

Tiina Sikanen

Dosentti, FaT, DI

Helsingin yliopisto, farmasian tiedekunt

Ympäristövaikutukset lääkkeen elinkaareissa

Ympäristössä havaitaan yhä enemmän lääkeaineista peräisin olevia kemikaalijäämiä. Ne ovat väistämätön seuraus lääkevalmisteen käytöstä, kun lääkeaine erittyy ihmisestä ja kulkeutuu jätevedenpuhdistuksen kautta ympäristöön. Miten lääkekehitys, lääketutkimus tai lääkealan koulutus voisi vastata näihin ympäristöhaasteisiin?

Kemian analyysimenetelmien huima kehitys mahdollistaa entistä pienempien kemikaalijäämäpitoisuuksien havaitsemisen ympäristönäytteistä. Lääkeainejäämiä koskevien raporttien ja tieteellisten tutkimusten lukumäärä on viime vuosina kasvanut räjähdysmäisesti.

Ympäristötutkijat ovat osoittaneet lääkeainejäämien vaikuttavan eliöihin. Muutoksia on nähty esimerkiksi kalojen lisääntymisessä ja käyttäytymisessä. Suomessa lääkeainejäämien esiintymistä ja kulkeutumista vesiympäristössä on tutkittu aktiivisesti jo yli kymmenen vuoden ajan.

Myös jäteveden puhdistukseen kiinnitetään yhä enemmän huomiota, ja lääkeainejäämien eliminoimiseksi kehitetään uusia teknologioita. Ongelma on moniulotteinen ja vailla yleispäteviä ratkaisuja. Lääkkeen elinkaareen liittyvien ympäristökysymysten monimuotoisuuden ymmärtämiseksi tarvitaan tiivistä monitieteistä yhteistyötä niin tutkimuksen kuin koulutuksen osalta.

Yksi tarkastelun painopiste on lääkeainemolekyylien käyttäytyminen. Miksi emme suunnittele ympäristössä hajoavia lääkeaineita? Miksi lääke-

ainejäämiä ei kokonaisuudessaan poisteta jo jätevedenpuhdistamalla?

Kun vastakkain ovat toivottu lääkevaste ja ympäristövaikutukset

Kestävää kehitystä tukevat, energiatehokkaat tuotantomenetelmät ja vihreä kemia eri muodoissaan ovat oleellinen osa modernia lääkekehitystä. Haitalliset liuottimet pyritään korvaamaan ympäristöystävällisillä, ja luonnonaineista peräisin olevia molekyylirakenteita hyödynnetään lääkeaineiden suunnittelussa ja synteettisessä valmistuksessa.

Joskus lääkekehityksen päämäärä, käyttäjälleen turvallinen ja tehokas lääke, on ristiriidassa ympäristöturvallisuuden kanssa. Ympäristön kan-

nalta hankalia ovat stabiilit ja vesiliukoiset molekyylit, jotka kulkeutuvat pahimmillaan jopa pohjavesiin. Toisaalta stabiilit, rasvaliukoiset molekyylit rikastuvat lietteeseen.

Joskus toivotun hoitovasteen saavuttaminen edellyttää ympäristölle hankalien molekyylirakenteiden käyttöä. Molekyylimallinnus on tärkeä työkalu, jolla pyritään ennustamaan lääkeaineiden rakenteen ja aktiivisuuden suhdetta. Silti yksittäisten molekyylin reaktiivisuutta ja hajoaamista ei kyetä täysin ennakoimaan, vaan ympäristöriskinarviointi perustuu useimmiten kokeelliseen tietoon molekyylin puoliintumisajoista eri ympäristöissä.

Kirjallisuudesta löytyy esimerkkejä siitä, kuinka markkinoilla olevia lääkeainemolekyyliä on pienin kemiallisin muokkauksin saatu helpommin ympäristössä hajoaviksi ilman, että lääkkeen teho tai turvallisuus heikkenee. Lääkevalvonnan näkökulmasta tällainen lääkekehitystyö on kuitenkin yhtä raskas prosessi kuin kokonaan uuden lääkkeen kehittäminen. Tulevaisuudessa lääkkeen formuloinnissa voidaan hyödyntää esimerkiksi nanopartikkeleita, jotta lääke saadaan kohdennettua

VAIN
VERKOSSA!

Lääketeollisuus haluaa ehkäistä lääkkeiden ympäristövaikutuksia

sic.fimea.fi

vaikutuskohtaansa täsmällisemmin ja entistä pienemmillä pitoisuuksilla. Tämä vähentää ympäristöön päätyvien lääkeainejäämien määrää ja tukee siten lääkealan kestävä kehitystä.

Molekyylien kirjo – mitä tulisi seurata?

Oman haasteensa lääkkeiden ympäristövaikutusten ennustamiseen tuo myös markkinoilla olevien lääkeainemolekyylien valtava kirjo. Lisäksi lääkeaineet ovat kemialliselta rakenteeltaan ja ominaisuuksiltaan hyvin erilaisia. Elimistössä vaikuttavat aineet muuntuvat metabolian seurauksena faasin I hapetus- ja pelkistystuotteiksi ja nämä edelleen faasin II konjugaatiotuotteiksi. Näin yksi vaikuttava aine esiintyy jätevesissä eri muodoissa.

Useiden lääkeaineiden metaboliittien osuus virtsassa tai ulosteessa on jopa suurempi kuin alkuperäisen vaikuttavan aineen. Monet metaboliiteista, erityisesti faasin I hapetus- ja pelkistystuotteet, ovat stabiileja myös ympäristössä. Näin ollen lääkeaineiden aiheuttamasta ympäristökuormasta ei saada kokonaiskuvaa, jos seurataan

yksinomaan vaikuttavan aineen pitoisuutta jäte- ja puhdistetuissa vesissä.

Lääkeainemetaboliittien pitoisuuksien seuraaminen vaikuttavan aineen ohella asettaa ympäristötutkimukselle merkittäviä teknisiä haasteita ja hidasteita. Pienten jäämäpitoisuuksien analytiikka perustuu usein tandem-massaspektrometriseen havainnointiin. Se edellyttää, että sekä vaikuttavista aineista että metaboliiteista on kaupallisesti saatavilla sisäiset standardit.

Metaboliittistandardien tuottaminen on kuitenkin vaikeaa, sillä entsyymaattisten metaboliareaktioiden saanto on pieni ja reaktiotuotteiden puhdistaminen on työlästä. Lisäksi entsyymireaktioiden selektiivisyyttä on vaikeaa toistaa muilla menetelmillä. Esimerkiksi sähkökemiallisella hapetusreaktiolla saadaan usein aikaan lukuisia eri tuotteita, joista vain pieni osa vastaa biologisia, entsyymaattisia hapetustuotteita. Kaikkia entsyymaattisia reaktiotuotteita ei edes pystytä tuottamaan synteettisin menetelmin. Näistä syistä lääkeaineiden metaboliatuotteita seurataan ympäristötutkimuksessa vain harvoin.

Lääkeainemetaboliittien ympäristövaikutusten ymmärtäminen on yksi keskeisiä tulevaisuuden yhteistyöavauksia lääkkeiden kehittäjien ja ympäristötutkijoiden välillä. Toisaalta moderni lääketutkimus voi tulevaisuudessa tarjota uusia työkaluja myös metaboliittistandardien tuotantoon esimerkiksi mikrosysteemiteknologiaan perustuvien entsyymireaktorien muodossa.

Huomio sairaaloiden jätevesiin

Lääkeainejäämiä sisältävien jätevesien puhdistus lienee toistaiseksi tehokkain keino vähentää ympäristöriskejä. Perinteiset jätevedenpuhdistusmenetelmät eivät kuitenkaan kykene poistamaan kuin murto-osan lääkeainejäämistä, jotka päätyvät vedenpuhdistamoille hyvin pieninä pitoisuuksina osana muuta kemikaalikuormaa. Lääkeainejäämien selektiivinen poistaminen on jätevedenpuhdistamoille kohtuuton haaste.

Suomessa kehitetään jo nyt kansainvälisesti korkeatasoista vedenpuhdistusteknologiaa. Myös lääkeainejäämien eliminoimiseksi on tehokkaita menetelmiä. Nämä vaativat jätevedenpuhdistamoilta usein massiivisia taloudellisia investointeja ja infrastruktuuria, eivätkä ne siksi ole suoraan viivaisesti käytettävissä suurten jätevesimassojen puhdistamiseen.

Kustannustehokkaampaa olisi keskittyä poistamaan lääkeainejäämiä paikallisesti jo suurten pistekuormalähteiden, kuten sairaaloiden tai muiden hoitolaitosten, jätevesistä. Tämä mahdollistaisi lääkeainejäämien tehokkaamman eliminoinnin ennen kuin paikalliset jätevedet yhdistyvät kunnallisiin jätevesiin, missä suuret lääkeainejäämäpitoisuudet laimenevat jätevedenpuhdistuksen tavoittamattomiin.

Maailmalla pistekuormalähteiden paikallispuhdistus on jo paikoin käytössä. Meillä Suomen ympäristökeskus (SYKE) käynnistelee parhaillaan pilottitutkimusta pistekuormalähteiden paikallispuhdistuksen mahdollisuuksista. Mukana ovat myös Lappeenran-

ONKO KALOILLA PÄÄNSÄRKYÄ?

Ympäristötiedon foorumin 11.4.2016 järjestämässä seminaarissa pohdittiin lääkeainejäämien vaikutuksia vesistöissä.

- Esimerkiksi tulehduskipulääkkeiden (ibuprofeenin ja diklofenaakin) sekä sukupuolihormonien määrät suomalaisvesistöissä ovat tasolla, jolla saattaa olla vaikutuksia vesieliöihin.
- Erityinen huolenaihe on eri aineiden yhteisvaikutukset.
- Kiertotalous ja ravinteiden kierrätys sen osana asettavat uusia vaatimuksia myös jätevedenpuhdistukselle.
- Sairaalat tuottavat yli 40 % jätevesien lääkekuormituksesta. Nämä lääkeainejäämät voitaisiin käsitellä erikseen joko omassa puhdistamossaan tai virtsan erittelytekniikalla.
- Lääkeala katsoo, että tiukoilla laatuksilla toimivia lääketehtaita suurempi ongelma on raaka-aineiden tuotanto, usein kehittyvissä maissa.

Lähde: www.ymparistotiedonfoorumi.fi



Suomessa kehitetään jo nyt kansainvälisesti korkeatasoista vedenpuhdistusteknologiaa.



©iStock/jpa1999

nan teknillinen yliopisto ja Helsingin yliopiston farmasian tiedekunta.

Koulutuksella kohti kestävästä kehitystä

Kokonaisvaltainen tieto lääkkeiden ympäristövaikutuksista on vielä rajallista. Yksittäisten vaikuttavien aineiden tai niiden metaboliittien ohella ympäristöriskien arvioinnissa ovat tärkeitä myös useiden biologisesti aktiivisten aineiden yhteisvaikutukset. Erityisesti kumulatiivisten yhteisvaikutusten tutkiminen on vaikeaa, kun olosuhteita ei pystytä vakioimaan eikä kaikkien haitta-aineiden pitoisuuksia yhtäaikaaisesti seuraamaan. Lääkekehitys tuottaa myös jatkuvasti uusia molekyyliä, joiden käyttäytymistä ympäristössä on vaikea ennustaa molekyyliarakenteen perusteella.

Saamme siis väistämättä jatkossakin eteemme uusia haasteita ympäristön kannalta hankalien molekyylien muodossa. Ainoa tapa varautua tähän on syventää lääkealan ammattilaisten ympäristöosaamista, herättää keskustelua lääkkeiden kehitykseen

ja käyttöön liittyvistä ympäristövaikutuksista sekä tiivistää yhteistyötä ympäristötutkimuksen ja lääkekehityksen välillä. Helsingin yliopiston farmasian tiedekunnan Generation Green -hanke pyrkii edistämään kaikkia näitä tavoitteita. Parhailleen käynnissä oleva tutkintouudistus tarjoaa erinomaisen mahdollisuuden opimissisältöjen päivittämiseen siten, että ympäristövaikutusten huomioiminen tulee oleelliseksi osaksi koko lääkkeen elinkaaren tarkastelua eikä jää ainoastaan lääketeollisuuden velvollisuudeksi. ●

- Daughton CG. Pharmaceuticals and the Environment (PiE): Evolution and impact of the published literature revealed by bibliometric analysis (Review). *Sci Total Environ* 2016; 562: 391–426.
- International Pharmaceutical Federation (FIP). Green pharmacy practice: Taking responsibility for the environmental impact of medicines. The Hague: International Pharmaceutical Federation 2015.
- Kummerer K, toim. Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag 2008.
- Suomen Vesilaitosyhdistys ry. Haitalliset aineet jätevedenpuhdistamoilla -hankkeen loppuraportti. Helsinki 2014.
- Verlicchi P, ym. What have we learned from worldwide experiences on the management and treatment of hospital effluent? An overview and a discussion on perspectives. *Sci Total Environ* 2015; 514: 467–91.
- Äystö L, ym. Kartoitus lääkeaineista yhdyskuntajätevedessä ja pintavedessä, Loppuraportti 8.9.2014. Kulutuksen ja tuotannon keskus, Suomen ympäristökeskus.



Vuonna 2015 alkunsa saanut Helsingin yliopiston farmasian tiedekunnan Generation Green -aloite haluaa tuoda ympäristönäkökulman kiinteäksi osaksi lääkealan korkeakoulutusta ja tutkimusta.

Aloite pyrkii koulutuksen sisällön ajanmukaistamiseen, ympäristönäkökulmien huomioimiseen lääketutkimuksessa ja lääkkeen kehityksessä sekä kestävästi kehityksen näkökulmien huomioimiseen päätöksenteossa sekä hinnoittelu- ja korvausmenettelyissä.

Lisätietoja Generation Green -hankkeesta: <http://blogs.helsinki.fi/generationgreen/>

**Generation
Green**