfinen muoto liukenee yleensä kiteistä muotoa paremmin (korkeampi liukenemisnopeus sekä näennäinen liukoisuus). Liukenemisetu saatetaan kuitenkin menettää, koska korkea sisäinen energia johtaa usein amorfisen muodon uudelleenkiteytymiseen joko säilytyksen, prosessoinnin tai liukenemisen aikana. Itä-Suomen yliopiston Farmasian laitoksella tutkimuksen kohteina ovat viime vuosina olleet pääasiassa lääkeaineen sekä toisen pienimolekyylisen aineen muodostamat amorfiset seokset (co-amorphous mixtures). Tavoitteena on esimerkiksi ollut selvittää seosten kykyä stabiloida amorfista tilaa sekä parantaa liukenemisominaisuuksia, löytää seoksille vaihtoehtoisia, suuremman mittakaavan valmistusmenetelmiä sekä selvittää keinoja apuaineiden järkevään valintaan (esim. Laitinen ym. 2014, Pajula ym. 2014, Korhonen ym. 2017, Ojarinta ym. 2017a, Ojarinta ym. 2017b).

Amorfisten seosten lisäksi Itä-Suomen yliopiston Farmasian laitoksella on vuosien varrella tutkittu esimerkiksi formulaatioita, joissa on käytetty biohajoavaa nanohuukoista piitä (Kovalainen ym. 2013 ja 2015). Huukoisen piin avulla peptidilääkkeistä on onnistuttu valmistamaan valmisteita, jotka vapauttavat lääkettä säädellysti ihonalaisesti annosteltuina. Hieman toisenlaisia formulaatioita edustaa puolestaan kylmäkuivauksella valmistetut suussa nopeasti liukenevat partikkelit (Laitinen ym. 2009). Näissä valmisteissa muutoin huonosti liukenevasta lääkeaineesta saatiin muodostettua hyvin liukeneva valmiste kylmäkuivaamalla se sopivan polymeerin kanssa. Toinen esimerkki polymeerilääkkeistä ovat ohutkalvovalmisteet, joilla lääkeainetta voidaan annostella

transdermaalisesti, subkutaanisesti tai suun limakalvoilta (Korhonen ym. 2016).

Perinteisempään lääkevalmisteen ominaisuuksien muokkaamiseen lukeutuvat lääkeainetta säädellysti vapauttavat tabletit, joita Itä-Suomen yliopistolla on valmistettu käyttäen tarkkelysasettaattia (Pajander ym. 2008) tai hydroksipropyylimetyyliseluloosaa (Ervasti ym. 2015 ja Lakio ym. 2016). Näissä kahdessa jälkimmäisessä julkaisussa tabletit valmistettiin jatkuvatoimisella tablettivalmistuslinjastolla, joka on tällä hetkellä yksi keskeisiä tutkimuskohteita farmasian teknologian saralla. Raaka-ainenäkökulmasta ajatellen jatkuvatoiminen lääkkeidenvalmistus on uudistus, jolla voidaan vähentää lääkekehityksessä kuluvien raaka-aineiden sekä hylättyjen lopputuotteiden määriä (Ervasti ym. 2015, Lee ym. 2015). Jatkuvatoimisella prosessilla valmistuksen skaalausta ei tarvitse kehityksen aikana tehdä, sillä tuotantoerän kokoa voidaan nostaa valmistamalla tuotetta pidemmän aikaa sen sijaan, että valmistus skaalattaisiin isommalle laitteistolle. Jatkuvatoimiseen valmistamiseen liittyvät olennaisina etuina myös laadun jatkuvatoiminen monitorointi ja mahdollisuus hylätä vain osa valmistuserää hetkellisen poikkeaman sattuessa, jolloin hylättyjen tuotteiden määrät pienenevät.

Biofarmasia

Biofarmasiassa kohtaavat lääkeaineen sekä ihmisen elimistön ja sen toiminnan tuntemus. Tutkimuksen kohteena on lääkeaineen ominaisuuksien, lääkemuodon ja antotavan merkitys lääkehoidon tehoon ja turvallisuuteen sekä anatomisten, fysiologisten ja solubiologisten tekijöiden vaikutus lääkehoidon onnistumiseen (Ranta ja Honkakoski 2017). Keskityttäessä lääkemuodon valmistustekniikkaan ja lopullisessa valmisteessa käytettyjen apuaineiden turvallisuuteen ja sopivuuteen puhutaan niin sanotusta formulatiivisesta biofarmasiasta. Lääkeaineen käyttäytymistä biologisessa ympäristössä solutasolla tarkasteltaessa puhutaan puolestaan solu- ja molekyyli-tason biofarmasiasta (Marvola ym. 2007). Molemmissa tapauksissa korostuu biofarmasian monia tieteenaloja yhdistelevä näkökulma.

Formulatiivinen biofarmasia nivoutuu yhteen farmasian teknologian kanssa. Esimerkiksi suun kautta annettaessa lääkeaineen vesiliukoisuus ja vapautuminen lääkevalmisteesta ovat kriittisiä tekijöitä, sillä vain vapautunut lääkeaine voi imeytyä systeemiseen verenkiertoon (Rowland ja Tozer 2011). Lääkemuodon lisäksi antoreitti ja antopaikan fysiologiset piirteet vaikuttavat lääkeaineen biologiseen hyötyosuus-

teen. Esimerkiksi kapseloimalla syöpälääke dokso-rubisiini liposomien sisään saadaan huomattavasti vähennettyä istukan läpi sikiöön kohdistuvia toksisia haittavaikutuksia (Soininen ym. 2015). Näin ollen vaikuttavan aineen lisäksi formulaatioon valituilla raaka-aineilla on erittäin tärkeä rooli.

Solu- ja molekyyli-tason biofarmasiassa korostuvat erilaiset elimistön esteet sekä aineen kulkeutuminen niiden läpi. Kiinnostuksen kohteena voi olla esimerkiksi tietyt tumassa sijaitsevat reseptorit (Küblbeck ym. 2016), lääkkeen käyttäytyminen silmässä verkkokalvoon kohdistuvassa lääkityksessä (Del Amo ym. 2017) tai kuinka hyvin lääkeaine läpäisee veri-aivo-esteen (Vellonen ym. 2017). Monesti näitä ilmiöitä ei kuitenkaan eettisistä syistä voida tutkia suoraan ihmisillä vaan joudutaan käyttämään erilaisia tarkoitukseen kehitettyjä solulinjoja tai koe-eläimiä, joiden soveltuvuudesta käyttötarkoitukseensa täytyy olla varmuus (Vellonen ym. 2014). Keskeistä roolia tutkimuksissa näyttelevät lääkeainetta metaboloivat entsyymit sekä kuljettajaproteiinit, joiden toimintaa ihmisessä pyritään selvittämään. Solut ja koe-eläimet voidaan tässä tapauksessa nähdä raaka-aineina, joista saatava maksimaalinen hyöty pyritään varmistamaan järkevällä koesuunnittelulla sekä eläinkokeisiin vaadittavalla eettisen toimikunnan luvalla.

Tietokoneiden laskentanopeuden kehittyessä solujen ja koe-eläinten rinnalle on tullut yhä enemmän tietokoneiden mahdollistamia virtuaalimenetelmiä. Aiemmista kokeista saadun datan sekä lääkeaineen kemiallisten ominaisuuksien perusteella voidaan ennustaa lääkeaineiden käyttäytymistä elimistössä. Farmakokineettisiä ilmiöitä voidaan mallintaa perinteisillä tilamalleilla (Ranta ym. 2010), fysiologiaan pohjautuen tai populaationäkökulmasta (Välitalo ym. 2017). Mallien avulla voidaan saada tietoa muun muassa iän, sairauksien ja geneettisten tekijöiden vaikutuksesta lääkeaineen käyttäytymiseen sekä voidaan antaa annosteluohjeita. Simulaatiot yhdessä systemaattisen koesuunnittelun kanssa tukevat eläinkokeiden eettistä ohjeistoa (3R: replace, reduce, refine) ja mahdollistavat raaka-aineiden hyödyntämisen raaka-ainetta tuhlaamatta.

Biofarmasian tutkimus Itä-Suomen yliopistossa on nykyään keskittynyt pitkälti silmätutkimuksen ympärille (Del Amo ym. 2017). Yliopistollisen sairaalan läheisyys mahdollistaa esimerkiksi verkkokalvon ikärappeuman tutkimisen farmasian, molekyylibiologian ja lääketieteen näkökulmista (Hytti ym. 2017, Pelkonen ym. 2017). Edellä esiteltyjen biofarmasian tutkimusmenetelmien mukana huomioidaan myös ma-

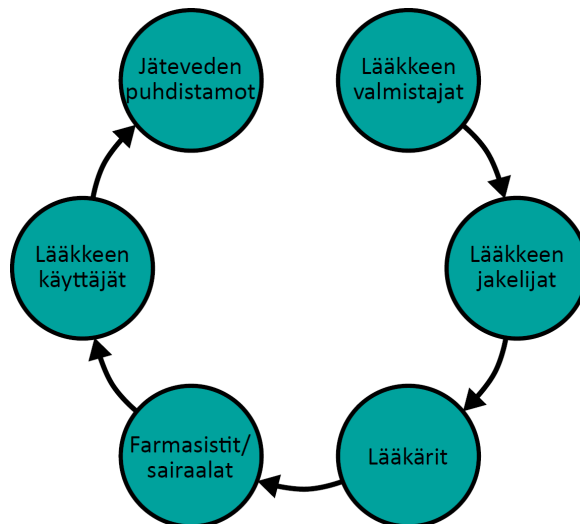
terialit: tutkimuksessa hyödynnetään muun muassa lähiteurastamolta saatavia sikojen silmiä ja kokeellisten tulosten tarkastelussa käytetään apuna mallinnusta. Raaka-aine- ja potilaskeskeisyyttä ajatellen voidaankin kysyä, mitä hyötyä on lääkeaineesta, joka ei kulkeudu vaikutuspaikkaansa tai joka kertyy elimistöön huomattavissa määrin. Tutkimuksen lopullisena tavoitteena on onnistunut lääkehoito.

LOPUKSI

Farmaseuttisen kemian, farmasian teknologian ja biofarmasian tutkimuksessa raaka-aineet ovat merkittävässä osassa. Vaikka eri oppiaineiden raaka-ainetarpeet ja hyödyntämismahdollisuudet ovatkin hieman erilaiset, tulevaisuuden tehokas, turvallinen ja taloudellinen farmasian tutkimus rakentuu kestävä kehityksen periaatteiden varaan. Jo käytössä olevia raaka-aineita tulee pystyä mahdollisuuksien mukaan kierrättämään ja uudelleen käyttämään samalla, kun etsitään keinoja hyödyntää uusia raaka-aineita. Asianmukainen jätteiden käsittely sekä prosessien tehostaminen raaka-ainehävikin minimoimiseksi on niin ikään otettava huomioon tutkimusta tehdessä. Eettisesti kestävällä tutkimuksella tuotetaan innovaatioita suuren yleisen hyödyksi.

Tässä katsauksessa keskityttiin raaka-aineiden hyödyntämiseen lääkkeen kehityskaaren alkupäässä. Lääkkeen kehitys on kuitenkin vain pieni osa lääkkeen elinkaarta (**Kuva 2**). Lääkkeen elinkaareen liittyy monia yhteiskunnallisia ja rakenteellisia tekijöitä, joiden vaikutus kohdistuu lopulta lääkkeen käyttäjään. Lääkkeen myöhempiä vaiheita tarkastellaan sosiaalifarmasian oppiaineessa, jossa lääkkeen käyttäjä asetetaan lääkehuollon ja yhteiskunnan kontekstiin. Lääkkeiden käyttöön vaikuttaa esimerkiksi raaka-aineista lähtöisin olevat saatavuusongelmat (Heiskanen ym. 2017), asenteet lääkitystä kohtaan (Siponen ym. 2013) ja lääkehoidon kustannus-vaikuttavuussuhde (Purmonen ym. 2011). Raaka-aineista lähtöisin olevat tekijät vaikuttavat siis vielä pitkään valmiin lääkevalmisteen kehittämisen jälkeenkin.

Raaka-aineiden rationaaliseen käyttöön kuuluu koko lääkkeen elinkaaren huomioiminen. Kestävän kehityksen periaatteiden soveltamisessa tarvitaan uusia innovaatioita, mutta myös olemassa olevien käytänteiden parantamista. Hyvä esimerkki on antibioottiresistenssin kehittymisen hillitseminen. Se vaatii tutkimuksen ja opetuksen tiivistä yhteistyötä sekä kliinisellä puolella työskentelevien ammattikuntien välistä yhteistyötä potilasta unohtamatta.



Kuva 2. Yksinkertaistettu lääkkeen elinkaari (mukaiillen EFPIA 2015). Kuvasta puuttuu mm. käyttämättömistä lääkkeistä, lääkkeen käyttökuntoonsaatosta sekä pakkausmateriaaleista syntyvä jäte. Kestävän kehityksen periaatteiden soveltaminen koko elinkaaren aikana vaatii monien sidosryhmien yhteistyötä.

SUMMARY

Perspectives on pharmaceutical research at the University of Eastern Finland - from raw materials to new innovations

→ Jussi Kärkkäinen*

PhD student, younger researcher
University of Eastern Finland
Faculty of Health Sciences, School of Pharmacy
jussi.karkkainen@uef.fi

→ Anssi-Pekka Karttunen

PhD student, younger researcher
University of Eastern Finland
Faculty of Health Sciences, School of Pharmacy
anssi-pekka.karttunen@uef.fi

→ Jonna Tyni

PhD student, younger researcher
University of Eastern Finland
Faculty of Health Sciences, School of Pharmacy
jonna.tyni@uef.fi

→ Rami Ojarinta

PhD student, younger researcher
University of Eastern Finland
Faculty of Health Sciences, School of Pharmacy
rami.ojarinta@uef.fi

→ Marko Lamminsalo

PhD student, younger researcher
University of Eastern Finland
Faculty of Health Sciences, School of Pharmacy
marko.lamminsalo@uef.fi

*Correspondence

Raw materials are important throughout the life span of a drug. Over the last few decades, authorities, the pharmaceutical industry and healthcare professionals have increasingly begun to pay attention to the environmental impacts of medicines. At the University of Eastern Finland the sustainability of raw material aspects is also applied in the pharmaceutical research. In pharmaceutical chemistry, novel drugs can be designed using rational drug design methods, or based on the drugs found from natural sources. The manufacturing process of the active drug ingredient takes place in the synthesis laboratory, and there we can utilize environmentally friendly green chemistry methods to reduce the consumption of raw materials and the impact of drug synthesis on nature. In pharmaceutical technology, raw materials are being transformed into a more water-soluble form, thereby improving the oral bioavailability. Loss of raw materials can be reduced by shifting from batch to continuous manufacturing process. In biopharmacy, the suitability of raw materials for humans can be assessed on the basis of animal experiments and computer modeling. These examples show that applying sustainable development principles to pharmaceutical research is possible and profitable. The implementation of the principles of sustainable development throughout the life cycle of the drug requires considerable stakeholder cooperation.

Keywords: raw materials, drug development, green pharmacy practice, sustainable development

Sidonnaisuudet

Tämä katsaus on osa Euroopan Unionin rahoittamaa RAW Communication and Engagement (RACE) -hanketta (<https://eitrawmaterials.eu/course/race/>), jonka tavoitteena on lisätä raaka-aineisiin liittyvää tietoisuutta ja ymmärrystä, sekä tuoda esille työmahdollisuuksia raaka-aineiden parissa. Projektin koordinaattorina toimii Limerickin yliopisto Irlannista, ja siinä on mukana Itä-Suomen yliopiston lisäksi Uppsalan yliopisto Ruotsista ja Madridin tekninen yliopisto Espanjasta sekä Boliden ja Aughnish Alumina -yritykset.

KIRJALLISUUSVIITTEET

Buss Ad, Waigh RD: Natural products as leads for new pharmaceuticals. Kirjassa: Burger's medicinal chemistry and drug discovery. Principles and practice. Kuudes painos, s. 983–1033. Toim. Wolff EM, Wiley & Sons, Inc, New York 1995

Cragg GM, Newman DJ: Natural products: a continuing source of novel drug leads. *Biochim Biophys Acta* 1830: 3670–3695, 2014

Del Amo EM, Rimpelä AK, Heikkinen E ym.: Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery. *Prog Retin Eye Res* 57: 134–185, 2017

Ervasti T, Simonaho S-P, Ketolainen J ym.: Continuous manufacturing of extended release tablets via powder mixing and direct compression. *Int J Pharm* 495: 290–301, 2015

European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA): Eco-Pharmaco-Stewardship (EPS): A holistic environmental risk management program. 2015 (viitattu 27.12.2017). www.efpia.eu/media/25628/eps-a-holistic-environmental-risk-management-program.pdf

European Institute of Innovation and Technology (EIT): Raw materials. 2016 (viitattu 27.12.2017). <https://eitrawmaterials.eu/>

European Medicines Agency (EMA): Guideline on the environmental risk assessment of medical products for human use. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2006 (viitattu 27.12.2017). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003978.pdf

Heiskanen K, Ahonen R, Kanerva R ym.: The reasons behind medicine shortages from the perspective of pharmaceutical companies and pharmaceutical wholesalers in Finland. *PLoS One* 12, 2017

Henrich S, Salo-Ahen OMH, Huang B ym.: Computational approaches to identifying and characterizing protein binding sites for ligand design. *J Mol Recognit* 23: 209–219, 2010

Hytti M, Szabó D, Piippo N ym.: Two dietary polyphenols, fisetin and luteolin, reduce inflammation but augment DNA damage-induced toxicity in human RPE cells. *J Nutr Biochem* 42: 37–42, 2017

International Pharmaceutical Federation (FIP): Green Pharmacy Practice: Taking responsibility for the environmental impact of medicines. Reference paper, 2015 (viitattu 27.12.2017). url:<http://www.fip.org/files/fip/publications/2015-12-Green-Pharmacy-Practice.pdf>

Kanaujia P, Poovizhi P, Ng WK ym.: Amorphous formulations for dissolution and bioavailability enhancement of poorly soluble drugs. *Powder Technol* 285: 2–15, 2015

Korhonen K, Poikolainen M, Korhonen O ym.: Systematic evaluation of a spraying method for preparing thin Eudragit-drug films by Design of Experiments. *J Drug Dev Sci Technol* 35: 241–251, 2016

Korhonen O, Pajula K, Laitinen R: Rational excipient selection for co-amorphous formulations. *Expert Opin Drug Del* 14: 551–569, 2017

Kovalainen M, Mönkäre J, Kaasalainen M ym.: Development of porous silicon nanocarriers for parenteral peptide delivery. *Mol Pharmaceutics* 10: 353–359, 2013

Kovalainen M, Mönkäre J, Riikonen J ym.: Novel delivery systems for improving the clinical use of peptides. *Pharmacol Rev* 67: 541–651, 2015

Küblbeck J, Zancanella V, Prantner V ym.: Characterization of ligand-dependent activation of bovine and pig constitutive androstane (CAR) and pregnane X receptors (PXR) with interspecies comparisons. *Xenobiotica* 46: 200–10, 2016

Laitinen R, Löbmann K, Grohgan H ym.: Amino acids as co-amorphous excipients for simvastatin and glibenclamide: physical properties and stability. *Mol Pharm* 11: 2381–2389, 2014

Laitinen R, Löbmann K, Strachan CJ ym.: Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. *Int J Pharm* 453: 65–79, 2013

Laitinen R, Suihko E, Toukola K ym.: Introrally fast-dissolving particles of a poorly soluble drug: Preparation and in vitro characterization. *Eur J Pharm Biopharm* 71: 271–281, 2009

Lakio S, Tajarobi P, Wikström H ym.: Achieving a robust drug release from extended release tablets using an integrated continuous mixing and direct compression line. *Int J Pharm* 511: 659–668, 2016

Langer T, Hoffmann R, Bryant S ym.: Hit finding: towards 'smarter' approaches. *Curr Opin Pharmacol* 9: 589–593, 2009

Lee S, O'Connor T, Yang X ym.: Modernizing pharmaceutical manufacturing: from batch to continuous production. *J Pharm Innov* 10: 191–199, 2015

Marvola M, Urtili A, Mönkkönen J: Biofarmasia ja farmakokinetiikka. 2. painos. Farmasian opiskelijayhdistys Fortis, Jyväskylä 2007

Newman DJ, Cragg GM: Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod* 79: 629–661, 2016

Ojarinta R, Heikkinen AT, Sievänen E ym.: Dissolution behaviour of co-amorphous amino acid-indomethacin mixtures: The ability of

amino acids to stabilize the supersaturated state of indomethacin. *Eur J Pharm Biopharm* 112: 85–95, 2017a

Ojarinta R, Lerminiaux L, Laitinen R: Spray drying of poorly soluble drugs from aqueous arginine solution. *Int J Pharm* 532: 289–298, 2017b

Pajander J, Soikkeli A-M, Korhonen O ym.: Drug release phenomena within a hydrophobic starch acetate matrix: FTIR mapping of tablets after in vitro dissolution testing. *J Pharm Sci* 97: 3367–3378, 2008

Pajula K, Wittoek L, Lehto VP ym.: Phase separation in coamorphous systems: in silico prediction and the experimental challenge of detection. *Mol Pharm* 11: 2271–2279, 2014

Pelkonen L, Tengvall-Unadike U, Ruponen M ym.: Melanin binding study of clinical drugs with cassette dosing and rapid equilibrium dialysis inserts. *Eur J Pharm Sci* 109: 162–168, 2017

Purmonen T, Pänkäläinen E, Turunen J ym.: Short-course adjuvant trastuzumab therapy in early stage breast cancer in Finland: cost-effectiveness and value of information analysis based on the 5-year follow-up results of the FinHer Trial. *Acta Oncol* 50: 344–52, 2011

Ranta VP, Honkakoski P: Farmakokinetiikan perusteet. 1. painos. Farmasian opiskelijayhdistys Fortis, Kuopio 2017

Ranta VP, Mannermaa E, Lummeperu K ym.: Barrier analysis of periorcular drug delivery to the posterior segment. *J Control Release* 148: 42–8, 2010

Rowland M, Tozer T: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications. 4. painos. Lippincott Williams & Wilkins, Kiina 2011

Salonen R: Lääkekehitys eilen, tänään ja huomenna. Sic! 4, 2014 (viitattu 27.12.2017). http://sic.fimea.fi/4_2014/laakekehitys_eilen_tanaan_ja_huomenna

Siponen S, Ahonen R, Kiviniemi V ym.: Association between parental attitudes and self-medication of their children. *Int J Clin Pharm* 35:113–20, 2013

Soininen S, Repo J, Karttunen V ym.: Human placental cell and tissue uptake of doxorubicin and its liposomal formulations. *Toxicol Lett* 239: 108–14, 2015

Turhanen P, Vepsäläinen J: A powerful tool for acid catalyzed organic addition and substitution reactions. *RSC Advances* 5, 26218–26222, 2015

Turhanen P, Vepsäläinen J: Preparation of useful building blocks, α -iodo- and bromoalkanols from cyclic ethers using the Dowex H⁺/NaX (X= I, Br) approach. *RSC Advances* 6, 15937–15940, 2016

Veeresham C: Natural products derived from plants as a source of drugs. *J Adv Pharm Technol Res* 3: 200–201, 2012

Vellonen KS, Ihalainen J, Boucau MC ym.: Disease-induced alterations in brain drug transporters in animal models of Alzheimer's disease. *Pharm Res* 34: 2652–2662, 2017

Vellonen KS, Malinen M, Mannermaa E ym.: A critical assessment of in vitro tissue models for ADME and drug delivery. *J Control Release* 190: 94–114, 2014

Välitalo P, Kokki M, Ranta VP ym.: Maturation of oxycodone pharmacokinetics in neonates and infants: a population pharmacokinetic model of three clinical trials. *Pharm Res* 34: 1125–1133, 2017

Williams HD, Trevaskis NL, Charman SA ym.: Strategies to address low drug solubility in discovery and development. *Pharmacol Rev* 65: 315–499, 2013

Wongsrichanalai C, Pickard AI, Wernsdorfer WH ym.: Epidemiology of drug-resistant malaria. *Lancet Infect Dis* 2(4): 209–218, 2002