



Sisällysluettelo

Tietoja osakkeenomistajille	2
BioTie lyhyesti	4
Vuosi 2003 lyhyesti	5
Toimitusjohtajan katsaus	7
Ansaintalogiikka	8
Visio	9
Strategia	9
Tutkimus ja tuotekehitys	10
Nalmefeeni	12
VAP-1 lääkekehityksen kohdemolekyylinä	14
Muut tutkimusprojektit	16
Tieteellinen verkosto	18
Hallitus	20
Johtoryhmä	20
Henkilöstö	21
Hallituksen toimintakertomus	22
Tuloslaskelma	26
Tase	27
Kassavirta	28
Tilinpäätöksen liitetiedot	29
Tilintarkastuskertomus	35
Tunnusluvut	36
Tunnuslukujen laskentakaavat	37
Osakkeet ja osakkeenomistajat	38
Patentit	40
Keskeisimmät pörssitiedotteet	41
Sanasto	42

Tietoa osakkeenomistajille

YHTIÖKOKOUS

Biotie Therapies Oyj:n varsinainen yhtiökokous pidetään torstaina 25.3.2004, Ravintola Alabaman auditoriossa Turussa (Lemminkäisenkatu 14-18, B), klo 10 alkaen.

Ne osakkeenomistajat, jotka ovat rekisteröityjä osakkeenomistajia Arvopaperikeskuksen osakasrekisterissä viimeistään 15.3.2004 ovat oikeutettuja osallistumaan yhtiökokoukseen.

Osakkeenomistajia, jotka haluavat osallistua varsinaiseen yhtiökokoukseen pyydetään ilmoittautumaan yhtiölle viimeistään 22.3.2004 klo 16.00 mennessä joko kirjallisesti, Biotie Therapies Oyj, Virve Nurmi, Tykistökatu 6, 20520 Turku tai puhelimitse (02) 274 8911 toimiston aukioloaikana (9.00–16.00) maanantaista perjantaihin. Kirjeen tulee olla perillä ilmoittautumisajan loppuun mennessä.

OSAVUOSIKATSAUKSET

Yhtiön vuosikertomukset, tilinpäätöstiedotteet ja osavuosisikatsaukset julkaistaan suomeksi ja englanniksi.

Osavuosisikatsausten julkaisuajankohdat vuonna 2004 ovat seuraavat:

- tammikuu – maaliskuu,
perjantai 23. huhtikuuta 2004
- tammikuu – kesäkuu,
torstai 5. elokuuta 2004
- tammikuu – syyskuu,
perjantai 22. lokakuuta 2004

Vuosikertomuksen ja tiedotteet voi tilata postitse Biotie Therapies Oyj, Virve Nurmi, Tykistökatu 6, 20520 Turku tai puhelimitse (02) 274 8911. Julkaisuja voi tilata myös sähköpostitse info@biotie.com

SIJOITTAJASUHTEET

BioTien sijoittajasuhteista vastaa:
toimitusjohtaja Jari Saarinen
puh. (02) 274 8954 tai
jari.saarinen@biotie.com

BioTie lyhyesti

Biotie Therapies on biotekniikkayhtiö, jonka lääkekehityksen ja -tutkimuksen alueita ovat tulehdustautien ja riippuvuussairauksien hoito sekä glykomiikan sovellukset. Yhtiön tuotteet kohdistuvat sairauksiin, joista kärsii kymmeniä miljoonia potilaita maailmanlaajuisesti ja joihin ei ole vielä tehokasta hoitoa saatavilla. Yhtiö kehittää tuotteita merkittäviin indikaatioalueisiin kuten alkoholiriippuvuuteen, nivelreumaan, suolistotulehduksiin, psoriaasiin, tromboosiin ja syöpään. Yhtiön kehittämällä tuotteilla on myös muita mahdollisia indikaatioalueita.

BioTie historia

Biotie Therapies sai nykymuotonsa lokakuussa 2002 kolmen suomalaisen biotekniikkayhtiön Contral Pharma Oyj:n, Biotie Therapies Oyj:n ja Carbion Oy:n sulautumisen seurauksena. Uuden yrityskokonaisuuden nimeksi tuli Biotie Therapies Oyj.

Contral Pharma oli keskittynyt tutkimus- ja kehitystoiminnassaan riippuvuussairauksien lääkehoitoon. Contral Pharma perustettiin vuonna 1998 alkoholismiin ja alkoholin liikkakäytön hoitoon tarkoitetun opioidiantagonisti nalmefeenin kehittämiseksi ja kaupallistamiseksi.

BioTien tutkimustoiminnan painopisteitä olivat tulehdustaudit, tromboosi ja syöpä. Professorit Markku Jalkanen ja Sirpa Jalkanen perustivat BioTien kesäkuussa 1992 jatkamaan heidän Turun yliopistossa ja Kansanterveyslaitoksella tekemäänsä tutkimustyötä. BioTie aloitti varsinaisen toimintansa vuonna 1996 ja sai tuolloin ensimmäiset tutkimustilansa Turun BioCitystä. Syksyllä 1998 BioTie otti käyttöön GMP-vaatimukset täyttävät pilot-tuotantotilat. Kesällä 1999 BioTie jätti ensimmäisen ilmoituksensa kliinisen tutkimuksen aloittamisesta Lääkelaitokselle. BioTie listautui Helsingin Pörssin NM-listalle kesäkuussa 2000.

Carbion oli Contral Phaman 50,1 prosenttisesti omistama biotekniikkayhtiö, joka keskittyi glykomiikkaan pohjautuvien lääkkeiden kehitykseen syövän sekä virus- ja bakteeri-infektioiden hoitoon. Carbionin tutkimustoiminta perustui Helsingin yliopiston Biotekniikan Instituutin hiilihydraattikemian laboratoriossa ja proteiinilaboratoriossa tehtyyn akateemiseen tutkimustyöhön.

Avainluvut

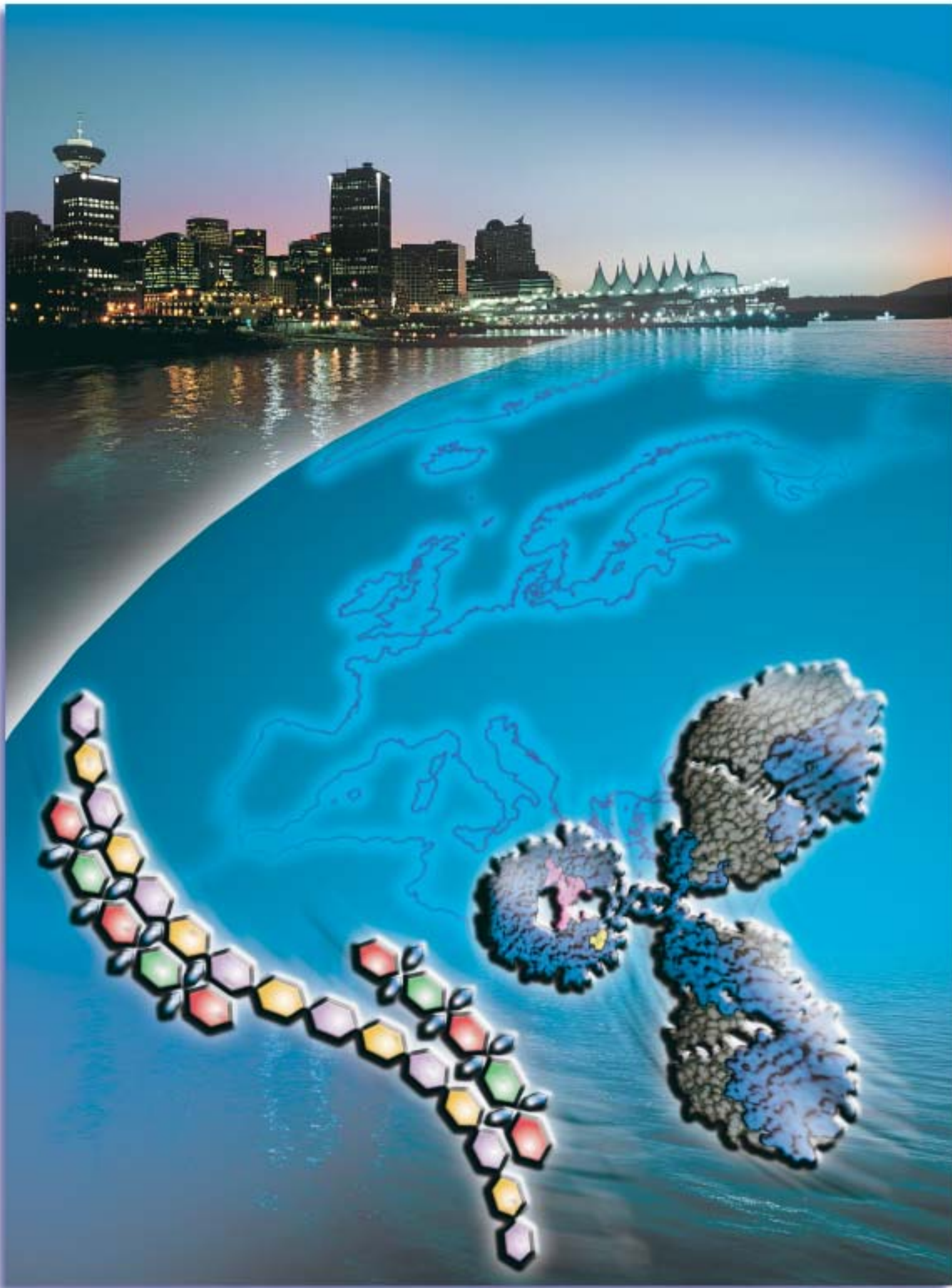
1000 EUR	1.1.–31.12.2003 12 kk	1.1.–31.12.2002 12kk
Tutkimus- ja tuotekehityskustannukset	11 888	21 541
Liikevoitto (tappio)	-12 395	-26 256
Kassavirta ennen rahoitusta	-12 057	-25 712
Rahavarat kauden lopussa	10 422	8 691
Henkilökunnan lukumäärä kauden lopussa	55	112

Vuosi 2003 lyhyesti

- Yhtiö solmi VAP-1 vasta-ainehjelmasta lisensointisopimuksen japanilaisen Seikagaku Corporationin kanssa. Sopimus on arvoltaan allekirjoitus- ja virstanpylväsmaksuineen 16,7 miljoonaa dollaria.
- Nalmefeeniprojektissa yhtiö sai keväällä päätökseen kaksi vaiheen III kliinistä tutkimusta alkoholin liikakäyttäjillä ja yhden vaiheen II kliinisen tutkimuksen sairaalloisesta pelihimosta kärsivillä potilailla.
- Yhtiö sai toukokuussa päätökseen ensimmäisen vaiheen I kliinisen tutkimuksen VAP-1 vasta-ainelääke vapaliksiimabilla terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä. Tulosten perusteella vapaliksiimabin molekyylikirakennetta päätettiin muokata. Samanaikaisesti yhtiö aloitti humanisoidun (ei-kimeerisen) ja kokonaan ihmisperäisen VAP-1 vasta-aineen kehittämisen.
- Yhtiö hankki itselleen oikeudet itsenäisesti hyödyntää biohepariiniprojektin immateriaalioikeuksia.
- Yhtiö toteutti toiminnan tehostamisohjelman projektiportfolion fokuoimiseksi ja kustannusten alentamiseksi, minkä seurauksena operatiiviset kustannukset alenivat 10 miljoonaa euroa (40%) tilikaudella edelliseen vuoteen verrattuna.
- Yhtiö toteutti toisella vuosineljänneksellä osakkeenomistajien merkintätuokeyteen perustuvan uusmerkinnän ja keräsi uutta pääomaa 10,5 miljoonaa euroa.
- Teknologian kehittämisskeskus (Tekes) myönsi huhtikuussa 5,9 miljoonaa euroa lisärahoitusta yhtiön tutkimus- ja lääkekehitysohjelmille.
- Liikevoitto (tappio) oli -12,4 miljoonaa euroa (-26,3 miljoonaa euroa vuonna 2002). Kassavirta ennen rahoitusta oli -12,1 miljoonaa euroa (-25,7 miljoonaa euroa vuonna 2002)
- Yhtiön likvidit varat olivat 31.12.2003 10,4 miljoonaa euroa (8,7 miljoonaa euroa vuonna 2002).

BioTien tutkimus- ja lääkekehitysprojektit

	Keksintö-tutkimus	Prekliinisen tutkimuksen ensivaihe	Lääkeviran-omaisten edellyttämä prekliininen vaihe	Kliinisten tutkimusten vaihe I	Kliinisten tutkimusten vaihe II	Kliinisten tutkimusten vaihe III	Myyntilupa-hakemus
KLIININEN VAIHE							
Alkoholismi Nalmefeeni, opiaattireseptorisaalpaaja							
Sairaaloinen pelihimo Nalmefeeni, opiaattireseptorisaalpaaja							
Tulehdussairaudet Vapaliksiimabi, monoklonaalinen vasta-aine (VAP-1 reseptorisaalpaaja)							
PREKLIININEN VAIHE							
Tulehdussairaudet Pienimolekyylinen VAP-1 SSAO-entsyymin estäjä							
Tromboosi ja syöpä Sulfatoituihin polysakkarideihin pohjautuvat tuotteet							
Tromboosi ja syöpä $\alpha 2\beta 1$ -integriinin pienmolekyylisaalpaaja							
TUTKIMUS							
Syöpä, influenssa ja helikobakteeri							



Toimitusjohtajan katsaus

Vuonna 2003 jatkunut taloudellinen taantuma ja kireä rahoitustilanne sävyttivät biotekniikkayhtiöiden liiketoimintaa edelleen voimakkaasti. Loppuvuotta kohden kansainväliset rahoitusmarkkinat näyttivät kuitenkin elpyvän, osakekurssit kääntyivät nousuun ja Nasdaqissa nähtiin muutama biotekniikkalistaus. Euroopan biotekniikka-sektori näyttää kuitenkin elpyvän merkittävästi Pohjois-Amerikkaa hitaammin.

Alan konsolidointikehitys jatkui biotekniikkayritysten tavoitellessa synergiaetuja laajemmista tutkimusportfolioista. Menneen vuoden suurin biotekniikkafuusio oli yhdysvaltaisten kesällä julkistettu Biogenin ja IDEC Pharmaceuticalsin yhdistyminen. Konsolidointikehitys jatkui myös Suomessa, tiukan rahoitustilanteen sanelemana.

Biotekniikka on selkeästi muuttumassa tulevaisuuden lupauksesta todellisuudeksi. Alan järjestön Biotechnology Industry Organizationin mukaan kliinisissä tutkimuksissa on jo noin 370 bioteknistä lääkettä ja ne kohdistuvat noin 200 sairauden hoitoon. Yli 325 miljoonaa ihmistä on jo käyttänyt yli 150:tä Yhdysvaltain terveystieteiden viranomaisen FDA:n hyväksymää biotekniikkayhtiön kehittämää lääkettä tai rokotetta. Yli 70 prosenttia markkinoilla olevista bioteknisistä lääkkeistä on saanut myyntiluvan viimeisten kuuden vuoden aikana. Biotiede on tuomassa konkreettisia tapoja parantaa sairauksia, joihin aikaisemmin ei ollut tehokkaita hoitokeinoja.

BioTien lääkekehitysprojektit edistyivät merkittävästi vuoden 2003 aikana. Keväällä saimme päätökseen nalmefeeniprojektissa vaiheen III kliiniset tutkimukset alkoholismiin ja alkoholin liikakäytön ja vaiheen II kliiniset tutkimukset hillitsemishäiriöiden hoidossa. Tutkimustulokset olivat rohkaisevia ja osoittivat, että lääkehoidolla voidaan vähentää raskaita juomapäiviä ja vähentää uhkapelaamista. Strategiamme mukaisesti emme vie nalmefeeniprojektia yksin eteenpäin, vaan pyrimme kaupallistamaan sen nykyisessä kehitysvaiheessa ja viemään lääkekandidaatin markkinoille yhteistyössä lisensointipartnereiden kanssa.

Saimme myös päätökseen ensimmäisen vaiheen I kliinisen tutkimuksen VAP-1-vasta-aineohjelman kimeerisellä monoklonaalisella vasta-aineella (vapaliximabi) terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä. Tutkimuksen perusteella VAP-1-vasta-aineen molekyyli-rakennetta päätettiin muokata sen edelleen kehittämiseksi. Yhtiö aloitti humanisoidun (ei-kimeerisen) ja kokonaan ihmisperäisen VAP-1-vasta-aineen kehittämisen. Valinta parhaat edut tarjoavasta vasta-aineesta jatkokehitykseen arvioidaan tehtävän vuoden 2004 toisella neljänneksellä.

Keväällä solmimme VAP-1-vasta-aineohjelmasta merkittävän lisensointisopimuksen japanilaisen lääkeyhtiö Seikagakun kanssa. Sopimus on arvoltaan 16,7 miljoonaa dollaria.

Tammikuussa 2004 saimme vietyä loppuun toiminnan tehostamisohjelman, jonka tarkoituksena oli resurssien keskittäminen yhtiön tärkeimpiin lääkekehitysprojekteihin ja kustannusten alentaminen. Tässä onnistuttiin suunnitellusti. Yhtiön voimavarat keskitettiin valittuihin painopistealueisiin: tulehdustautien ja riippuvuussairauksien hoitoon sekä glykomiikkaan. Operatiiviset kustannukset alenivat 10 miljoonaa euroa eli 40 prosenttia edelliseen vuoteen verrattuna.

Alan vaikeasta rahoitustilanteesta huolimatta BioTie onnistui keräämään kesäkuussa toteutetulla rahoituskierroksellaan 10,5 miljoonaa euroa uutta pääomaa. Lisäksi Tekes myönsi huhtikuussa 5,9 miljoonaa tutkimus- ja tuotekehitysrahoitusta. Saamamme lisärahoitus turvasi yhtiömme toimintaedellytykset vähintään vuoden 2004 loppuun asti. Parantuneen rahoitusaseman myötä BioTien osake siirtyi Helsingin Pörssin Pre-listalta NM-listalle lokakuussa 2003. Tämä osaltaan myötävaikuttanut BioTien osakkeen vaihdon merkittävään vilkastumiseen vuoden loppua kohti.

Otimme kuluneena vuotena yhtiömme historiassa merkittäviä askeleita. Haluan erityisesti kiittää BioTien henkilökuntaa erinomaisesta panoksesta ja sitoutumisesta yhtiöömme raskaissa olosuhteissa. Kiitän myös osakkeenomistajiamme saamastamme luottamuksesta ja yhteistyökumppaneitamme hyvin sujuneesta yhteistyöstä. Olemme luoneet vahvan perustan tulevaisuudelle ja uskon, että BioTiellä on entistä paremmat edellytykset lääkekehitysprojektiensa eteenpäinviemiseksi ja kaupallistamiseksi.




Jari Saarinen
Toimitusjohtaja

Ansaintalogiikka

Biotekniikka- ja lääkekehitysyhtiöiden tulovirta muodostuu yhteistyösopimuksissa sovituista

- ennakkomaksuista (upfront payments)
- virstanpylväsmaksuista (milestone payments)
- tuotteiden myynnistä saatavista rojalteista.

Lääkekehitysprojektien maksujen suuruus riippuu projektin kehitysvaiheesta ja markkinapotentiaalista, sopimustyyppistä ja lisensioitujen oikeuksien laajuudesta.

ENNAKKOMAKSUT

Ennakkomaksut (upfront payments) maksetaan yleensä sopimusten solmimisen yhteydessä. Ennakkomaksun suuruus riippuu projektin markkinapotentiaalista, kehitysvaiheesta, yhteistyön laajuudesta ja kohdeindikaatioiden määrästä. Varhaisen vaiheen (lääkekehityksen prekliinisessä tai kliinisten tutkimusten vaiheessa I) lääkekandidaateista maksetaan joitakin miljoonia dollareita ja myöhäisemmän vaiheen (kliinisten tutkimusten III vaiheessa ja myyntilupavaiheessa) lääkekandidaateista maksetaan ennakkomaksuja keskimäärin kymmeniä miljoonia dollareita. Suurimmat ennakkomaksut ovat yltäneet jopa satoihin miljooniin dollareihin.

VIRSTANPYLVÄSMAKSUT

Virstanpylväsmaksut (milestone payments) maksetaan, kun tutkimusprojekteissa saavutetaan projektin kannalta tärkeitä, ennalta sovittuja tavoitteita. Tyypillisiä virstanpylväitä ovat lääkekandidaatin tehon osoittaminen eläinkokeissa (ns. Proof of Principle) ja kliinisten tutkimusten vaiheiden I, II (ns. Proof of Concept vaihe) tai vaiheen III saattaminen loppuun sekä myyntiluvan anominen ja myyntiluvan saaminen.

Virstanpylväsmaksut vaihtelevat merkittävästi tuotteen kehitysvaiheen mukaan kymmenistä miljoonista dollareista aina satoihin miljooniin dollareihin.

ROJALTIT

Lääkekehitys- ja biotekniikkayhtiöiden lääkkeen myynnistä riippuva tulovirta alkaa lääkkeen tultua markkinoille ja markkinoijan maksaessa myynnistä rojalteja lisenssinantajalle. Rojaltit lasketaan prosentteina tuotteen myynnistä. Sopimusosapuolet jättävät rojaltiprosentit usein julkaisematta.

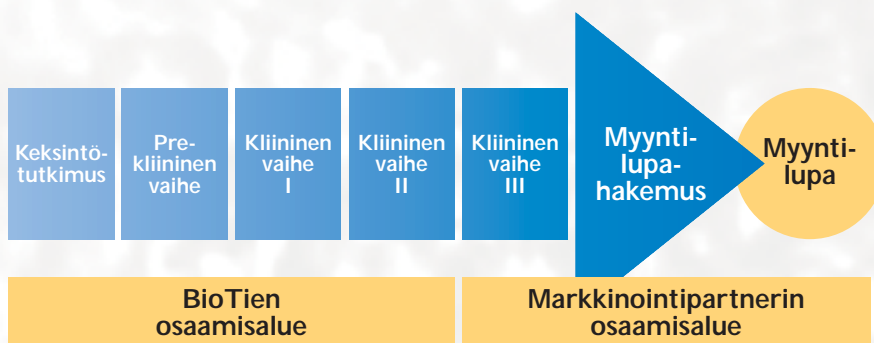
Rojalтин suuruus vaihtelee suuresti riippuen tuotteen kehitysvaiheesta. Varhaisen vaiheen tuotteiden (keksintötutkimusvaihe tai kliinisten tutkimusten vaihe I) rojaltit vaihtelevat muutamasta prosentista aina kymmeneen prosenttiin. Myöhäisen vaiheen (kliinisten tutkimusten vaiheet II–III ja myyntilupavaihe) tuotteista rojaltiprosentit yltävät usein joihinkin kymmeneen prosenttiin.

Visio

BioTien tavoitteena on tulla valitsemillaan alueilla johtavaksi bioalan yritykseksi.

Strategia

- BioTie keskittyy tulehdustautien ja riippuvuussairauksien hoitoon sekä glykomiikkaan.
- BioTien tutkimus- ja kehitystoiminta keskittyy prekliiniseen ja aikaisen vaiheen kliiniseen tutkimukseen.
- BioTien laaja tieteellinen verkosto toimii uusien tuoteideoiden lähteenä. Yhtiöllä on laaja paikallinen ja kansainvälinen tutkimusverkosto. BioTie osallistuu korkealaatuisiin tutkimusprojekteihin ja sillä on mahdollisuus lisensoida kehityshankkeiden tulokset itselleen jatkokehitystä varten.
- BioTielä on hyvin integroitu sisäinen ja ulkoistettu lääkekehitystoiminta. Yhtiö pyrkii hallitsemaan lääkkeiden prekliinisen ja aikaisen vaiheen kliinisen tutkimuksen ja tuotantoprosessien kehittämisen avainalueet. Yhtiö ohjaa omat resurssinsa sellaisiin toimintoihin, joissa sillä on tai joissa se voi kehittää erityistä kilpailuetua, joissa syntyy eniten lisäarvoa tai joissa on strategisesti perusteltua pitää tieto yhtiössä.
- BioTie lisensoi lääkekandidaatit lääkeyhtiöille. Yhtiön strategiana on kaupallistaa tuotteet kullekin kehityshankkeelle optimaalisessa vaiheessa huomioiden tuotteen kehitysvaihe ja yhtiön käytettävissä olevat taloudelliset resurssit, pääsääntöisesti silloin kun lääkekandidaatin teho on voitu osoittaa. BioTien tavoitteena on solmia laajoja ja alueellisesti kattavia (erityisesti Pohjois-Amerikka ja Eurooppa) kehitys- ja markkinointisopimuksia kansainvälisesti merkittävien lääkeyhtiöiden kanssa.

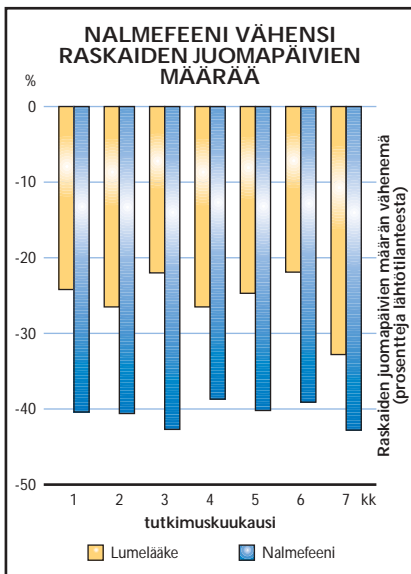


Tutkimus ja tuotekehitys

	TUOTE	KOHDEINDIKAATIO
OPIOIDI-RESEPTORI	Nalmefeeni	Alkoholismi ja alkoholin liikkäyttö.
	Nalmefeeni	Sairaallinen pelihimo (peliriippuvuus).
VAP-1	Monoklonaalinen VAP-1-vasta-aine (vapaliximabi)	Keskivaikeiden ja vaikeiden tulehdussairauksien hoito.* Hengenvaarallisten tulehduksellisten tilojen hoito.**
	Pienimolekyylinen VAP-1 SSAO-entsyymin estäjä	Lieväasteisten ja keskivaikeiden tulehdussairauksien hoito.*
VEREN HYYTYMISTEKIJÄT	Bioteknisesti valmistettu semi-synteettinen pienimolekyylinen hepariini (biohepariini)	Tromboosin eli veritulppien ehkäisy ja hoito potilailla, joilla on syvälaskimotukos, keuhkoveritulppa, sydäninfarkti tai uhkaava sydäninfarkti. Hemodialyysipotilaiden hoito.
$\alpha 2\beta 1$ -INTEGRIINI	Pienimolekyylinen $\alpha 2\beta 1$ integriinisalpaaja	Sydän- ja aivoinfarktin hoito ja verisuonitukosten estäminen. Pahanlaatuisten kasvainten, kuten melanooman, munasarjasyövän, mahasyövän ja eturauhassyövän hoito.
TUTKIMUS		Syöpä, influenssa ja helikobakteeri
		<p>* Nivelreuma, astma, maksatulehduksen ja tulehduksellisten suolistosairauksien (Crohnin tauti, haavainen paksunsuolentulehdus) sekä psoriaasin ja muiden ihon tulehdustilojen hoito.</p> <p>** Sydän- ja aivoinfarktin iskemia-reperfuusio vaurio, elinsiirtojen hyljintäreaktio sekä aikuisten hengitysvaikeusoireyhtymä eli ARDS.</p>

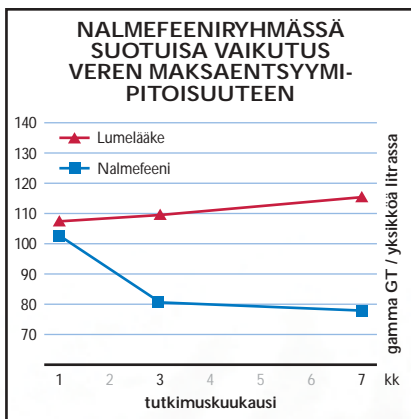
Keksintö- tutkimusvaihe	Johtoyhdisteiden turvallisuuden ja farmakologian evaluointi ja näyttö tehosta eläinkokeissa	Lääkekandidaatin turvallisuuden ja farmakologian evaluointi ja näyttö tehosta eläinkokeissa	Kliininen tutkimus- vaihe lääkekandidaatin turvallisuudesta, farmakologiasta ja alustavasta annoksesta	Kliininen tutkimus- vaihe potentiaalisesti tehokkaan annoksen määrittämiseksi ja sitä seuraava laajempi kliininen tutkimus, jossa valitun annok- sen teho tutkitaan (Proof of Concept)	Myyntiluvan edelly- tyksenä oleva lopullinen kliininen tutkimus turvalli- suudesta ja tehosta
KEKSINTÖ- TUTKIMUS	PREKLIINISEN TUTKIMUKSEN ENSIVAIHE	LÄÄKEVIRAN- OMAISTEN SÄATELEMÄ PREKLIININEN VAIHE I	KLIINISTEN TUTKIMUSTEN VAIHE I	KLIINISTEN TUTKIMUSTEN VAIHE II	KLIINISTEN TUTKIMUSTEN VAIHE III

Riippuvuussairaudet



Suomen 400 potilaan monikeskustutkimuksessa nalmefeeni-ryhmän potilailla raskaiden juomapäivien määrä väheni lähes puoleen seitsemän kuukauden hoidon aikana. Raskaita juomapäiviä ennen tutkimuksen aloitusta oli keskimäärin noin 16 päivää kuukaudessa. Lumelääke-ryhmän potilaat vähensivät juomistaan noin kolmanneksen.

Raskas juomapäivä: Vähintään viisi (naisilla neljä) ravintola-annosta alkoholia päivässä.



Suomen alkoholismitutkimuksessa nalmefeeni-ryhmän potilailla maksaentsyymi gamma-GT:n pieneni merkittävästi seitsemän kuukauden hoidon aikana. Lumelääkettä saaneilla vastaava parannusta ei havaittu.

TAUSTALLA NEUROBIOLOGISIA HÄIRIÖMEKANISMEJA

Riippuvuussairauksien kehittymisen taustalla on useita välittäjäaineisiin perustuvia fysiologisia mekanismeja. Alkoholismia ja muiden riippuvuussairauksien taustalla on muun muassa neurobiologinen mekanismi, joka välittyy keskushermostossa opioidireseptorien kautta.

Riippuvuussairaudet, kuten alkoholiriippuvuus, ovat hyvin monimuotoisia sairauksia, mutta niiden taustalla olevaan neurobiologiseen häiriöön voidaan vaikuttaa lääkähoidolla. Alkoholien nauttiminen vapauttaa aivoissa beetaendorfiinia, elimistön omaa morfiinin kaltaista välittäjäainetta, joka aktivoi aivojen mielihyvakeskuksen opioidireseptoreita ja aiheuttaa alkoholien nauttimiseen liittyvän hyvän olon tunteen. Mielihyvakeskuksen toistuvasta aktivaatiosta saattaa kuitenkin vähitellen syntyä riippuvuuskierte, jonka seurauksena juominen muuttuu pakonomaiseksi ja alkoholiin syntyy voimakas himo. BioTien nalmefeeni-valmiste sitoutuu opioidireseptoreihin, estäen beetaendorfiinin vaikutukset aivoissa.

Viimeaikaiset tutkimustulokset ovat antaneet viitteitä siitä, että beetaendorfiinilla olisi merkittävä osuus myös hillitsemishäiriöiden, esimerkiksi pelihimon, syntymisessä. Hillitsemishäiriöillä onkin monia yhteisiä piirteitä alkoholiriippuvuuden kanssa. Pelihimosta kärsivän potilaan uhkapelaaminen muuttuu vähitellen pakonomaiseksi, potilaan elämää hallitsevaksi ja pelaamiseen kehittyä voimakas himo.

LÄÄKEHOIDOLLA VOIDAAN VÄHENTÄÄ RASKASTA ALKOHOLINKÄYTTÖÄ

Yhtiö sai keväällä 2003 päätökseen ensimmäiset klinisen tutkimusvaiheen III kokeet alkoholismien hoitoon kehitettävällä nalmefeenitablettivalmisteella. Tutkimuksissa selvitettiin nalmefeenin

tehoa ja turvallisuutta alkoholismien ja alkoholien liikakäytön hoidossa ilman psykososiaalista tukihoitoa potilailla, jotka kokivat etteivät hallinneet juomistaan. Tutkimuslääkettä käytettiin ohjeen mukaan alkoholien nauttimista edeltävästi.

Suomen 400 potilaan monikeskustutkimuksessa nalmefeeni-ryhmän potilailla raskaiden juomapäivien määrä väheni lähes puoleen seitsemän kuukauden hoidon aikana. Lumelääke-ryhmän potilaat vähensivät juomistaan noin kolmanneksen ja ero nalmefeeniä ja lumelääkettä saaneiden ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä. Nalmefeeni-ryhmässä olleiden potilaiden maksa-arvot paranivat huomattavasti tutkimuksen aikana, kun taas lumelääkkeellä olleiden pysyi ennallaan tai heikentyivät hieman.

Myös Ison-Britannian 150 potilaan monikeskustutkimuksessa raskaiden juomapäivien määrä väheni lähes puoleen ja ero lumelääke-ryhmään oli samaa suuruusluokkaa kuin Suomen tutkimuksessa. Ison-Britannian tutkimuksessa ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä, koska odotettua useampi potilas keskeytti tutkimuksen.

Molemmista tutkimuksista nalmefeeniä saaneet potilaat kokivat hyötynsä hoidosta tilastollisesti merkitsevästi useammin kuin lumelääkettä saaneet. Tutkimuksissa ei ilmennyt nalmefeenin käyttöön liittyviä vakavia haittoja.





ROHKASEVIA TULOKSIA SAIRAALLOISESTA PELIHIMOSTA KÄRSIVILLÄ POTILAILLA

Yhtiö sai loppukeväästä päätökseen vaiheen II kliinisen tutkimuksen hillitsemishäiriöiden hoitoon kehitettävällä nalmefeenivalmisteella. Yhdysvalloissa tehdyssä lumelääkekontrolloidussa 200 potilaan monikeskustutkimuksessa selvitettiin päivittäin otetun nalmefeenin tehoa ja turvallisuutta sairaalloisesta pelihimosta kärsivillä potilailla.

Tutkimuksen ensisijaisena tehomittarina käytettiin Hollanderin ja DeCarian (Mount Sinai -sairaala, New York) kehittämää asteikkoa, jolla arvioidaan uhkapelaamiseen liittyviä ajatuksia, himoa ja käyttäytymistä. Tutkimuksen tulosten perusteella nalmefeenilla oli tehoa sairaalloisesta pelihimosta kärsivillä potilailla: neljän kuukauden hoidon jälkeen lumelääkettä saaneiden potilaiden keskimääräinen pistemäärä tällä asteikolla oli lähes kaksi kertaa niin suuri kuin nalmefeenia saaneilla potilailla. Ero ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä. Tutkimuksissa ei ilmennyt nalmefeenin käyttöön liittyviä vakavia haittoja.

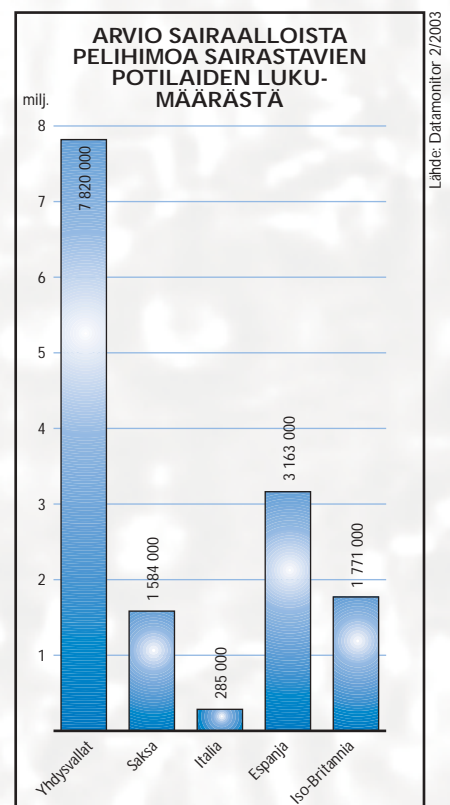
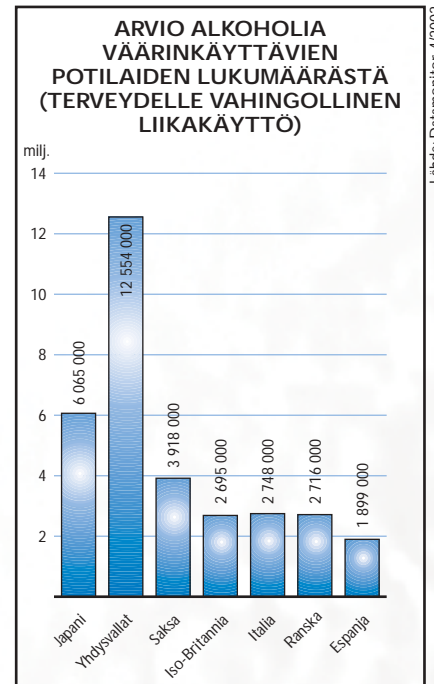
UUSI KASVAVA MARKKINA

Länsimaissa arvioidaan olevan 30-60 miljoonaa alkoholista ja alkoholin liikakäyttäjää. Yksistään Yhdysvalloissa alkoholismien ja siihen liittyvien lisäsairauksien ja onnettomuuksien, tuottavuuden laskun ja ennenaikaisten kuolemien on arvioitu aiheuttavan yhteiskunnalle vuosittain noin 200 miljardin dollarin lisäkustannukset.

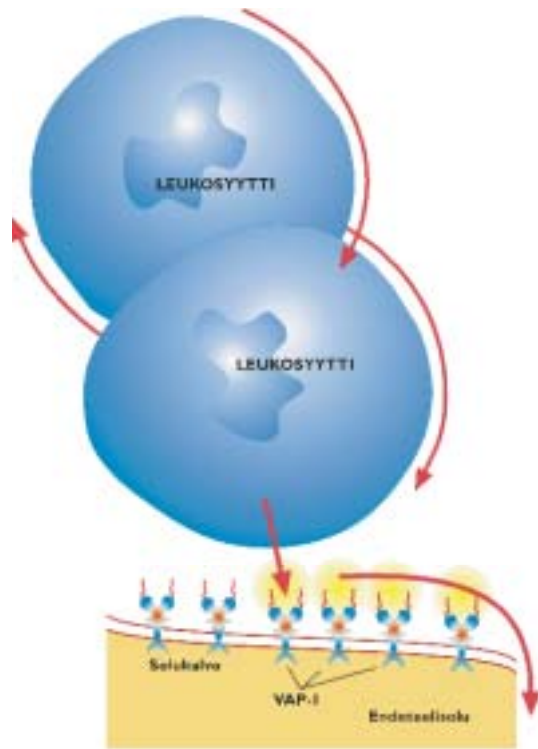
Kaikki alkoholiongelmien hoitoon nykyisin käytetyt lääkkeet ovat muun hoidon, yleensä psykososiaalisen hoito-ohjelman, tukihoitoa. Markkinoilla olevien alkoholismien hoidon tukilääkkeiden käyttötarkoitus on täysraittuuden ylläpitäminen. Näiden hoitojen teho on ollut rajallinen, minkä vuoksi käyttö on ollut vähäistä. BioTie tutkii ensimmäisenä alkoholiongelmien hoitoon tarkoitettua lääkkeen tehoa ensisijaisesti alkoholin käytön vähentämisessä, ilman psykososiaalista lisähoitoa tai täysraittuuden tavoitetta.

Yhdysvalloissa ja Euroopassa 1-3 prosenttia aikuisväestöstä arvellaan sairastavan pelihimoa. Sairaaloista pelihimoa hoidetaan pääasiassa psykososiaalisten hoito-ohjelmien avulla. Yhtiön käsityksen mukaan nyt tehty tutkimus on ensimmäinen näin laaja lääkehoidon kehittämiseen tähtäävä kliininen tutkimus tässä indikaatiossa. Markkinoilla ei ole yhtään lääkettä erityisesti hillitsemishäiriöihin, joten indikaatioon kehitettävällä lääkkeellä on merkittävä markkinapotentiaali.

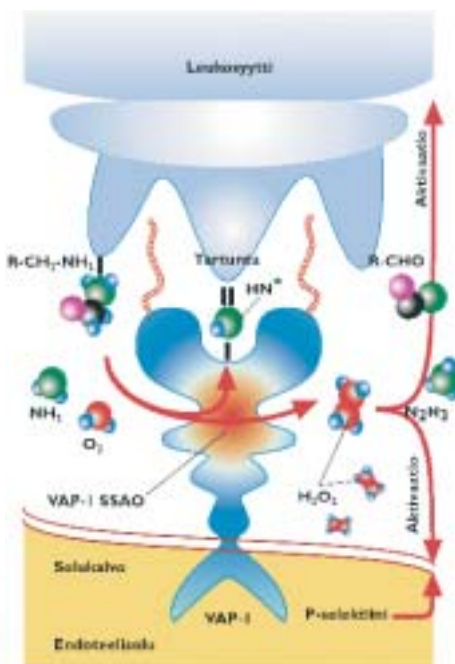
Strategiansa mukaisesti BioTie pyrkii kaupallistamaan projektin nykyisessä kehitysvaiheessa. Yhtiö hakee lisensointipartnereita, jotka vastaisivat nalmefeenin jatkotutkimuksista ja markkinoille viemisestä.



VAP-1 lääkekehityksen kohdemolekyylinä



VAP-1 reseptorit ilmentyvät tulehdusalueen verisuonissa. Valkosolut sitoutuvat niiden välityksellä tulehdusalueen verisuoniin ja hakeutuvat tulehtuneeseen kudokseen.



VAP-1 edistää tulehdusreaktiota myös entsyymaattisesti. VAP-1 SSAO-entsyymi edistää valkosolujen siirtymistä tulehtuneeseen kudokseen sekä synnyttää paikallisesti tulehdusreaktioita edistävää vetyperoksidia.

Normaalissa immuunipuolustusreaktioissa veren valkosoluja eli leukosyyttejä siirtyy verestä tulehtuneeseen kudokseen tunnistatakseen ja tuhoatakseen taudinaiheuttajat, kuten virukset ja bakteerit.

Joskus elimistössä käynnistyy asiaankuulumaton tulehdusreaktio. Näitä sairauksia ovat esimerkiksi autoimmuunisairaudet, kuten nivelreuma, tulehdukselliset suolistosairaudet (Crohnin tauti, haavainen paksusuolentulehdus) ja psoriaasi sekä toisaalta esimerkiksi sydäninfarktiin liittyvä iskemia-reperfuusioaurio ja siirännäisen hylkimisreaktiot. Kaikkien näiden eri syistä johtuvien tautien yhteisenä taudinaiheuttamismekanismina on veren valkosolujen asiaankuulumaton, runsas kerääntyminen sairastuneeseen kudokseen. Oletetaan, että sairastuneessa kudoksessa tapahtuu tulehdusreaktion käynnistävä ”väärä hälytys” ja immuunijärjestelmä hyökkää potilaan omien kudosten kimppeeseen. Esimerkiksi nivelreumassa valkosolujen kertyminen nivelkalvolle aiheuttaa niveltulehduksen, mikä voi johtaa nivelen tuhoutumiseen ja potilaan invalidisoitumiseen.

VAP-1 (vascular adhesion protein-1) on verisuonen sisäpinnalla toimiva tartuntareseptori, joka osallistuu valkosolujen (leukosyytit) siirtämiseen verestä tulehtuneeseen kudokseen. VAP-1:n tiedetään ilmentyvän voimakkaasti tulehdusalueen verisuonissa ja tutkimuksissa on voitu osoittaa, että estämällä VAP-1:n toimintaa voidaan tulehdusta lievittää.

Tartuntareseptorina toimimisen ohella VAP-1 voi edistää tulehdusreaktiota myös entsyymaattisesti. VAP-1 SSAO-entsyymin toiminta tuottaa vetyperoksidia, joka on vanhastaan tunnettu tulehdusta välittävä aine. Tutkimuksissa on voitu osoittaa, että estämällä VAP-1 SSAO-entsyymin toimintaa tulehdusreaktio lievittyy ja myös valkosolujen tarttuminen VAP-1:een vähenee.

BioTien VAP-1 -lääkekehitysohjelmat tähtäävät tulehduksellisten tautien

kuten nivelreuman hoitoon. Kehitteillä olevat lääkkeet salpaavat VAP-1:n toiminnan ja siten estävät valkosolujen haitallista kertymistä tulehtuneeseen kudokseen.

MONOKLONAALISET VASTA-AINEET

Vasta-aineet ovat osa elimistön luonnollista immuunipuolustusjärjestelmää. Vasta-aineet sitoutuvat kohteisiinsa hyvin tarkasti ja kykenevät täten esimerkiksi neutraloimaan toksineja. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat yhden solun klooneista eli identtisistä kopioista peräisin olevia vasta-aineita. Niitä voidaan seuloa laboratoriossa esimerkiksi tietyn sairauden diagnosointiin ja/tai hoitoon. Nykyisiin kliinisissä kehityksessä on yli 100 monoklonaalista vasta-ainetta, mikä edustaa noin 20 prosenttia kaikista kliinisissä kehityksessä olevista biotekniikan tuotteista. Tällä hetkellä lääkemarkkinoilla on 11 terapeuttista vasta-ainemolekyyliä.

VAP-1 -VASTA-AINEPROJEKTI

Vuonna 2003 BioTie sai päätökseen VAP-1-vasta-aineohjelman kimeerisellä monoklonaalisella vasta-aineella (vapaliksiimabi) tehdyn kliinisen vaiheen I tutkimuksen, joka selvitti vapaliksiimabin siedettävyyttä, turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa. Tutkimuslääkettä annettiin turvallisesti 30 terveelle koehenkilölle eikä vakavia haittatapahtumia esiintynyt.

Vapaliksiimabin ensimmäisen kliinisen tutkimuksen tulosten perusteella lääkkeen farmakokineettiset ominaisuudet eivät kuitenkaan täyttäneet pitkäaikaissairauksien hoidolta edellytettäviä kriteerejä.

Vapaliksiimabin ominaisuuksien edelleen kehittämiseksi sen molekyyli-rakennetta on päätetty muokata. Yhdessä lisenssipartnerin kanssa tehdyllä päätöksellä yhtiö on lisäksi aloittanut samanaikaisesti humanisoidun

(ei-kimeerisen) ja kokonaan ihmisperäisen VAP-1 vasta-aineen kehittämisen. Käynnistetyn kehitystyön puitteissa tutkitaan näiden eri vasta-aineteknologioiden strategiset edut VAP-1 vasta-ainesalpauksessa ja tämän perusteella valitaan parhaat edut tarjoava vasta-aine jatkokehitykseen. Valinta jatkokehitykseen arvioidaan tehtävän vuoden 2004 toisella vuosineljänneksellä.

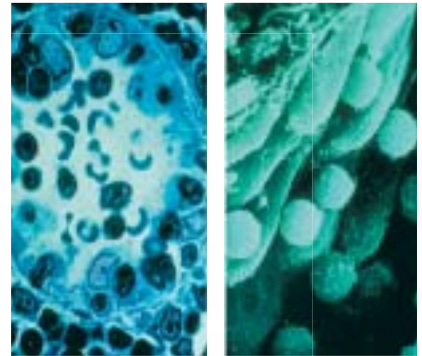
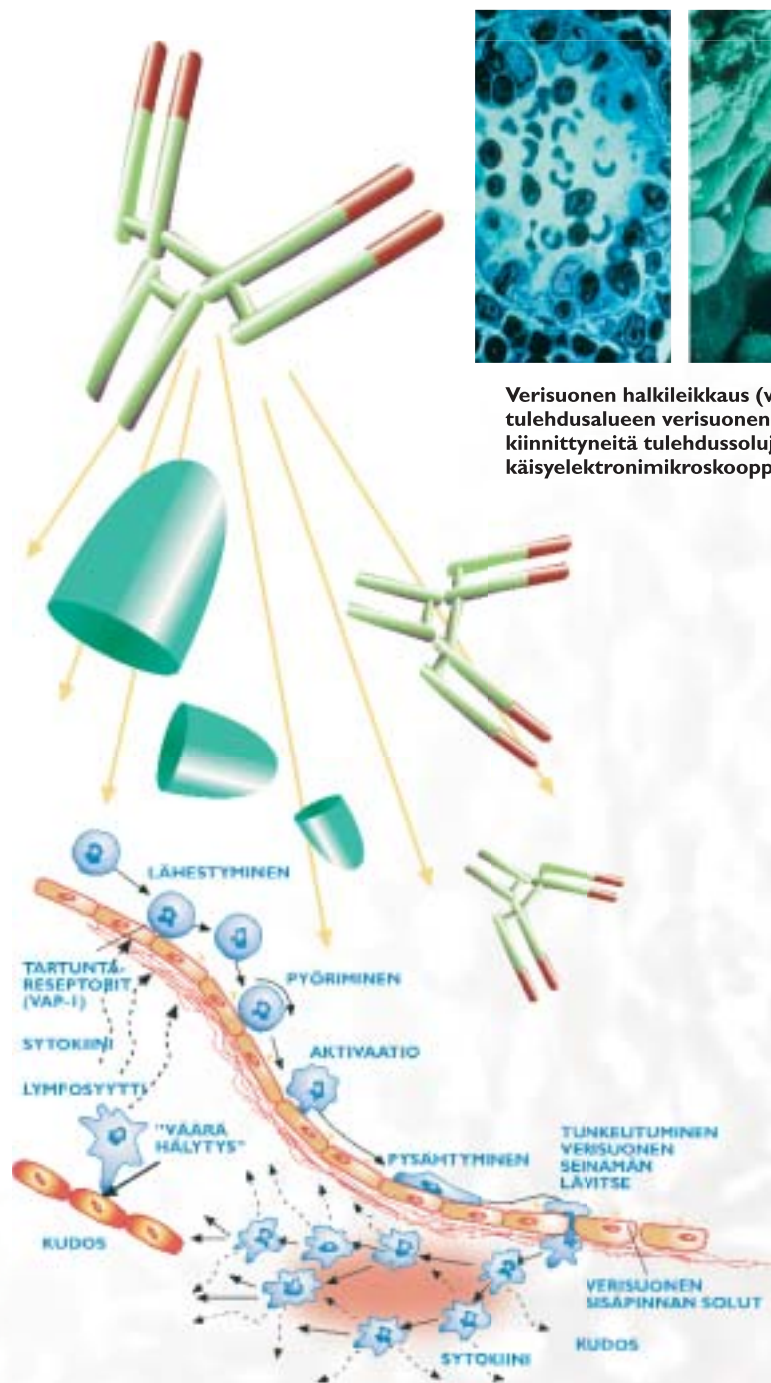
Vuonna 2003 vasta-aineohjelman tärkeimmät yhteistyökumppanit olivat Seikagaku Corporation, Turun yliopisto, Cambridgen yliopisto ja Boehringer Ingelheim.

VAP-1 SSAO ENTSYYMIN ESTÄJÄ

VAP-1 tulehdusreseptorin entsyymaattinen aktiivisuus vaikuttaa valkosolujen tarttumiseen verisuonten pintaan. Valkosolujen kertyminen tulehdusalueelle vähenee merkittävästi, kun VAP-1 tulehdusreseptorin entsyymaattinen toiminta estetään.

Kuluneena vuotena yhteistyössä Åbo Akademin kanssa VAP-1 reseptori onnistuttiin kiteyttämään. Kiteyttäminen on perusta VAP-1 reseptorin kolmiulotteisen rakenteen määrittelyyn, mitä pystytään merkittäväällä tavalla hyödyntämään pienmolekyylisalpaajien jatkokehitystyössä.

BioTien kehittämät pienmolekyyliset inhibiittorit on osoitettu tehokkaiksi lääketieteellisen yleisesti käytämissä niveltulehdusmalleissa. VAP-1 SSAO pienmolekyylisalpaajat vähentävät tilastollisesti merkittävästi rotan kokeellisen niveltulehduksen kliinisiä oireita lumehoitoa saaneeseen kontrolliryhmään verrattuna. Saadut tulokset tukevat näkemystä VAP-1 SSAO entsyymin keskeisestä roolista tulehdustaudeissa ja sitä, että VAP-1 salpauksen perustuva terapia voi olla merkittävä kliinisessä käytössä. VAP-1 SSAO pienmolekyylisalpaajaa kehitetään ensi vaiheessa suun kautta annosteltavaksi lääkkeeksi kroonisten tulehdustautien kuten nivelreuman hoitoon.



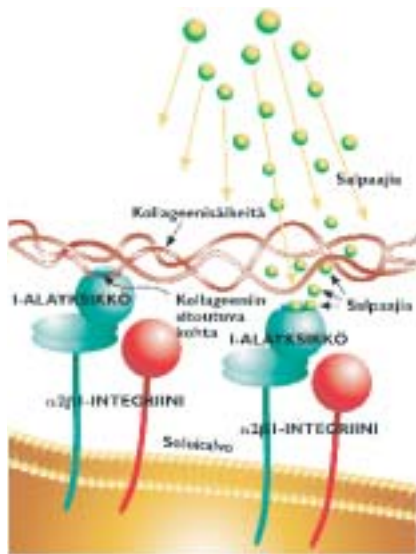
Verisuonen halkileikkaus (vas.) ja tulehdusalueen verisuonen pintaan kiinnittyneitä tulehdussoluja (pyyhkäisyelektronimikroskooppikuva).

ENSIMMÄINEN LISENSOINTISOPIMUS VASTA-AINEOHJELMASTA

Vuonna 2003 BioTie solmi yhtiön ensimmäisen merkittävän lisensointisopimuksen. Vasta-aineohjelmaa koskeva alueellinen lisensointisopimus japanilaisen Seikagaku Corporationin kanssa astui voimaan kesällä 2003. Sopimus on arvoltaan 16,7 miljoonaa dollaria koostuen 2,5 miljoonan

dollarin allekirjoitusmaksusta ja 14,2 miljoonan ns. virstanpylväsmaksuista. Sopimus koskee kolmea indikaatiota: nivelreumaa, psoriaasia ja haavaista paksunsuolen tulehdusta. Sopimuksen kohteena oleva maantieteellinen alue edustaa noin 10 prosenttia maailman lääke-markkinoista. Seikagakulla on sopimuksen mukaan lisäksi erillinen, yhteensä 16,7 miljoonan dollarin arvoinen optio-oikeus BioTien VAP-1 SSAO pienmolekyylisalpaajaan.

Muut tutkimusprojektit



KOLLAGEENIRESEPTORI-INTEGRIINI $\alpha 2 \beta 1$:n SALPAAJEN MAHDOLLISET KÄYTTÖTARKOITUKSET

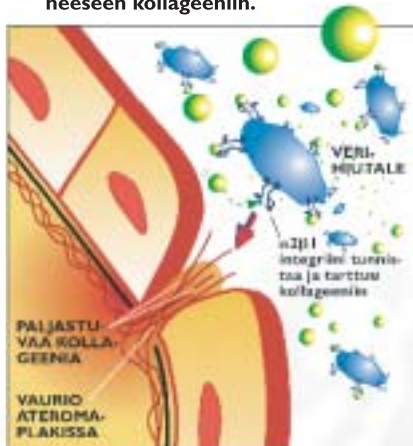
Sydän ja verisuonitaudit

- sydäninfarkti
- aivoveritulppa
- diabetekseen liittyvä retinopatia

Syöpätaudit

- melanooma
- munasarjasyöpä
- mahasyöpä
- eturauhassyövän luuetäpesäkkeet
- syöpäkasvaimien verisuonituksen estäminen

Verisuonitukoksen synty edellyttää verihituleiden aktivoitumista ja aggregoitumista. $\alpha 2 \beta 1$ -integroinisalpaajiin perustuvan antitromboottisen hoidon tavoitteena on estää verisuonitukosten synty salpaamalla verihituleiden sitoutuminen verisuonen endoteelivaurion yhteydessä paljastuneeseen kollageeniin.



BioTien muihin lääkekehitysprojekteihin kuuluvat integriinisalpaajat ja glykomiikan sovelluksista sulfatoidut lineaariset polysakkaridit sekä glykomiikan teknologia-alusta. Kyseiset lääkekehitysprojektit ovat keksintötutkimusvaiheessa tai prekliinisessä tutkimusvaiheessa.

INTEGRIINISALPAAJAT

Solujen ja kollageenin väliset vuorovaikutukset ovat edellytyksenä monille fysiologisille toiminnoille. Samat vuorovaikutukset voivat kuitenkin edistää myös sairauksiin liittyviä mekanismeja, kuten verisuonitukosten syntyä ja syövän leviämistä. BioTie on lääkekehityshankkeessaan keskittynyt $\alpha 2 \beta 1$ -integroiniksi nimettyyn kollageeni-reseptoriin ja kehittää tämän reseptorin toimintaa salpaavia yhdisteitä verisuonitukosten ja syövän hoitoon.

VERISUONITUKOSTEN HOITO JA ENNALTA-EHKÄISY $\alpha 2 \beta 1$ -INTEGRIINI-SALPAAJALLA

Verihituleet tarttuvat kollageeniin $\alpha 2 \beta 1$ -integroinin välityksellä. Terveen valtimonseinämän endoteelisolukerros estää verenkierrossa olevien verihituleiden ja kollageenin vuorovaikutuksen. Vaurioituneessa verisuonen seinämässä kollageeni on esillä ja verihituleiden tarttuminen siihen laukaisee veritulpan syntyyn johtavan tapahtumasarjan. Veritulpan synty estyy, jos verihituleiden tarttuminen kollageeniin ja siitä seuraava verihituleiden aktivoituminen pystytään estämään.

Perimän vaihtelusta johtuen osalla ihmisistä on kohonnut $\alpha 2 \beta 1$ -integroinin määrä verihituleiden pinnalla. Näillä henkilöillä on muita suurempi verisuonitukosten muodostumisalttius. Epidemiologisten tutkimusten perusteella voidaan kohonnutta $\alpha 2 \beta 1$ -integroinin määrää pitää merkittävänä työikäisten ihmisten sydän- ja aivoveritulpan riskitekijänä. Erityisesti potilaat, joilla $\alpha 2 \beta 1$ -integroinin määrä on suuri, hyötyisivät $\alpha 2 \beta 1$ -integroinin salpauksesta veritulppien muodostumisen ehkäisyssä.

SYÖVÄN HOITO $\alpha 2 \beta 1$ -INTEGRIINISALPAAJALLA

Normaalien solujen lisäksi myös syöpäsolut tarvitsevat integriinejä liikkumaan kudoksissa ja muodostaakseen etäpesäkkeitä. Melanooma, eturauhas-, maha- ja munasarjasyöpä ovat syöpä-sairauksia, joissa $\alpha 2 \beta 1$ -integroini näyttäisi osallistuvan syövän leviämiseen. Eturauhassyöpäpotilailla syövän etäpesäkkeiden muodostuminen luumun on merkittävä lääketieteellinen ongelma, jota osaltaan välittää $\alpha 2 \beta 1$ -integroini.



$\alpha 2 \beta 1$ -INTEGRIINI LÄÄKEKEHITYKSEN KOHTEENA

Lääketutkimusohjelma perustuu yksityiskohtaiseen tietoon integriinin kollageeniä sitovan osan, ns. I-alayksikön, kolmiulotteisesta rakenteesta. Integroinin ja siihen sitoutuvan, käärmeenmyrkystä eristetyn, salpausominaisuudet omaavan peptidin tietokoneavusteista mallintamista on hyödynnetty kemiallisten pienimolekyylisen salpaajien suunnittelussa. Ensimmäisistä löytyneistä salpaajista yhtiö on jättänyt patenttihakemuksen vuonna 2003. Salpaajien on osoitettu estävän ihmisen verihituleiden aktivoitumista kollageenikontaktin jälkeen sekä syöpäsolujen tarttumista kollageeniin ja niiden tunkeutumista kollageenia sisältävien kalvojen läpi laboratorio-olosuhteissa. Tutkimusohjelma on toteutettu yhteistyössä Turun yliopiston, Åbo Akademin ja Jyväskylän yliopiston kanssa.

GLYKOMIIKKA JA SEN MAHDOLLISUUDET

Glykomiikka tutkii hiilihydraattien eli sokereiden roolia elimistössä. Glykomiikasta odotetaan seuraavaa suurta murrosta geeni- ja proteiinitutkimuksen jälkeen. Tällä hetkellä laajimmassa kliinisessä käytössä oleva sokerirakenteinen lääke on eläinperäinen hepariini, jota käytetään tromboosiin hoitoon.

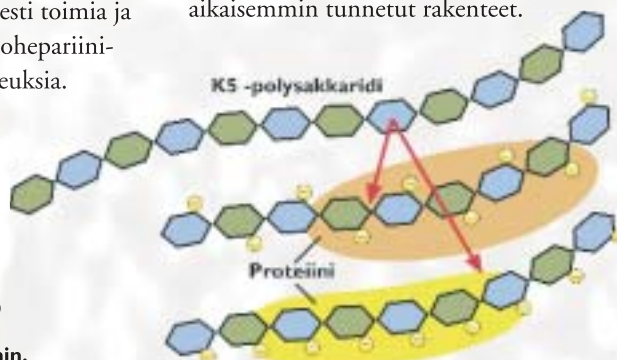
Glykomiikan muita sovellusalueita ovat muun muassa syöpäsairauksien, infektioautien, tulehdustautien ja kudoshylkimisreaktioiden lääkähoidot tai ehkäisy rokotteilla ja tautien diagnosointi. BioTie tutkii mahdollisuutta käyttää sokerirakenteisia lääkkeitä tromboosiin, infektioiden estoon ja hoitoon, tulehdussairauksien hoitoon, syövän kohdennettuun hoitoon ja syöpärokotteina.

SULFATOIDUT LINEAARISET POLYSAKKARIDIT – BIOHEPARIINI

Eläinperäistä hepariinia on käytetty potilaiden hoidossa jo 40-luvulta lähtien. BioTien biohepariini edustaa uudenlaista ei-eläinperäistä sokerirakenteista lääkemolekyyliä ja se on tuotettu yhtiön patentoiman teknologian avulla. Biohepariini on tarkoitettu ensisijaisesti tromboembolisten sairauksien, kuten syvälaskimotukoksen, keuhkoveritulpan ja sepelvaltimotaudista johtuvan pitkittyneen rintakivun hoitoon.

Katsauskaudella BioTie ja Inalco S.p.A. sopivat, että molemmilla osapuolilla on oikeus itsenäisesti toimia ja kaupallisesti hyödyntää biohepariini-projektin immateriaalioikeuksia.

K5-polysakkaridin sulfaatio määrää sen sitoutumisen spesifisiin kohdeproteiineihin.



Tämän ns. Freedom to Operate –statuksen myötä BioTie saa rojaltilivapaat maailmanlaajuiset ei-yksinomaiset hyödyntämis- ja kaupallistamisoikeudet Inalcon kolmeen patenttiin ja Inalco saa vastaavasti toimia samoin yhtiöiden yhdessä omistamien patenttien suhteen. BioTie jatkaa tutkimus- ja kaupallistamistoimintaa yhdessä partneriensä kanssa.

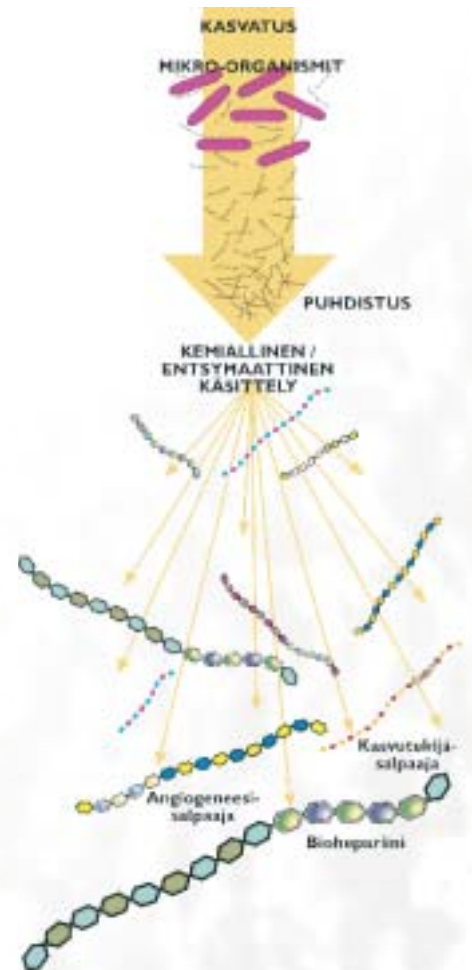
Hemodialysimarkkinoille tarkoitettua biohepariinin kehittämistä yhteistyössä Shimizu Pharmaceuticalsin kanssa jatkettiin yhteistyö- ja tutkimussopimuksen mukaisesti.

SULFATOIDUT LINEAARISET POLYSAKKARIDIT JA SYÖVÄN HOITO

Biohepariinin valmistusteknologiaa käyttäen on mahdollista valmistaa polysakkaridilähtömateriaalia kemiallisesti ja entsyymaattisesti modifioimalla syöpäsolujen kasvutekijäsalpajia. Tällaisten salpajien teho hiirillä tehdyissä syövän etäpesäkkeiden muodostumista mittaavissa tutkimuksissa on jo osoitettu.

GLYKOMIIKAN TEKNOLOGIA-ALUSTA

BioTie käyttää glykomiikkateknologiaa syöpäsolujen ilmentämien hiilihydraattirakenteiden tarkkaan kartoitukseen. Tämä on mahdollistanut sellaisten uusien rakenteiden löytämisen, jotka voivat olla syövän diagnostiikan ja hoidon kannalta tarkempia kuin aikaisemmin tunnetut rakenteet.



K-5 POLYSAKKARIDIEN MAHDOLLISET INDIKAATIOALUEET

- tromboosi
- syöpä
- angiogeneesi
- inflammaatio
- infektiosairaudet
- nivel tulehdus
- nivelkuluma
- astma

Tieteellinen yhteistyöverkosto

BioTie on luonut tiiviit yhteistyösuhteet lääkekehitystoimintansa avainalueille: perustutkimukseen, lääkekehitykseen sekä lääkeaineiden valmistusteknologiaihin ja tuotantoon.

LAAJA HUIPPUTUTKIJOIDEN VERKOSTO LÄÄKEKEHITYSTYÖN TUKENA

BioTiellä on tukenaan laaja suomalaisen ja kansainvälisten tutkijoiden yhteistyöverkosto, mikä tarjoaa yhtiölle mahdollisuuden osallistua korkeatasoisiin kansainvälisiin tutkimuksiin.

Yhtiön tärkeimpiä akateemisia yhteistyökumppaneita ovat:

- Professori David Adams, University of Birmingham. Professori Adamsin ryhmä on viimeisten vuosien aikana tutkinut valkosolujen liikkumismekanismeja ja immuunisäätelyä ihmisen maksassa.
- Tohtori Mike Clark, University of Cambridge. Clark kuuluu monoklonaalisten vasta-ainelääkkeiden kehittämisen pioneereihin.
- Professori Jyrki Heino, Turun yliopisto. Professori Heinin tutkimusryhmän työ keskittyy integriinin rakenne-toiminta-analyysiin ja kollageenireseptoreihin liittyvään soluviestitykseen. Professori Heinin tutkimusryhmä on ensimmäisenä kuvannut $\alpha 2\beta 1$ -integriinireseptorin ja sen peptidiligandin sitoutumisen molekyyllitasolla.
- Professori Sirpa Jalkanen, Turun yliopisto ja Kansanterveyslaitos, Suomen Akatemian professori ja huippuyksikön johtaja. Hän on yli viidentoista vuoden ajan analysoinut valkosolujen liikkumismekanismeja fysiologisten ja patologisten tilojen yhteydessä.

- Professori Mark Johnson, Åbo Akademi. Informaatio- ja rakenneyksikön johtaja. Tällä hetkellä hänen tutkimusryhmänsä selvittää miten lääkeaineet tunnistavat kohdemolekyyliä.

- Tohtori Karl-Anders Karlsson ja glykobiologian tutkimusryhmä Göteborgin yliopistossa. Karlssonin tutkimusryhmä on johtava taudinaiheuttajien tartuntamekanismien tutkimuksessa. Ryhmä on karakterisoitunut useita hiilihydraattireseptoreita ihmis- ja eläinkudoksista eristettyjen glykolipidikirjastojensa avulla.

- Professori Ulf Lindahl, Uppsalan yliopisto. Hänen tutkimustyönsä on keskittynyt hepariinin kaltaisten hiilihydraattien rakenteeseen, biosynteesiin ja toimintaan. Biohepariinin sekä muiden sen kaltaisten sokerirakenteisten molekyylien tuottamiseen soveltuvan teknologian kehitysprojekti on saanut alkunsa EU:n komission rahoittamasta tutkimuksesta.

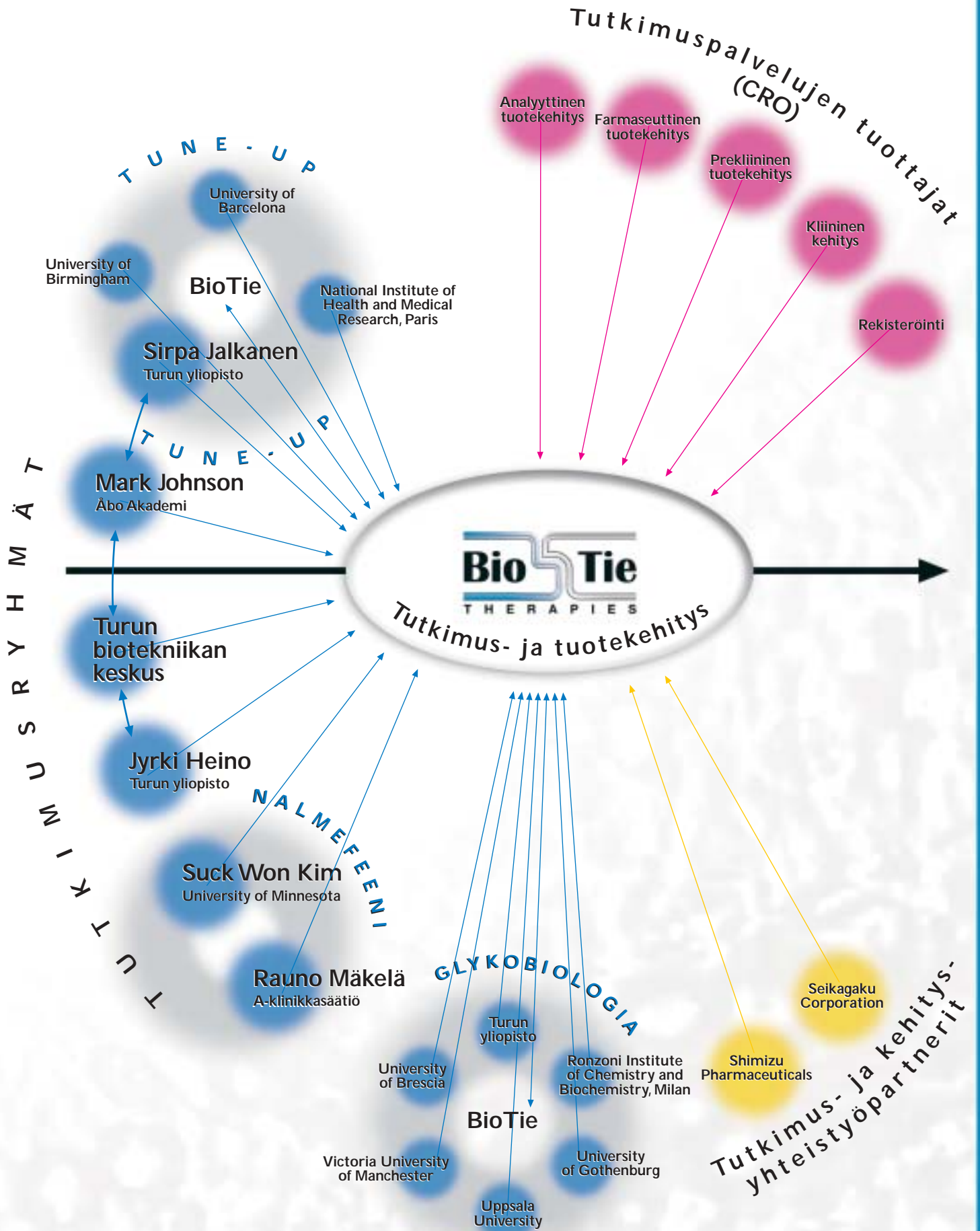
- Professori Benito Casu ja tohtori Giangiacomo Torri, Istituto Scientifico di Chimica e Biochimica "G. Ronzoni", Italia. Hepariinin kaltaisten hiilihydraattien asiantuntijoita.

- Yhtiö on mukana Euroopan Unionin rahoittamissa tutkimusohjelmissa Therapeutic utilization of Novel Enzymes with Unique Adhesion Properties (TUNEUP) sekä Heparanase Inhibitors in Antiangiogenic and Antimetastatic Cancer Therapy (HEPARANASE). Ohjelmiin osallistuvat tutkijat edustavat kohdealueiden parasta tietämystä koko Euroopassa. Yhtiöllä on ohjelmissa ensisijainen oikeus (right of first refusal) koskien uusien keksintöjen ja tekniikoiden hyödyntämistä. TUNEUP 2000–2003 ohjelma tutkii VAP-1:n entsyymaattisia ominaisuuksia. Sitä koordinoi professori Sirpa Jalkanen (MediCity Turku). HEPARANASE ohjelmassa 2002–2005 tutkitaan K5 pohjaisten poly-

sakkariden kykyä estää syövä kasvulle välttämätöntä verisuonien uudismuodostusta sekä etäpesäkkeiden muodostumista. HEPARANASE ohjelmaa koordinoi professori Benito Casu (Ronzoni Institute, Italia).

- Professori Suck Won Kim, University of Minnesota, Psychiatry Department. Tohtori Kim on yksi maailman johtavista asiantuntijoista hillitsemishäiriö-sairauksien lääkehoidoissa.

- Ylilääkäri Rauno Mäkelä, A-klinikkasäätiö. A-klinikkasäätiö on Suomen suurin päihdealan organisaatio.



Hallitus



Hannu Hanhijärvi, *BioTien hallituksen puheenjohtaja*

HLT, syntynyt vuonna 1947. BioTien hallituksen jäsen vuodesta 1998. Hanhijärvi on toiminut johtajana Sitran Life Sciences-pääomasijoitusryhmässä vuodesta 1998. Ennen siirtymistään Sitran palvelukseen hän toimi useissa eri lääke- ja terveydenhuoltoteollisuuden johtotehtävissä, mm. Leaf Groupin tutkimus- ja kehitysjohtajana ja Leiras Oy:n tutkimus- ja tuotekehitysjohtajana. Hanhijärvi on toiminut myös farmakologian ja toksikologian professorina Kuopion yliopistossa. Hän toimii hallituksen jäsenenä/puheenjohtajana useissa eri yrityksissä Suomessa ja ulkomailla.



Juha Jouhki

DI, syntynyt 1966. BioTien hallituksen jäsen vuodesta 2002. Jouhki on yksi Contral Clinicsin ja Contral Pharman perustajista. Vuosina 1996–1999 Jouhki toimi Contral Clinicsin toimitusjohtajana ja vuosina 1998–2002 Contral Pharman hallituksen puheenjohtajana. Nykyisin hän on Thominvest Oy:n toimitusjohtaja. Jouhki on toiminut ja toimii usean eri yhtiön hallituksen jäsenenä.



Kalevi Kurkijärvi

FT (biokemia), syntynyt vuonna 1952. BioTien hallituksen jäsen vuodesta 1995, puheenjohtaja vuosina 1995–2000. Kurkijärvi on BioFund Management Oy:n perustajaosakas ja hallituksen puheenjohtaja. Hän toimii myös perheyhtiönsä Biketex Oy:n toimitusjohtajana ja hallituksen puheenjohtajana. Kurkijärvi on toiminut johtajana Sitran Life Sciences-pääomasijoitusryhmässä sekä Wallac Oy:n varatoimitusjohtajana ja Pharmacia Diagnostics Production Oy:n toimitusjohtajana. Hän on toiminut ja toimii useissa eri yhtiöissä hallituksen jäsenenä/puheenjohtajana Suomessa, Ruotsissa, Englannissa ja Yhdysvalloissa.

Johtoryhmä



Jari Saarinen, *toimitusjohtaja*

KTM, syntynyt 1959. BioTien palveluksessa vuodesta 2000. Toimi vuodesta 2000 vuoteen 2002 yhtiön talousjohtajana. Ennen siirtymistään BioTien palvelukseen Saarinen oli MacGREGOR Groupin palveluksessa vuosina 1999–2000 talousjohtajana Global Services-divisioonassa ja vuosina 1992–1998 konsernin talousjohtajana yhtymähallinnossa. Vuosina 1983–1992 hän toimi controllerina Kone-Yhtymän eri yksiköissä Suomessa, Yhdysvalloissa ja Kanadassa.



Kai Lähdesmäki, *liiketoiminnan kehitysjohtaja*

VTM, syntynyt 1945. BioTien palveluksessa vuodesta 1999. Ennen siirtymistään BioTien palvelukseen hän toimi vuosina 1990–1999 MediNet International Oy:n toimitusjohtajana ja hallituksen jäsenenä. Vuosina 1973–1990 hän toimi Farnos Yhtymä Oy:ssä aluevientipäällikkönä, vientijohtajana ja viimeiset kuusi vuotta yhtymän kansainvälisen ryhmän toimialajohtajana sekä yhtiön sisäisen johtokunnan jäsenenä.



Timo Veromaa, *tutkimus- ja tuotekehitysjohtaja*

LT, lääkealan erityispätevyys, syntynyt 1960. BioTien palveluksessa vuodesta 1998. Aiemmin hän on toiminut Schering Oy:n lääketieteellisenä johtajana vuosina 1996–1998 ja Collagen Corporationin (Kalifornia, USA) tutkimus- ja projektijohtajana vuosina 1994–1996. Hän on toiminut Postdoc Fellow'na Stanfordin yliopistossa (Kalifornia, USA) vuosina 1990–1993 ja tutkijana Turun yliopistossa vuosina 1985–1990.

Henkilöstö

BioTien henkilöstömäärä oli vuoden 2003 lopussa 55 henkilöä, joista yli 2/3 työskenteli Turun yksikössä ja alle 1/3 Viikin yksikössä. Vuoden alussa henkilöstöä oli 103. Vähennys oli seurausta toimintojen selkiinnyttämisestä ja fokusalueisiin keskittymisestä.

Henkilöstöstä naisia on 37 ja miehiä 18. Henkilöstön keski-ikä on 37 vuotta. Koulutustausta on korkeakoulupainotteinen: ylempi korkeakoulututkinto 65% (tohtorin tutkinto 22%), insinööri 8%, laborantti/bioanalyttikko 13% ja muut 14%. Biotie Therapiesin vahvuutena on henkilöstön tasapainoinen osaamistausta ja kokemus niin akateemisesta maailmasta kuin liike-elämästäkin.

Yhtiön tärkeänä tavoitteena on säilyttää keskeinen voimavaransa, ammattitaitoinen ja motivoitunut henkilöstö. Kulunut vuosi on sopeuttamistoimista johtuen ollut erittäin haasteellinen yhtiölle ja raskas henkilöstölle. Tehtävässä on kuitenkin onnistuttu ja avainresurssit on pystytty säilyttämään. Vuoden aikana on keskitytty perusammattitaidon vahvistamiseen, esimieskoulutukseen sekä muutosprosessin tukeen. Loppuvuonna käynnistettiin BioTien organisaation ja toiminnan kehittämisohjelma.

Henkilöstön erityisvahvuutena ovat myös laajat ja monipuoliset yhteydet tiedeyhteisöihin ja lääkekehitysorganisaatioihin. Yhtiön henkilöstöä toimii asiantuntijoina monilla tahoilla, mm. Tekes-projektien työryhmissä. BioTien asiantuntijat osallistuvat aktiivisesti tieteelliseen julkaisutoimintaan ja luennoivat tieteellisissä kongresseissa sekä muissa koulutustapahtumissa.

Kulunut vuosi laajoine sopeuttamismuutoksineen on tuonut henkilöstöstä esiin erinomaista venymiskykyä, joustavuutta mukautua vallitseviin olosuhteisiin ja vastuuntuntoa hoitaa työtehtävät supistetulla organisaatiolla. Muutosvalmius on korkealla tasolla. Työyhteisöä kuvaavat hyvin sanat korkealaatuinen osaaminen, innovointikyky sekä aktiivisuus ja hyvä yhteishenki.



Hallituksen toimintakertomus

KATSAUS TILIKAUDEN TOIMINTAAN

Biotie Therapies on lääkekehitysyhtiö, jonka tutkimuksen ja lääkekehityksen painopistealueet ovat riippuvuusairaudet, tulehdussairaudet ja glykobiologia. Lääkeainekandidaatteja pyritään kehittämään pääsääntöisesti tutkimusvaiheesta kliinisen vaiheen II tutkimuksiin (Proof of Concept). Tutkimusta ja -tuotekehitystä tehdään yhteistyössä akateemisten tutkimusryhmien ja tutkimus- ja tuotantopalveluja tuottavien organisaatioiden kanssa.

TOTEUTETTU TOIMINNAN TEHOSTAMISOHJELMA

Yhtiö toteutti toiminnan tehostamisohjelman projektiportfolion fokusoinniseksi ja kustannusten alentamiseksi. Ohjelman toteutuksen seurauksena operatiiviset kustannukset pienenevät tilikaudella 10 miljoonaa euroa (40%) edelliseen vuoteen verrattuna.

BioTie siirsi alkoholin liikakäytön ja alkoholiriippuvuuden hoitoon keskittyneen ContrAl Clinics -liiketoimintansa uuteen yhtiöön (Novalco Oy), jonka omistavat Clinics-liiketoiminnan avainhenkilöt. Järjestelyn yhteydessä BioTien Contral Clinics -liiketoiminnassa työskennelleet 4 henkilöä, liiketoiminnan käyttöomaisuus sekä liiketoimintaan liittyvät sopimukset ja velvoitteet ovat kokonaisuudessaan siirtyneet uuteen yhtiöön nimellistä vastiketta vastaan 1.1.2003 lukien. Siirretty liiketoiminta oli tappiollista ja sen liikevaihto vuodelta 2002 oli 0,2 miljoonaa euroa. BioTie ei ole uuden yhtiön osakas, mutta sillä on myöntämänsä pääomallainan perusteella halutessaan oikeus merkitä enintään 25%:a uuden yhtiön osakkeista.

BioTie myi 30.1.2003 allekirjoitetun sopimuksen mukaisesti prosessikehityksensä ja tuotantoyksikkö-liiketoimintansa uuteen yhtiöön, Biovian Oy:öön, jonka omistavat ko. yhtiön johto, avainhenkilöt ja BioTie. Järjestelyn yhteydessä Biovian Oy:öön siirtyi 14 henkilöä, liiketoiminnan käyttöomaisuus sekä liiketoimintaan liittyvät sopimukset ja velvoitteet 1.2.2003 lukien. BioTie jäi Biovian Oy:n merkittäväksi asiakkaaksi ja osakkaaksi 9,9 % osuudella.

Kustannusrakenteen sopeuttamiseksi BioTie aloitti toukokuussa 2003 henkilöstöä koskevat yt-neuvottelut. Neuvottelut koskivat kaikkia henkilöstöryhmiä. Yt-neuvottelujen tuloksena BioTie irtisanoi 9 henkilöä. Irtisanomiset koskivat hallinto-, liiketoiminnan kehitys- sekä tutkimus- ja tuotekehityshenkilöstöä.

Viimeisenä osana yhtiön toiminnan tehostamisohjelmaa BioTie päätti keskittää toimintansa Turkuun. Yhtiö oli tutkinut eri vaihtoehtoja kustannusrakenteensa keventämiseksi Viikin tutkimusyksikön osalta, mukaanlukien omistusjärjestelyt kevästä 2003 lähtien. Yhtiön Helsingin Viikissä sijaitseva toimipiste lakkautettiin yhtiön keskittäessä toimintansa Turkuun. Viikin yksikössä työskenteli keksintövaiheen tutkimuksessa ja tukitoiminnossa 16 henkilöä, joista 14 henkilön työsuhteet irtisanoitiin tammikuussa 2004 yt-neuvottelujen jälkeen.

KLIINISESSÄ VAIHEESSA OLEVAT LÄÄKEKEHITYSPROJEKTIT

NALMEFEENIPROJEKTI

Nalmefeeni alkoholismien hoitoon

Yhtiö sai toisella vuosineljänneksellä päätökseen ensimmäiset kliinisen tutkimusvaiheen III kokeet alkoholismien hoitoon kehitettävällä nalmefeeni-tablettivalmisteella. Tutkimukset toteutettiin Suomessa ja Isossa-Britanniassa ja niissä selvitettiin nalmefeenin tehoa ja turvallisuutta alkoholismien ja alkoholin liikakäytön hoidossa ilman psykososiaalista tukihoidoa potilailla, jotka kokivat etteivät hallinneet juomistaan.

Molemmat tutkimukset olivat monikeskustutkimuksia, joissa nalmefeeni verrattiin lumelääkkeeseen. Suomessa tutkimukseen osallistui 400 potilasta ja Isossa-Britanniassa 150 potilasta. Lääkehoidon kesto oli molemmissa tutkimuksissa 28 viikkoa. Tutkimuslääkettä käytettiin ohjeen mukaan alkoholin nauttimista edeltävästi.

Suomen tutkimuksessa nalmefeeni-ryhmän potilailla raskaiden juomapäivien määrä väheni lähes puoleen. Lumelääkeryhmän potilaat vähensivät juomistaan noin kolmanneksen ja ero nalmefeeni- ja lumelääkettä saaneiden ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä. Myös Ison-Britannian tutkimuksessa raskaiden juomapäivien määrä väheni lähes puoleen ja ero ryhmien välillä oli samaa suuruusluokkaa kuin Suomen tutkimuksessa. Ison-Britannian tutkimuksessa ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä, koska odotettua useampi potilas keskeytti tutkimuksen. Molemmissa tutkimuksissa nalmefeeni- ja lumelääkettä saaneet potilaat kokivat hyötynsä hoidosta tilastollisesti merkitsevästi useammin kuin lumelääkettä saaneet. Tutkimuksissa ei ilmennyt nalmefeenin käyttöön liittyviä vakavia haittoja.

Kaikki alkoholi-ongelmien hoitoon nykyisin käytetyt lääkkeet ovat muun hoidon, yleensä psykososiaalisen hoito-ohjelman, tukihoidon. Markkinoilla olevien alkoholismien hoidon tukilääkkeiden käyttötarkoitus on täysraittiuuden ylläpitäminen. BioTie tutkii ensimmäisenä alkoholi-ongelmien hoitoon tarkoitettua lääkkeen tehoa ensisijaisesti alkoholin käytön vähentämisessä, ilman täysraittiuuden tavoitetta.

Saadut tulokset osoittavat, että pelkällä lääkehoidolla voidaan vähentää raskasta alkoholinkäyttöä.

Nalmefeeni hillitsemishäiriöiden hoitoon

Yhtiö sai toisella vuosineljänneksellä päätökseen vaiheen II kliinisen tutkimuksen hillitsemishäiriöiden hoitoon kehitettävällä nalmefeeni-valmisteella. Yhdysvalloissa tehdystä lumelääkekontrolloidussa 200 potilaan monikeskustutkimuksessa selvitettiin päivittäin otetun nalmefeenin tehoa ja turvallisuutta sairaallosesta pelihimosta kärsivillä potilailla.

Tutkimuksen ensisijaisena tehonmittarina käytettiin Hollanderin ja DeCarian (Mount Sinai -sairaala, New York) kehittämää asteikkoa, jolla arvioidaan uhkapelaamiseen liittyviä ajatuksia, himoa ja käyttäytymistä. Tutkimuksen tulosten perusteella nalmefeenilla oli tehoa sairaallosesta pelihimosta kärsivillä potilailla: neljän kuukauden hoidon jälkeen lumelääkettä saaneiden potilaiden keskimääräinen pistemäärä tällä asteikolla oli lähes kaksi kertaa niin suuri kuin nalmefeeni- saaneilla potilailla. Ero ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä. Tutkimuksissa ei ilmennyt nalmefeenin käyttöön liittyviä vakavia haittoja.

Tilikaudella nalmefeenin kliinisten tutkimusten tulosten analysointi on jatkunut ja kaikkien kolmen nalmefeeni-tutkimuksen loppuraporttien arvioidaan valmistuvan vuoden 2004 ensimmäisellä vuosipuoliskolla. Tulokset tullaan raportoimaan muun muassa alan kansainvälisissä tieteellisissä kokouksissa.

NALMEFEENIPROJEKTIN KAUPALLISTAMINEN

Strategiansa mukaisesti BioTie pyrkii kaupallistamaan nalmefeeni-projektin nykyisessä kehitysvaiheessa.

VAP-1 MONOKLONAALISTEN VASTA-AINEIDEN LÄÄKEKEHITYSPROJEKTI

Vapaliximabi, BTT-1002 on kimeerinen IgG2 -vasta-aine. Se on kehitetty yhteistyössä Cambridgen yliopiston, Turun yliopiston ja Boehringer Ingelheimin kanssa. Vapaliximabi on ensisijaisesti tarkoitettu kroonisten tulehdustautien kuten nivelreuman hoitoon.

Kliiniset tutkimukset vapaliximabilla alkoivat vuoden 2002 toisella puoliskolla ja yhtiö sai vaiheen I kliinisen tutkimuksen päätökseen 2003 toisen vuosineljänneksen aikana. Tutkimuslääkettä annettiin turvallisesti kaikkiaan 30 terveelle koehenkilölle eikä vakavia haittatapahtumia ilmennyt. Vapaliximabin ensimmäisen kliinisen tutkimuksen tulosten perusteella lääkkeen farmakokineettiset ominaisuudet eivät kuitenkaan täyttäneet pitkäaikaissairauksien hoidolta edellytettäviä kriteerejä.

Vapaliximabin ominaisuuksien edelleen kehittämiseksi sen molekyyli-rakennetta on päätetty muokata. Yhdessä lisenssipartnerin kanssa tehdyllä päätöksellä yhtiö on lisäksi aloittanut samanaikaisesti humanisoidun (ei-kimeerisen) ja kokonaan ihmisperäisen VAP-1-vasta-aineen kehittämisen. Käynnistetyn kehitystyön puitteissa tutkitaan näiden eri vasta-aineteknologioiden strategiset edut VAP-1-vasta-ainosalpauksessa ja tämän perusteella valitaan parhaat edut tarjoava vasta-aine jatkokehitykseen. Valinta jatkokehitykseen arvioidaan tehtävän vuoden 2004 toisella vuosineljänneksellä.

VAP-1 OHJELMAN KAUPALLISTAMINEN

BioTie allekirjoitti huhtikuussa alueellisen lisensiointisopimuksen japanilaisen Seikagaku Corporationin kanssa yhtiön VAP-1-vasta-aineprojektista. Sopimus astui voimaan 30.6.2003. Lisensiointisopimuksen ehtojen mukaan Seikagakulla on yksinoikeus BioTien kehittämään VAP-1 monoklonaaliseen vasta-aineeseen ja sen patenttien kaupalliseen hyödyntämiseen Japanin, Taiwanin, Singaporen, Uuden Seelannin ja Australian markkinoilla. Alueellinen lisensiointisopimus koskee erityisesti kolmea indikaatiota: nivelreumaa, psoriaasia ja haavaista paksusuolen tulehdusta.

Lisensiointisopimus on arvoltaan yhteensä 16,7 miljoonaa dollaria koostuen 2,5 miljoonan dollarin allekirjoitusmaksusta sekä 14,2 miljoonan dollarin virstanpylväsmaksuista. Virstanpylväsmaksut maksetaan, kun vasta-aine edistyy kliinisissä tutkimuksissa yhteisesti sovittujen tavoitteiden mukaisesti. Kun vasta-aine on tullut markkinoille lisenssialueella, tulee

BioTie lisäksi saamaan merkittäviä rojalitituloja yhtiön patenttien voimassaoloaikana.

Lisensiointisopimuksen ehtojen mukaisesti Seikagaku Corporationilla on lisäksi lisensiointioptio BioTien pienmolekyylisen VAP-1 SSAO-entsyymin salpaaajan. Lisensiointioptio koskee samoja maantieteellisiä alueita ja indikaatioalueita kuin tilikaudella solmittu sopimus ja on arvoltaan 16,7 miljoonaa dollaria.

TUTKIMUSTOIMINTA

VAP-1 SSAO pienmolekyylisalpaajien seulontaohjelma ja prekliininen tutkimus on edennyt suunnitellusti. Tilikauden aikana yhtiö yhteistyössä Åbo Akademin kanssa onnistui kiteyttämään VAP-1 reseptorin. Kiteyttäminen on perusta VAP-1 reseptorin kolmiulotteisen rakenteen määrittelyyn, mitä pystytään merkittäväällä tavalla hyödyntämään pienmolekyylisalpaajien kehitystyössä. Yhtiö jätti tilikauden aikana VAP-1 kiderakennetta koskevan patenttihakemuksen. VAP-1 SSAO pienmolekyylisalpaajaa kehitetään ensi vaiheessa kroonisten tulehdustautien kuten nivelreuman hoitoon.

Turun yliopiston, Åbo Akademin ja Jyväskylän yliopiston kanssa jatkettiin uusien alfa2beta1-integriinisalpaajien seulontaa ja prekliinistä tutkimusta. Alfa2beta1-integriinisalpaajat tarjoavat uusia keinoja estää verisuonivaurion aiheuttamia verisuonitukoksia ja syöpäsolujen leviämistä.

Hemodialyysimarkkinoille tarkoitettuna biohepariinin kehittäminen yhteistyössä Shimizu Pharmaceuticalsin kanssa jatkui yhteistyö- ja tutkimussopimuksen mukaisesti. Sopimus päättyi tässä muodossa 31.12.2003, mutta yhteistyö Shimizun kanssa jatkuu. Biohepariini edustaa uudenlaista sokerirakenteista lääkemolekyyliä ja se on tuotettu yhtiön patentoiman teknologian avulla yhteistyössä italialaisen Inalco SpA:n kanssa.

BioTie ja Inalco S.p.A. sopivat 23.7.2003 biohepariiniprojektin jatkosta siten, että molemmille osapuolille annetaan oikeus itsenäisesti toimia ja kaupallisesti hyödyntää biohepariiniprojektin immateriaali-oikeuksia. Tämä ns. Freedom to Operate -statuksen myötä BioTie saa rojaltivapaat maailmanlaajuiset ei-yksinomaiset hyödyntämis- ja kaupallistamisoikeudet Inalcon kolmeen patenttiin ja Inalco saa vastaavasti toimia samoin yhtiöiden yhdessä omistamien patenttien suhteen. BioTie jatkaa tutkimus- ja kaupallistamistoimintaa yhdessä partneriensä kanssa.

Glykomiikkateknologialla yhtiö on identifioinut uusia syöpäsoluille spesifisiä sokerirakenteita ja jatkanut polyvalenssiteknologian soveltamista sokerirakenteisten lääkkeiden tutkimukseen ja kehitykseen.

VAP-1 -tulehdusreseptoritutkimuksessa ja polysakkariditeknologiassa BioTie jatkoi toimintaa kahdessa Euroopan yhteisön rahoittamassa tutkimuskonsortiossa, joissa tutkitaan uusia sovelluksia VAP-1 SSAO-entsyymin inhibiittoreille ja modifioiduille polysakkaridihdisteille. BioTiellä on konsortioissa ensisijaiset oikeudet tutkimustulosten kaupalliseen hyödyntämiseen.

LIKEVAIHTO

Liikevaihto tilikaudella oli 2,2 miljoonaa euroa ja muodostui pääosin Seikagaku Corporationin kanssa solmitun lisensiointisopimuksen allekirjoitusmaksusta, joka oli 2,2 miljoonaa euroa. Seikagaku pidätti 10 prosentin lähdeveron heinäkuussa maksamastaan allekirjoitusmaksusta perustuen Japanin ja Suomen väliseen verosopimukseen. Verosopimuksen nojalla BioTie voi vähentää lähdeveron maksuvuoden tai sitä seuraavan vuoden verotettavan tuloksensa perusteella määräytyvästä verosta Suomessa. Seikagakun pidättämä lähdevero on raportoitu tuloverot -erässä eikä sitä ole kirjattu saataviin, koska sen hyödyntäminen BioTien tuloverotuksessa on epävarmaa.

Liikevaihto edellisenä vuonna vastaavana ajanjaksona oli 0,2 miljoonaa euroa ja koostui pääosin kliinikaaliiketoiminnasta.

TULOS

Liikevoitto (tappio) tilikaudella oli -12,4 miljoonaa euroa. Edellisenä vuonna vastaava luku oli -26,3 miljoonaa euroa. Tutkimus- ja kehityskustannukset olivat tilikaudella 11,9 miljoonaa euroa (vuonna 2002 21,5 miljoonaa euroa). Viikin tutkimuskeskuksen sulkemiseen liittyvistä kustannuksista tehtiin 0,4 miljoonan euron kustannusvaraus. Osakeannin järjestelykustannukset olivat 0,7 miljoonaa euroa. Yhtiön hankkeiden patenttisuojaa on edelleen vahvistettu. Patentointikustannukset on kirjattu vuosikuluiksi.

RAHOITUS

Teknologian kehittämiskeskus (Tekes) myönsi 5,9 miljoonaa euroa lisärahoitusta BioTien lääkekehitysohjelmille. Huhtikuussa 2003 myönnetty tuotekehitysavustukset ja pääomallinat kattavat yhtiön tiettyjä lääkekehityskustannuksia vuoden 2002 lokakuusta vuoden 2004 puoliväliin saakka. Eri kehitysohjelmien Tekesiltä saama rahoitus vaihtelee projektikohtaisesti ja kattaa 50-60 prosenttia projektien kustannuksista. Pääomallinarahoituksen osuus myönnetystä määrästä on 4,7 miljoonaa euroa.

Yhtiö toteutti toisen vuosineljänneksen aikana osakkeenomistajien merkintäetuoikeuteen perustuvan uusmerkinnän ja keräsi uutta pääomaa noin 10,5 miljoonaa euroa.

BioTien omavaraisuusaste 31.12.2003 oli -32,3 % (vuonna 2002 -19,1%). Yhtiön likvidit varat olivat 31.12.2003 10,4 miljoonaa euroa (8,7 miljoonaa euroa vuonna 2002). Likvidit varat yhdessä jo myönnetyn tutkimus- ja kehitysrahoituksen kanssa riittävät yrityksen toiminnan rahoittamiseen vuoden 2004 loppuun ilman tuotteiden kaupallistamisesta saatavia tuloja. Yhtiö ei odota saavansa ns. virstanpylväsmaksuja Seikagaku Corporationin kanssa solmitusta lisenssisopimuksesta vuoden 2004 aikana.

Tilikauden lopussa yhtiöllä oli pääomalainaa 11,0 miljoonaa euroa ja vieraan pääoman ehtoista lainaa 5,7 miljoonaa euroa.

INVESTOINNIT JA KASSAVIRTA

Yhtiön investoinnit tilikaudella olivat 57 tuhatta euroa (vuonna 2002 1.090 tuhatta euroa). Investoinnit koostuivat tutkimus- ja kehitystoiminnan laitteista. Kassavirta ennen rahoitusta oli -12,1 miljoonaa euroa (vuonna 2002 -25,7 miljoonaa euroa).

KATSASKAUDEN AIKANA PIDETYT YHTIÖKOKOUKSET

Biotie Therapies Oyj:n varsinainen yhtiökokous pidettiin 29.4.2003. Yhtiökokous käsittelee ja päätti yhtiöjärjestyksen 12 §:n mukaiset asiat sekä yhtiön hallituksen ehdotukset osakeantivaltuutuksesta sekä valtuutuksesta omien osakkeiden luovuttamiseen. Yhtiökokous vahvisti tuloslaskelman ja taseen sekä myönsi vastuuvapauden hallituksen jäsenille ja toimitusjohtajille. Hallituksen kokoonpano sekä tilintarkastajat säilyivät ennallaan.

Varsinainen yhtiökokous päätti hallituksen esityksen mukaisesti antaa hallitukselle valtuutuksen päättää osakepääoman korottamisesta uusmerkinnällä, antamalla optio-oikeuksia tai ottamalla vaihtovelkakirjalainoja. Valtuutuksen nojalla yhtiön osakepääomaa voidaan korottaa yhdessä tai useamassa erässä siten, että yhtiön osakepääoma voi nousta enintään 50 000 eurolla ja osakemäärä enintään 2 500 000 kappaleella. Valtuutus on voimassa seuraavaan varsinaiseen yhtiökokoukseen saakka, kuitenkin enintään yhden vuoden varsinaisen yhtiökokouksen päätöksestä lukien.

Varsinainen yhtiökokous valtuutti hallituksen myös päättämään yhtiön hallussa olevien omien osakkeiden luovuttamisesta. Valtuutus kattaa yhtiön hallussa olevat 819 000 osaketta, mikä on vähemmän kuin 4,7 prosenttia yh-

tiön osakepääomasta ja kaikista äänistä ennen kesäkuussa toteutettua antia. Valtuutus on voimassa seuraavaan varsinaiseen yhtiökokoukseen saakka, kuitenkin enintään yhden vuoden yhtiökokouksen päätöksestä lukien.

Biotie Therapies Oyj:n ylimääräinen yhtiökokous pidettiin 26.5.2003. Ylimääräinen yhtiökokous päätti yhtiön hallituksen ehdotuksen mukaisesti yhtiön osakepääoman korottamisesta osakkeenomistajien merkintäetuoikeuteen perustuvalla uusmerkinnällä. Uusmerkinnällä yhtiön osakepääomaa päätettiin korottaa vähintään 0,02 eurolla ja enintään 524 236,76 eurolla laskemalla liikkeeseen vähintään yksi (1) ja enintään 26 211 838 uutta osaketta kirjanpidolliselta vasta-arvoltaan 0,02 euroa. Osakkeen merkintähinta oli neljäkymmentä senttiä (0,4 euroa).

Biotie Therapies Oyj:n 19.6.2003 pidetty toinen ylimääräinen yhtiökokous käsittelee yhtiön osakkeenomistajien Jukka Keski-Pukkila, Markku Jalkanen, Kauko Kurkela, Juhani Saarinen ja Erkki Tenhunen esittämää vaatimusta osakeyhtiölain 10 luvun 14 §:n mukaisen erityisen tarkastuksen toimittamiseksi yhtiössä seuraavista asioista: (i) Yhtiön pörssi-, rahoittaja-, lehdistö- ja muuhun tiedottamiseen liittyvät asiat sekä tiedottamisen taustalla olevat seikat, sekä (ii) yhtiön tiedottaminen ja muut seikat koskien yhtiön hallituksen 7.5.2003 antamaa pörssitiedotetta ja siinä tarkoitettua merkintäetuoikeuden mukaista osakeantia, sen valmistelua, määrää ja hinnoittelua. Ylimääräisessä yhtiökokouksessa erityisen tarkastuksen järjestämistä kannattivat osakeyhtiölain 10 luvun 14 §:n mukaisesti osakkeenomistajat, jotka edustivat yli kymmenesosaa yhtiön kaikista osakkeista. Tarkastusta koskeva hakemus ja BioTien hakemukseen antama vastine on saatettu Länsi-Suomen lääninhallituksen käsiteltäväksi. Yhtiö pitää vaatimusta perusteettomana. Lääninhallituksen ratkaisua asiassa odotetaan ensimmäisen vuosipuoliskon aikana 2004.

Sulautuneen Biotie Therapies Oyj:n (Y-tunnus 0889985-8) osakkeenomistajien kokous hyväksyi 29.4.2003 yhtiön hallituksen ja toimitusjohtajan antaman lopputilityksen, joka käsitti tilinpäätöksen ajalta 1.1.2002 - 30.10.2002 sekä selvityksen sulautumisvastikkeen jaosta. Samalla osakkeenomistajien kokous myönsi vastuuvapauden hallituksen jäsenille sekä toimitusjohtajalle yhtiön purkautumiseen päätyneeltä tilikaudelta.

YHTIÖN OSAKEPÄÄOMAN KOROTTAMINEN JA UUSMERKINTÄ

Pääomamarkkinoiden tilanne jatkuu kireänä. Muiden varteenotettavien rahoitusvaihtoehtojen kariuduttua yhtiön hallitus päätti ehdottaa ylimääräiselle yhtiökokoukselle osakkeen-

omistajien merkintäetuoikeuteen perustuvan osakeannin järjestämisestä tavoitteena turvata yhtiön rahoituksen riittävyys vuoden 2004 loppuun.

Osakeannin järjestäjän Mandatum & Co:n kuultua yhtiön suurimpia osakkeenomistajia yhtiön hallitus päätti ehdottaa, että yhtiön osakepääoma voisi annin myötä nousta enintään 524 236,76 eurolla siten, että liikkeeseen laskettaisiin enintään 26 211 838 uutta osaketta. Yhtiökokous päätti osakkeen merkintähinnaksi neljäkymmentä senttiä (0,40 euroa) ja yhtiökokouksen hyväksymien merkintäehtojen mukaan osakkeenomistajalla olisi etuoikeus merkitä omistamaansa kutakin kahta vanhaa osaketta kohden kolme uutta osaketta.

Biotie Therapies Oyj:n hallitus 23.6.2003 hyväksyi osakkeenomistajien merkintäetuoikeuteen perustuvassa osakeannissa ensisijaisen merkintäetuoikeuden ja toissijaisen merkintäetuoikeuden perusteella osakeannin ehtojen mukaisesti merkintäaikaan 4.6.2003-18.6.2003 tehdyt merkinnät. Ensisijaisen merkintäetuoikeuden perusteella merkittiin 12 500 508 osaketta. Tämän lisäksi toissijaisen merkintäetuoikeuden perusteella merkittiin 891 601 osaketta. Ensisijaisessa merkinnässä tehtiin 1 808 merkintää ja toissijaiseen merkintäetuoikeuden nojalla 557 merkintää.

Hallitus päätti tarjota merkintäaikaan merkitsemättä jääneet yhteensä 12 819 729 osaketta osakeannin ehtojen mukaisesti Aboa Venture Ky:n, Bio Fund Ventures III Ky:n, Vakuutusosakeyhtiö Suomen, Keskinäinen Henkivakuutusyhtiö Suomen, Vahinkovakuutusyhtiö Pohjola Oy:n ja Suomen Teollisuussijoitus Oy:n merkittäväksi. Yhtiön hallitus hyväksyi mainittujen tahojen tekemät merkinnät 25.6.2003 ja ko. merkintöjen jälkeen osakeanti tuli täyteen merkityksi.

Biotie Therapies Oyj:n rekisteröity osakepääoma nousi osakeannin myötä 524 236,76 eurolla 873 727,94 euroon ja osakkeiden lukumäärä 26 211 838 osakkeella 43 686 397 osakkeeseen.

VAIHTOVELKAKIRJALAINAT

Yhtiöllä oli 31.12.2003 liikkeeseen laskettuna 1 850 067,19 euron (alkuperäinen pääoma 11 000 000 markkaa) pääomalainaehtoinen vaihtovelkakirjalaina, joka oikeuttaa merkitsemään yhteensä 990 000 yhtiön osaketta sekä 672 752,71 euron (alkuperäinen pääoma 4 000 000 markkaa) vaihtovelkakirjalaina, joka oikeuttaa merkitsemään yhteensä 288 000 yhtiön osaketta. Lainojen perusteella yhtiön osakemäärä voi nousta enintään 1 278 000 osakkeella ja osakepääoma enintään 25 560 eurolla. Lainoihin liittyvä osakkeiden merkintäaika on päättynyt ensimmäisen lainan osalta 30.11.2003 ja jälkimmäisen osalta 31.12.2003.

HALLITUKSEN VALTUUTUS OSAKEPÄÄOMAN KOROTTAMISEEN JA OMIEN OSAKKEIDEN LUOVUTTAMISEEN

Hallituksen antivaltuudet ovat voimassa 24.3.2004 saakka. Osakepääomaa voidaan korottaa valtuutuksen nojalla enintään 50 000 eurolla eli 2 500 000 osakkeella. Valtuutuksesta on käytetty tilikauden päättymisen jälkeen 2 000 000 osaketta yhtiön tammikuussa 2004 liikkeeseen laskemaan optio-ohjelmaan. Hallituksella on valtuutus omien osakkeiden luovuttamiseen 24.3.2004 saakka. Valtuutus kattaa yhtiön hallussa olevat 819 000 osaketta.

OPTIO-OHJELMAT

Biotie Therapies Oyj on laskenut liikkeeseen 31.12.2003 mennessä optio-oikeuksia yhteensä kuuden eri optio-ohjelman nojalla. Näiden optio-oikeuksien seurauksena BioTien osakepääoma voi nousta enintään 926 527 osakkeella eli 18 530,54 eurolla.

HALLITUS JA JOHTO

Biotie Therapies Oyj:n hallituksessa toimivat koko tilikauden ajan Hannu Hanhijärvi (puheenjohtaja), Juha Jouhki ja Kalevi Kurkijärvi.

Jari Saarinen toimi Biotie Therapiesin Oyj:n toimitusjohtajana.

TILINTARKASTAJAT

Varsinainen yhtiökokous valitsi 29.4.2003 Biotie Therapies Oyj:n tilintarkastajaksi Johan Kronberg, KHT ja KHT-tilintarkastusyhteisö PricewaterhouseCoopers Oy päävastuullisena tilintarkastajana Tomi Moisio, KHT.

KONSERNIN RAKENNE

Konsernin emoyhtiö on BioTie Therapies Oyj. Konsernilla on tytäryhtiö Biotie Therapies International Oy, joka ei harjoittanut liiketoimintaa tilikauden aikana.

HENKILÖSTÖ JA ORGANISAATIO

BioTien henkilöstömäärä oli tilikaudella keskimäärin 66 (115 vuonna 2002) ja kauden lopussa 55 (112 31.12.2002).

TILIKAUDEN JÄLKEISET TAPAHTUMAT

Biotie Therapies Oyj päätti keskittää toimintansa Turkuun viimeisenä osana

yhtiön toiminnan tehostamisohjelmaa, jonka toteuttaminen aloitettiin BioTien, Contral Pharman ja Carbionin fuusioituessa vuoden 2002 lopulla. Yhtiö on tutkinut eri vaihtoehtoja kustannusrakenteensa keventämiseksi Viikin tutkimusyksikön osalta, mukaanlukien omistustyöjärjestelyt kevästä 2003 lähtien. Yhtiön Helsingin Viikissä sijaitseva toimipiste lakkautettiin yhtiön keskittäessä toimintansa Turkuun. Viikin yksikössä työskenteli keksintövaiheen tutkimuksessa ja tuki-toiminnoissa 16 henkilöä, joista 14 henkilön työsuhteet irtisanottiin tammikuussa 2004 yt-neuvottelujen jälkeen.

Varsinaisen yhtiökokouksen valtuutuksen perusteella Biotie Therapies Oyj:n hallitus päätti kokouksessaan 14.1.2004 laskea liikkeelle optio-oikeuksia, jotka tarjotaan merkittäväksi osakkeenomistajien merkintäoikeudesta poiketen Biotie Therapies Oyj:n tietyille avainhenkilöille ja hallituksen määräämälle kokonaan omistetulle tytäryhtiölle. Ohjelma kattaa yhtiön koko henkilöstön, mutta ei yhtiön hallitusta. Hallituksen päätöksen mukaisesti optio-ohjelman merkinnän edellytyksenä on, että merkintään oikeutettu luopuu mahdollisista aikaisemmista yhtiön liikkeelle laskemista optio-oikeuksista merkinnän yhteydessä.

Optio-oikeudet voivat oikeuttaa haltijansa merkitsemään yhteensä enintään 2 000 000 kappaletta Biotie Therapies Oyj:n uutta osaketta ja yhtiön osakepääoma voi nousta merkintöjen seurauksena enintään 40 000 eurolla. Mikäli optioiden oikeuttamat osakkeet merkitään kokonaisuudessaan olisi näin merkittävien uusien osakkeiden määrä noin 4,4 prosenttia yhtiön osakepääomasta korotusten jälkeen, ottamatta huomioon yhtiön emittoimien vaihtovelkakirjalainojen ja muiden optio-ohjelmien nojalla mahdollisesti merkittäviä uusia osakkeita.

SIIRTYMINEN IFRS:N MUKAISEEN TILINPÄÄTÖKSEEN VUONNA 2005

BioTie tulee soveltamaan IFRS 1 ”Siirtymästandardin” sallimaa helpotusta, jonka mukaan IFRS:n ensilaatija saa olla soveltamatta IFRS:n säännöksiä takautuvasti yrityskauppoihin, jotka ovat tapahtuneet ennen IFRS-standardeihin siirtymispäivää 1.1.2004.

Olellaisin muutos siirryttäessä IFRS:n mukaiseen tilinpäätökseen on pääomalainojen lukeminen vieraaseen pääomaan. Lisäksi pääomalainojen korko kirjataan tuloslaskelmaan kuluksi ja taseeseen velaksi. Tällä hetkellä pääomalainat sisältyvät omaan pääomaan ja korkovastuuta ei ole kirjattu velaksi, vaan ilmoitettu liitetiedoissa vastuuna.

Lisäksi muutoksia nykyiseen kirjauskäytäntöön tulee muun muassa optioiden kuluksi kirjaamiseen, tuotekehityskulujen käsittelyyn sekä lisens-

simaksujen tuloutukseen. 7.11.2002 jälkeen myönnetty optio-ohjelmat, joihin liittyvä ansainta-aika ei ole päättynyt 1.1.2005 tullaan käsittelemään tulosvaikutteisesti, vanhempiin optio-ohjelmiin siirtymisellä ei ole vaikutusta. Tuotekehityskulut tulee IFRS:n mukaan aktivoida, kun ne täyttävät IAS 38:ssa mainitut kriteerit. Toistaiseksi yhtiön lääkekehitysprojektit ovat olleet tutkimusvaiheessa, eivätkä ne vielä ole täyttäneet IFRS:n edellytyksiä kulujen aktivoimille. Lisenssisopimusten allekirjoitusmaksu tulee IFRS:n mukaan jaksottaa sopimuksen kestoajalle, nykyisen kirjauskäytännön mukaan allekirjoitusmaksu on tuloutettu kerralla.

KUVAUS IFRS:N KÄYTTÖÖN- OTTOSUUNNITELMASTA

Yhtiö tulee tekemään ensimmäisen IFRS:n mukaisen tilinpäätöksen vertailutietoiseen vuodelta 2005. Osavuosisiksaus laadittaneen IFRS:n mukaisena ensimmäisen kerran 31.3.2005.

NÄKYMÄT VUODELLE 2004

Lyhyellä aikavälillä BioTie keskittyy tutkimus- ja kehitystoiminnassaan seuraaviin projekteihin:

- Nalmefeeni alkoholismiin ja hillitsemishäiriöiden hoitoon
- VAP-1 vasta-aine tulehduksellisten sairauksien hoitoon
- VAP-1 SSAO pienmolekyylisääläpaaja tulehduksellisten sairauksien hoitoon
- Alfa2beta1 –integroiniisääläpaaja tromboosin, syövän ja tulehduksellisten sairauksien hoitoon
- Glykomiikkaan

Yhtiö etsii yhteistyökumppaneita VAP-1 ja biohepariini hankkeisiinsa.

VAP-1-vasta-aine -projektissa valinta parhaat edut tarjoavasta vasta-aineesta jatkokehitykseen arvioidaan tehtävän vuoden 2004 toisella vuosineljänneksellä.

Yhtiön tavoitteena on riippuvuus-sairauksien hoitoon tarkoitettun nalmefeenikehityshankkeen kaupallistaminen vuoden 2004 aikana projektin nykyisessä kehitysvaiheessa.

Kassavirran ennakkoidaan olevan vuonna 2004 samalla tasolla kuin vuonna 2003 ilman vuonna 2004 mahdollisesti solmittavista lisensointisopimuksista saatavia tuloja.

HALLITUKSEN ESITYS OSINGONJAOSTA

Hallitus esittää, että osinkoa ei jaeta, vaan emoyhtiön tilikauden tulos –12 432 779,10 euroa siirretään yhtiön omaan pääomaan.

Tuloslaskelma

1 000 €	1.1.-31.12.2003 Konserni	1.1.-31.12.2002 Konserni	1.1.-31.12.2003 Emoyhtiö	1.1.-31.12.2002 Emoyhtiö
Liikevaihto	2 243	153	2 243	91
Hankinnan ja valmistuksen kulut	0	0	0	0
Bruttokate	2 243	153	2 243	91
Tutkimus- ja kehityskulut	-11 888	-21 541	-11 888	-9 892
Myynnin ja markkinoinnin kulut	0	-178	0	-178
Hallinnon kulut	-3 082	-3 197	-3 082	-1 517
Fuusioaktiivan poisto	0	0	-477	-2 828
Konserniaktiivan poisto	-477	-189	0	0
Liiketoiminnan muut tuotot	1 542	824	1 542	86
Liiketoiminnan muut kulut	-734	-2 128	-734	-428
Liikevoitto (tappio)	-12 395	-26 256	-12 395	-14 667
Rahoitustuotot ja -kulut	180	340	180	118
Voitto (tappio) ennen satunnaisia eriä	-12 215	-25 916	-12 215	-14 549
Satunnaiset erät +/-	0	-321	0	-321
Voitto (tappio) ennen tilinpäätössiirtoja ja veroja	-12 215	-26 236	-12 215	-14 870
Vähemmistön osuus	0	103	0	0
Tuloverot	-218	0	-218	0
Tilikauden voitto (tappio)	-12 433	-26 133	-12 433	-14 870

Tase

1 000 €	31.12.2003 Konserni	31.12.2002 Konserni	31.12.2003 Emoyhtiö	31.12.2002 Emoyhtiö
VASTAAVAA				
Pysyvät vastaavat				
Aineettomat hyödykkeet	1 633	2 053	1 633	2 053
Fuusioaktiiva	0	0	626	1 103
Konserniliikearvo	626	1 103	0	0
Aineelliset hyödykkeet	249	386	249	386
Sijoitukset	10	0	19	9
	2 518	3 542	2 527	3 551
Vaihtuvat vastaavat				
Lyhytaikaiset saamiset	1 090	1 287	1 090	1 287
Rahoitusarvopaperit	8 985	6 343	8 985	6 343
Rahat ja pankkisaamiset	1 437	2 347	1 429	2 339
	11 512	9 978	11 504	9 969
Vastaavaa yhteensä	14 030	13 520	14 030	13 520
VASTATTAVAA				
Oma pääoma				
Osakepääoma	874	349	874	349
Ylikursisirahasto	21 899	23 661	21 899	11 938
Edellisten tilikausien tulos	-14 870	-460	-14 870	0
Tilikauden tulos	-12 433	-26 133	-12 433	-14 870
Pääomalainat	10 958	8 288	10 958	8 288
	6 428	5 706	6 428	5 706
Pakolliset varaukset	450	27	450	27
Vieras pääoma				
Pitkäaikainen vieras pääoma	5 885	5 251	5 885	5 251
Lyhytaikainen vieras pääoma	1 267	2 536	1 267	2 536
	7 152	7 787	7 152	7 787
Vastattavaa yhteensä	14 030	13 520	14 030	13 520

Kassavirtalaskelma

1 000 €	1.1.-31.12.2003 Konserni	1.1.-31.12.2002 Konserni	1.1.-31.12.2003 Emoyhtiö	1.1.-31.12.2002 Emoyhtiö
Liiketoiminnan kassavirta				
Liikevoitto	-12 395	-26 256	-12 395	-14 667
Poistot	1 081	1 645	1 081	3 147
Verot	-218	0	-218	0
Satunnaiset erät +/-	0	-321	0	-321
Pakollisten varausten muutos	423	-111	423	27
Käyttöpääoman muutos	-1 071	80	-1 071	1 827
Rahoitustuotot ja -kulut	180	340	180	118
Liiketoiminnan kassavirta	-12 000	-24 622	-12 000	-9 868
Investointien kassavirta				
Investoinnit	-57	-1 090	-57	-5 447
Investointien kassavirta	-57	-1 090	-57	-5 447
Kassavirta ennen rahoitusta	-12 057	-25 712	-12 057	-15 315
Ulkopuolinen rahoitus				
Pitkäaikaisten lainojen muutos	3 304	3 219	3 304	8 293
Carbion fuusiovastike	0	0	0	1 014
Osakeanti	10 485	15 426	10 485	15 426
Ulkopuolinen rahoitus	13 788	18 645	13 788	24 734
Rahavarojen muutos	1 731	-7 067	1 731	9 419
Rahavarat kauden alussa	8 691	6 276	8 682	5 626
Rakennemuutosten vaikutus	0	9 481	0	-6 363
Rahavarat kauden lopussa	10 422	8 691	10 414	8 682

TILINPÄÄTÖKSEN LAADINTAPERIAATTEET

Biotien Therapies Oyj:n tilinpäätös on laadittu Suomen tilinpäätöksen laadintaa säätelevän lainsäädännön edellyttämällä tavalla. Suomen tilinpäätöslainsäädäntö perustuu olennaisilta osin Euroopan Unionin 4. ja 7. direktiivin määräyksiin.

Konsernitilinpäätös

Tilikauden 2002 konsernitilinpäätös kattaa 30.10.2002 fuusioituneiden yhtiöiden: vanhan Biotie Therapies Oyj:n, Carbion Oy:n ja entisen Contral Pharma Ltd:n toiminnan koko kalenterivuoden ajalta. Vanhan BioTien tuloslaskelma on yhdistetty konsernitilinpäätökseen yhdistelmä -menetelmällä. Osakkeiden hankintamenon eliminointi on ensin tehty tytäryhtiön sidotusta omasta pääomasta ja sen jälkeen suunnatusta annista syntyneestä ylikurssirahastosta ja muusta ylikurssirahastosta. Näin ollen hankinnasta ei ole syntynyt konserniaktiivaa. 2002 tilinpäätökseen sisältyy lisäksi vanhan BioTien tytäryhtiö Biotie Therapies International Oy, joka on yhdistelty hankintamenomenetelmällä. Konserniyhtiöiden väliset liiketapahtumat, keskinäiset saamiset ja velat on eliminoitu.

Tilikauden 2003 konsernitilinpäätökseen sisältyy tytäryhtiö Biotie Therapies International Oy. Konsernitilinpäätös on laadittu hankintamenomenetelmällä.

Tutkimus- ja kehitysmenot

Tutkimus- ja kehitysmenot on kirjattu vuosikuluksi.

Käyttöomaisuus

Käyttöomaisuus on merkitty taseeseen välittömään hankintamenuon vähennettynä tehdyillä suunnitelmapoistoilla. Kuluvan käyttöomaisuuden poistot on tehty ennalta laaditun suunnitelman mukaan:

	Arvioitu pitoaika (vuotta)	Poistoprosentti ja -menetelmä
Koneet ja kalusto	4	Tasapoisto
Tietokoneohjelmat	4	Tasapoisto
Patentit	10	Tasapoisto
Konserniaktiiva	3	Tasapoisto

Tutkimus- ja tuotekehityskoneet sekä tuotekehityksen tietokoneohjelmat on poistettu kertapoistona EVL 25 § mukaan.

Leasing

Leasingmaksut on käsitelty vuokratuloina. Yhtiössä ei ole merkittäviä rahoitusleasingkohteita. Maksamattomat leasing-vastuut on esitetty tilinpäätöksen vastuissa.

Pakolliset varaukset

Pakollisina varauksina taseessa esitetään eriä ja vastuita, jotka kohdistuvat tilikauteen tai edellisiin tilikausiin ja jotka tilinpäätöspäivänä varmasti tai erittäin todennäköisesti johtavat vastaisiin menetyksiin, mutta joiden suuruus ei ole tarkasti tiedossa. Vastaisen menetyksen suuruus on laskettu tilinpäätöksen laatimisajankohdan mukaan.

Eläkekulut

Yhtiö on järjestänyt henkilöstön eläketurvan ulkopuolisten eläkevakuutusyhtiöiden kautta. Eläkevakuutuslaskut sisältyvät henkilöstökuluihin.

Avustukset

Tutkimus- ja tuotekehitysavustukset on esitetty liiketoiminnan muissa tuotoissa tai muissa pysyvissä vastaavissa aktivointien vähennyseränä.

Ulkomaanrahan määräiset erät

Ulkomaiset saatavat ja velat on muutettu Suomen rahaksi käyttäen tilinpäätöspäivän Suomen Pankin noteeraamaa keskurssia.

1 000 €	1.1. – 31.12.2003 Konserni	1.1. – 31.12.2002 Konserni	1.1. – 31.12.2003 Emoyhtiö	1.1. – 31.12.2002 Emoyhtiö
1. Liikevaihto				
Seikagaku- lisensointisopimus	2 178	0	2 178	0
Contral Clinics -klinikkaliiketoiminta	0	91	0	91
Shimizu Pharmaceutical -tutkimusyhteistyösopimus	0	57	0	0
Palvelutuotanto	65	0	65	0
Muu liikevaihto	0	5	0	0
Yhteensä	2 243	153	2 243	91
2. Henkilöstökulut				
Palkat	3 604	4 953	3 604	2 146
Eläkekulut	519	822	519	335
Muut henkilösivukulut	225	379	225	88
Yhteensä	4 348	6 153	4 348	2 570
Palkat ja palkkiot toimitusjohtajalle ja hallituksen jäsenille	246	363	246	190
Henkilöstö keskimäärin	66	115	66	78
Henkilöstö tilikauden lopussa	55	112	55	112
3. Suunnitelman mukaiset poistot				
Aineettomat oikeudet	420	541	420	277
Fuusioaktiivan poisto	0	0	477	2 828
Konserniaktiivan poisto	477	189	0	0
Aineettomat oikeudet, T&K	7	716	7	0
Koneet ja kalusto	173	196	173	42
Koneet ja kalusto, T&K	3	3	3	0
Yhteensä*)	1 081	1 645	1 081	3 147
*) josta kohdistuu tutkimus- ja kehitystoiminnan tietokoneohjelmiin ja laitteisiin	10	719	10	0
4. Liiketoiminnan muut tuotot				
Tuotekehitysavustukset Tekes	1 285	387	1 285	45
Tuotekehitysavustukset EU	60	116	60	-14
KTM	0	19	0	19
Vuokrat	175	210	175	23
Muut liiketoiminnan tuotot	22	92	22	12
Yhteensä	1 542	824	1 542	86
5. Liiketoiminnan muut kulut				
Osakeannin kustannukset	734	0	734	0
Yritysjärjestelyn kustannukset	0	2 128	0	428
Yhteensä	734	2 128	734	428
6. Rahoitustuotot ja -kulut				
Korkotuotot	237	43	237	16
Muut rahoitustuotot	1	342	1	120
Korkokulut	-55	-40	-55	-13
Muut rahoituskulut	-2	-5	-2	-4
Yhteensä	180	340	180	118
7. Satunnaiset erät				
Contral Pharman vaihtovelkakirjojen korot	0	321	0	321
8. Aineettomat ja aineelliset hyödykkeet				
Konserni = emoyhtiö	Muut pitkä- vaikutteiset menot	Aineettomat oikeudet	Aineettomat oikeudet T&K	Koneet ja kalusto
Hankintameno 1.1.2003	1 098	3 058	825	862
Lisäykset 1.1.-31.12.	0	0	7	36
Hankintameno 31.12.2003	1 098	3 058	832	898
Kertyneet poistot	-996	-1 106	-825	-477
Yhteensä ennen tilikauden poistoa	101	1 952	7	422
Tilikauden sumu-poistot	-101	-319	-7	-173
Menojäännös 31.12.2003	0	1 633	0	249

1 000 €	1.1. - 31.12.2003 Konserni	1.1. - 31.12.2002 Konserni	1.1. - 31.12.2003 Emoyhtiö	1.1. - 31.12.2002 Emoyhtiö
Konserni = emoyhtiö	Koneet ja kalusto T&K	Fuusioaktiiva/konserniaktiiva	Yhteensä	
Hankintameno 1.1.2003	1 279	1 431	8 553	
Lisäykset 1.1.-31.12.	3	0	47	
Hankintameno 31.12.2003	1 282	1 431	8 600	
Kertyneet poistot	-1 279	-328	-5 011	
Yhteensä ennen tilikauden poistoa	3	1 103	3 588	
Tilikauden sumu-poistot	-3	-477	-1 081	
Menojäännös 31.12.2003	0	626	2 508	
9. Tytäryhtiösakkeet (emoyhtiö)			2003	2002
Biotie Therapies International Oy, Turku		kirjanpitoarvo 9	100%	100%
Osuudet osakkuusyhtiöissä				
Central America Inc., USA			25%	25%
10. Lyhytaikaiset saamiset				
Myyntisaamiset	0	32	0	45
Lainasaamiset	0	1	0	0
Alv-saamiset	90	743	90	743
Muut saamiset	53	114	53	102
Siirtosaamiset*)	947	396	947	396
Yhteensä	1 090	1 287	1 090	1 287
*) josta T&K avustusta	768	242	768	242
11. Rahoitusarvopaperit				
Jälleenhankintahinta	9 171	6 567	9 171	6 567
Kirjanpitoarvo	8 985	6 343	8 985	6 343
Erotus	186	224	186	224

1 000 €	1.1. - 31.12.2003 Konserni	1.1. - 31.12.2002 Konserni	1.1. - 31.12.2003 Emoyhtiö	1.1. - 31.12.2002 Emoyhtiö
12. Oman pääoman lisäykset ja vähennykset				
Osakepääoma tilikauden alussa	349	128	349	128
Annin merkitseminen 10.1.2002		7		7
Rahastoanti		9		9
Osakemerkintä optioiden perusteella		9		9
Sulatumisvastike BioTie		133		133
Sulatumisvastike Carbion		9		9
Korkovelan konvertointi		1		1
Instituutioanti		54		54
Osakeanti	524		524	
Osakepääoma tilikauden lopussa	874	349	874	349
Ylikurssirahasto tilikauden alussa	23 661	8 241	11 938	8 241
Annin merkitseminen 10.1.2002		3 993		3 993
Rahastoanti		-9		-9
Korkovelan konvertointi		309		309
Instituutioanti		15 054		15 054
Sulatumisvastike Carbion		1 006		1 006
Vanhan BioTien yhdistely / yhdistelmämenetelmä		5 232		-6 491
Tappioiden kattaminen	-11 723	-10 165		-10 165
Osakeanti	9 960		9 960	
Ylikurssirahasto tilikauden lopussa	21 899	23 661	21 899	11 938
Osakeanti tilikauden alussa		4 000		4 000
Annin merkitseminen 10.1.2002		-4 000		-4 000
Osakeanti tilikauden lopussa	0	0	0	0
Edellisten tilikausien voitto / tappio tilikauden alussa	-26 593	-10 624	-14 870	-10 165
Tytäryhtiön yhdistely		-1		0
Tappioiden kattaminen	11 723	10 165		10 165
Edellisten tilikausien voitto/tappio tilikauden lopussa	-14 870	-460	-14 870	0
Tilikauden tappio	-12 433	-26 133	-12 433	-14 870
Pääomalainat tilik. alussa	8 288	5 206	8 288	5 004
Muutos tilikauden aikana	2 670	50	2 670	
BioTien yhdistely		3 032		3 032
Carbion yhdistely				252
Pääomalainat tilikauden lopussa	10 958	8 288	10 958	8 288
Oma pääoma	6 428	5 705	6 428	5 706
Voitonjakokelpoiset varat	-27 303	-26 593	-27 303	-14 870

Osakepääoman muutokset

Toimenpide	Nimellisarvo/ kirjanpidollinen vasta-arvo	Merkintä- hinta (EUR)	Osakemäärä ennen	Osakemäärä jälkeen	Osakepääoman muutos (EUR)	Uusi osake- pääoma (EUR)	Rekisteröity
Perustaminen	1,68	1,68	0	20 000	33 638	33 638	11.5.1998
Uusmerkintä	1,68	67,28	20 000	25 500	9 250	42 888	6.5.1999
Uusmerkintä	1,68	84,10	25 500	27 100	2 691	45 579	8.10.1999
Split 1:10	0,17	-	27 100	271 000	-	45 579	12.6.2000
Optiomerkintä	0,17	0,17	271 000	320 600	8 342	53 921	15.8.2000
Fuusiovastike	0,17	0,17	320 600	686 755	61 583	115 504	21.2.2001
Uusmerkintä	0,17	100,00	686 755	761 755	12 614	128 118	29.5.2001
Optiomerkintä	0,17	0,17	761 755	762 375	104	128 222	29.5.2001
Uusmerkintä	0,17	101,00	762 375	801 978	6 661	134 883	10.1.2002
Rahastoanti	0,18	-	801 978	801 978	9 473	144 356	3.6.2002
Split 1:9	0,02	-	801 978	7 217 802	-	144 356	3.6.2002
Osakepääoman korotus optio-oikeuksilla	0,02	0,02	7 217 802	7 648 722	8 618	152 974	3.6.2002
Korkovelan konvertointi	0,02	5,60	7 648 722	7 704 072	1 107	154 082	8.10.2002
Instituutioanti	0,02	5,60	7 704 072	10 401 922	53 957	208 038	8.10.2002
Sulatumisvastike BioTie	0,02	2,38	10 401 922	17 033 722	132 636	340 675	31.10.2002
Sulatumisvastike Carbion	0,02	2,38	17 033 722	17 459 559	8 517	349 191	31.10.2002
Osakepääoman korotus optio-oikeuksilla	0,02	0,02	17 459 559	17 474 559	300	349 491	30.4.2003
Uusmerkintä	0,02	0,40	17 474 559	43 686 397	524 237	873 728	26.6.2003

¹⁾ Tarkoittaa rekisteröintiä Patentti- ja rekisterihallituksen ylläpitämään kaupparekisteriin.

OYL 5. luvun mukaiset vaihto-oikeudet pääomalinat

Teknologian kehittämiskeskus (Tekes) on myöntänyt pääomalinat, joiden yhteismäärä on 11 486 333,41 euroa. 8 439 312,41 euroa on maksettu tilikauden loppuun mennessä. 8 435 616,41 euroa on kirjattu pääomalinainiin ja 3 696,00 euroa pitkäaikaiseen vieraaseen pääomaan. Pitkäaikaiseen vieraaseen pääomaan kirjattu summa kirjataan pääomalinainiin, kun hyväksytyt kustannukset on kirjattu tuloslaskelmaan ja kustannusten korvaushakemus on hyväksytty.

Laina-aika on 8 vuotta. Korkeus on yhden (1) prosenttiyksikön alempi kuin kulloinkin voimassa oleva peruskorkeus, kuitenkin vähintään 3 %. Lainoilla on 4 tai 5 lyhennysvapaata vuotta, jonka jälkeen laina maksetaan tasalyhennyksin. Kertynyttä korkoa on kirjattu kuluksi tuloslaskelmassa ja taseessa vieraan pääoman lisäykseksi v. 2001 asti.

Vaihto-oikeudellisten pääomalinainien yhteismäärä on 2 522 818,90 euroa. Vaihto-oikeus ajalla 1.6.2000–30.11.2003 1 850 067,19 euron lainamäärän osalta 990 000 osakkeeseen, nimellisarvoltaan yhteensä 19 800 euroa. Lainojen korko on 10 % pa. Vaihto-oikeus ajalla 1.6.2000–31.12.2003 672 751,71 euron lainamäärän osalta 288 000 osakkeeseen, nimellisarvoltaan yhteensä 5 760 euroa. Lainan korko on 10 % pa. Vaihto-oikeudellisten pääomalinainien tuloslaskelmassa korkokuluksi kirjaamaton kumulatiivinen korko on 1 017 598,79 euroa.

	31.12.2003 Konserni	31.12.2002 Konserni	31.12.2003 Emoyhtiö	31.12.2002 Emoyhtiö
Pääomalinainien kertynyt korko	1 708	1 262	1 708	1 262
Velaksi kirjatut	176	176	176	176
Yhteensä	1 884	1 438	1 884	1 438

13. Optio-ohjelmat (tilanne 31.12.2003)

1. Optio-ohjelma 1998

Optioiden lukumäärä	12 000
Joista merkitty	12 000
Osakkeita merkitty optioiden perusteella	9 977
Optioita ulkona	2 023
Oikeuttavat 182 100 osakkeen merkintään	
Merkintäaika	1.1.2000-31.12.2004
Merkintäehdot	Yhdellä optiotodistuksella voi merkitä 90 osaketta. Yhden osakkeen merkintähinta on 0,02 euroa.

2. Optio-ohjelma 2000 I

Optioiden lukumäärä	560
Joista merkitty	560
Osakkeita merkitty optioiden perusteella	0
Optioita ulkona	560
Oikeuttavat 50 400 osakkeen merkintään	
Merkintäaika	31.8.2003-31.12.2004
Merkintäehdot	Yhdellä optiotodistuksella voi merkitä 90 osaketta. Yhden osakkeen merkintähinta on 6,33 euroa.

3. Optio-ohjelma 2000 II

Optioiden lukumäärä	1 100
Joista merkitty	1 100
Osakkeita merkitty optioiden perusteella	0
Optioita ulkona	1 100
Oikeuttavat 99 000 osakkeen merkintään	
Merkintäaika	A-sarja (550): 31.8.2002-31.12.2004 B-sarja (550): 1.9.2003-31.12.2004
Merkintäehdot	Yhdellä optiotodistuksella voi merkitä 90 osaketta. Yhden osakkeen merkintähinta on 6,33 euroa.

4. Optio-ohjelma 2002 I

Optioiden lukumäärä	12 000
Joista merkitty	12 000, joista 3000:sta luovuttu
Osakkeita merkitty optioiden perusteella	0
Optioita ulkona	9 000
Oikeuttavat 81 000 osakkeen merkintään	
Merkintäaika	C-sarja (4500): 1.5.2004-1.5.2005 D-sarja (4500): 1.10.2005-1.10.2006
Merkintäehdot	Yhdellä optiotodistuksella voi merkitä 9 osaketta. Yhden osakkeen merkintähinta on 6,78 euroa.

5. Optio-ohjelma 2002 II

Optioiden lukumäärä	38 736
Joista merkitty	38 736
Osakkeita merkitty optioiden perusteella	0
Optioita ulkona	38 736
Oikeuttavat 38 736 osakkeen merkintään	
Merkintäaika	1.1.2003-31.3.2006
Merkintäehdot	Yhdellä optiotodistuksella voi merkitä 1 osakkeen. Yhden osakkeen merkintähinta on 0,35 euroa.

6. Optio-ohjelma 2002 III

Optioiden lukumäärä	475 291
Joista merkitty	475 291
Osakkeita merkitty optioiden perusteella	0
Optioita ulkona	475 291
Oikeuttavat 475 291 osakkeen merkintään	
Merkintäaika	A-sarja (178 721): 31.10.2002-31.12.2005 B-sarja (170 087): 1.1.2003-31.12.2005 C-sarja (63 241): 1.1.2003-31.12.2005 D-sarja (63 242): 1.1.2004-31.12.2005
Merkintäehdot	Yhdellä optiotodistuksella voi merkitä 1 osakkeen. A ja B sarja: Yhden osakkeen merkintähinta on 4,32 euroa. C ja D sarja: Yhden osakkeen merkintähinta on 10,74 euroa.

	1.1. - 31.12.2003	1.1. - 31.12.2002	1.1. - 31.12.2003	1.1. - 31.12.2002
14. Pakolliset varaukset	Konserni	Konserni	Emoyhtiö	Emoyhtiö
Vuokravastuut käyttämättömistä tiloista	27	27	27	27
Viikin toimipisteen sulkemisen kustannukset	423	0	423	0
Yhteensä	450	27	450	27

	1.1. - 31.12.2003	1.1. - 31.12.2002	1.1. - 31.12.2003	1.1. - 31.12.2002
15. Pitkäaikainen vieras pääoma	Konserni	Konserni	Emoyhtiö	Emoyhtiö
Lainat Tekesiltä	5 708	5 075	5 708	5 075
Pääomalainojen korot	176	176	176	176
Yhteensä	5 885	5 251	5 885	5 251

16. Pääomalainojen ja vieraan pääoman lainojen lyhennyserät

	Pääomalainat	Vieraan po:n lainat	Yhteensä
Seuraavan tilikauden lyhennykset	3 975	0	
2-5 v. kuluttua erääntyvät lyhennykset	4 598	1 024	
Yli 5 v:n kuluttua erääntyvät lyhennykset	2 386	4 684	
Yhteensä	10 958	5 708	16 667

	1.1. - 31.12.2003	1.1. - 31.12.2002	1.1. - 31.12.2003	1.1. - 31.12.2002
17. Lyhytaikainen vieras pääoma	Konserni	Konserni	Emoyhtiö	Emoyhtiö
Saadut ennakot	43	0	43	0
Ostovelat	502	988	502	988
Muut velat	72	453	72	453
Siirtovelat*)	651	1 095	651	1 095
Yhteensä	1 267	2 536	1 267	2 536

*) josta lomapalkat

	386	629	386	629
--	-----	-----	-----	-----

18. Leasingvastuut

Seuraavalla tilikaudella maksettavat	280	377	280	377
Myöhemmin maksettavat	172	291	172	291
Yhteensä	451	667	451	667

19. Laskennalliset verosaamiset

Laskennallista verosaamista kertyneistä tappioista ei ole kirjattu taseeseen.

20. Omat osakkeet

Yhtiö omistaa 819 000 kpl omia osakkeitaan, joiden markkina-arvo tilinpäätöspäivänä oli 655 200 euroa, 0,80 euroa kappaleelta. Osakkeiden nimellisarvo on 0,02 euroa/kpl. Osakkeet ovat tulleet omistukseen Contral Clinicsin fuusiossa. Osakkeita ei ole kirjattu taseeseen.

HALLITUKSEN ESITYS YHTIÖKOKOUKSELLE

Hallitus esittää, että osinkoa ei jaeta, vaan emoyhtiön tilikauden tulos –12 432 779,10 euroa siirretään yhtiön omaan pääomaan.

Helsingissä tammikuun 27. päivänä 2004

Hannu Hanhijärvi
Hallituksen puheenjohtaja

Jari Saarinen
Toimitusjohtaja

Juha Jouhki

Kalevi Kurkijärvi

TILINTARKASTUSKERTOMUS

Biotie Therapies Oyj:n osakkeenomistajille

Olemme tarkastaneet Biotie Therapies Oyj:n kirjanpidon, tilinpäätöksen ja hallinnon tilikaudelta 1.1.–31.12.2003. Hallituksen ja toimitusjohtajan laatima tilinpäätös sisältää toimintakertomuksen sekä konsernin ja emoyhtiön tuloslaskelman, taseen ja liitetiedot. Suorittamamme tarkastuksen perusteella annamme lausunnon tilinpäätöksestä ja emoyhtiön hallinnosta.

Tilintarkastus on suoritettu hyvän tilintarkastustavan mukaisesti. Kirjanpitoa sekä tilinpäätöksen laatimisperiaatteita, sisältöä ja esittämistapaa on tällöin tarkastettu riittävässä laajuudessa sen toteamiseksi, ettei tilinpäätös sisällä olennaisia virheitä tai puutteita. Hallinnon tarkastuksessa on selvitetty emoyhtiön hallituksen jäsenten ja toimitusjohtajan toiminnan lainmukaisuutta osakeyhtiölain säännösten perusteella.

Tilinpäätös on laadittu kirjanpitolain sekä tilinpäätöksen laatimista koskevien muiden säännösten ja määräysten mukaisesti. Tilinpäätös antaa kirjanpitolaissa tarkoitetulla tavalla oikeat ja riittävät tiedot konsernin sekä emoyhtiön toiminnan tuloksesta ja taloudellisesta asemasta. Tilinpäätös konsernitilinpäätöksineen voidaan vahvistaa sekä vastuuvapaus myöntää emoyhtiön hallituksen jäsenille ja toimitusjohtajalle tarkastamaltamme tilikaudelta. Hallituksen esitys jakokelpoisten varojen käsittelystä on osakeyhtiölain mukainen.

Turussa 6. päivänä helmikuuta 2004

PricewaterhouseCoopers Oy
KHT-yhteisö

Johan Kronberg
KHT

Tomi Moisio
KHT

Tunnusluvut

	1.1.2003 -31.12.2003	1.1.2002 -31.12.2002	1.1.2001 -31.12.2001	1.1.2000 -31.12.2000	1.1.1999 -31.12.1999
1 000 €	12 kk	12 kk	12 kk	12 kk	12 kk
Liiketoiminnan kehitys					
Liikevaihto	2 243	153	173	0	0
Henkilöstön lukumäärä keskimäärin	66	115	32	9	6
Henkilöstön lukumäärä tilikauden lopussa	55	112	44	10	7
Tutkimus- ja kehitysmenot	11 888	21 541	6 333	3 478	1 532
Investoinnit	57	1 090	729	10	206
Kannattavuus					
Liikevoitto (tappio)	-12 395	-26 256	-6 684	-3 059	-1 612
prosenttia liikevaihdosta, %	-552,6	-17 177,5	-3 863,6	-	-
Voitto (tappio) ennen satunnaisia eriä	-12 215	-25 916	-6 497	-3 088	-1 595
prosenttia liikevaihdosta, %	-544,5	-16 954,8	-3 755,5	-	-
Voitto (tappio) ennen veroja	-12 215	-26 236	-6 497	-3 088	-1 595
prosenttia liikevaihdosta, %	-544,5	-17 164,7	-3 755,5	-	-
Tase					
Rahavarat	10 422	8 691	6 276	2 013	1 336
Oma pääoma	6 428	5 706	6 951	299	2 169
Taseen loppusumma	14 030	13 520	7 934	2 684	2 324
Rahoitus ja taloudellinen asema					
Oman pääoman tuotto, %	-	-	-	-	-
Sijoitetun pääoman tuotto, %	-103,9	-288,5	-174,1	-245,8	-73,9
Omavaraisuusaste, %	-32,3	-19,1	22,0	-163,1	-55,9
Nettovelkaantumisaste, %	-138,0	-181,0	-57,4	-60,8	-164,1
Osakekohtaiset tunnusluvut					
Tulos / osake (EPS), €	-0,40	-2,49	-0,85	-0,99	-0,60
Oma pääoma / osake, €	-0,10	-0,13	0,22	-1,24	-0,48
Osinko / osake, €	-	-	-	-	-
Osinko / tulos, %	-	-	-	-	-
Efektiivinen osinkotuotto, %	-	-	-	-	-
Hinta / voitto suhde (P/E-luku)	-	-	-	-	-
Osakekohtainen kurssikehitys					
- Alin kurssi	0,40	0,67			
- Ylin kurssi	1,61	2,66			
- Keskikurssi	0,71	1,13			
- 31.12. päästöskurssi	0,80	0,67			
Osakekannan markkina-arvo, milj. €	34,9	11,7			
Osakevaihto					
- Vaihdetujen osakkeiden lukumäärä, kpl	12 189 112	446 478			
- Osuus osakkeista, %	27,9	2,6			
Osakkeiden osakeantioikaistun määrän painotettu keskiarvo tilikaudella, kpl	31 116 906	10 376 551	7 268 435	3 061 227	2 643 424
Osakkeiden osakeantioikaistu lukumäärä tilikauden lopussa, kpl	43 686 397	19 399 508	8 019 779	3 458 889	2 710 000
Osakkeiden osakeantioikaistun määrän painotettu keskiarvo tilikaudella, laimennettu, kpl	33 336 433	9 574 876			
Osakkeiden osakeantioikaistu lukumäärä tilikauden lopussa, laimennettu, kpl	45 905 924	17 559 570			

Tunnuslukujen laskentakaavat

Laskentakaavoissa pääomalainat eivät sisälly omaan pääomaan, vaan korolliseen vieraaseen pääomaan.

Oman pääoman tuotto %

$$\frac{\text{Tulos ennen satunnaseriä - tilikauden verot}}{\text{Taseen oma pääoma - pääomalainat}} \times 100$$

Sijoitetun pääoman tuotto %

$$\frac{\text{Voitto ennen veroja + rahoituskulut}}{\text{Taseen loppusumma - korottomat velat}} \times 100$$

Omavaraisuusaste

$$\frac{\text{Oma pääoma}}{\text{Taseen loppusumma - saadut ennakot}}$$

Nettovelkaantumisaste %

$$\frac{\text{Korolliset velat - rahavarat}}{\text{Oma pääoma}}$$

Osakekohtainen tulos (EPS)

$$\frac{\text{Tulos ennen satunnaseriä, varauksia ja veroja - vähemmistöosuus - verot}}{\text{Osakkeiden osakeantikorjattu keskimääräinen lukumäärä tilikauden aikana}}$$

Oma pääoma / osake

$$\frac{\text{Oma pääoma}}{\text{Osakkeiden osakeantikorjattu lukumäärä tilikauden lopussa}}$$

Osinko / osake

$$\frac{\text{Tilikaudelta jaettu osinko}}{\text{Osakkeiden osakeantikorjattu lukumäärä tilikauden lopussa}}$$

Osinko / tulos

$$\frac{\text{Tilikaudelta jaettu osinko}}{\text{Tulos ennen veroja - välittömät verot - vähemmistöosuus}} \times 100$$

Efektiivinen osinkotuotto

$$\frac{\text{Osinko / osake}}{\text{Viimeisen pörssipäivän kaupankäyntikurssien keskiarvo}} \times 100$$

Hinta / voitto -suhde (P/E luku)

$$\frac{\text{Tilikauden viimeisen pörssipäivän kaupankäyntikurssien keskiarvo}}{\text{Tulos / osake (EPS)}}$$

Osakkeet ja osakkeenomistajat

OSAKEPÄOMA JA OSAKKEET

Biotie Therapies Oyj:n osakkeet noteerataan Helsingin Pörssin NM-listalla. Yhtiön kaikki osakkeet ovat samantajaisia ja tuottavat samat oikeudet. Kaikki osakkeet ovat vapaasti luovutettavissa ja kukin osake tuottaa yhden äänen. Osakkeen kirjanpidollinen vasta-arvo on 0,02 euroa.

BioTien osakepääoma nousi optio-oikeuksien perusteella tehdyillä osakemerkinnöillä 300 eurolla. Korotus merkittiin kaupparekisteriin 30.4.2003. Biotie Therapies Oyj:n rekisteröity osakepääoma nousi kesäkuussa 2003 toteutetun osakeannin myötä 524 236,76 eurolla 873 727,94 euroon ja osakkeiden lukumäärä 26 211 838 osakkeella 43 686 397 osakkeeseen. Osakepääoman korotus merkittiin kaupparekisteriin 26.6.2003.

Yhtiöjärjestyksen mukaan osakkeiden vähimmäismäärä on 10 000 000 ja enimmäismäärä 400 000 000 osaketta.

NOTEERAUS JA PÖRSSIKOODI

Yhtiön osake siirtyi Helsingin Pörssin Pre-listalta NM-listalle 8.10.2003. Osakkeen kaupankäyntitunnus on BTH1V ja pörssierä 100 osaketta.

BIOTIEN OSAKKEEN KEHITYS

BioTien osakkeen kurssi tilikauden lopussa kurssi oli 0,80 euroa, ylin kurssi oli 1,61 euroa ja alin oli 0,40 euroa. Keskikurssi oli 0,71 euroa. BioTien

markkina-arvo tilikauden alussa oli 12 miljoonaa euroa ja lopussa 35 miljoonaa euroa.

Keskimääräinen kuukausivaihto tilikaudella oli 1 015 759 osaketta ja viimeisen vuosineljänneksen aikana 2 125 853 osaketta. Yhteensä osakkeita vaihdettiin tilikauden aikana 8,6 miljoonan euron arvosta.

BioTien osakkeiden verotusarvo Suomen vuoden 2003 verotuksessa on 0,55 euroa.

HALLITUKSEN VALTUUTUS OSAKEPÄÄOMAN KOROTTAMISEEN JA OMIEN OSAKKEIDEN LUOVUTTAMISEEN

Hallituksen antivaltuudet ovat voimassa 24.3.2004 saakka. Osakepääomaa voidaan korottaa valtuutuksen nojalla enintään 50 000 eurolla eli 2 500 000 osakkeella. Valtuutuksesta on käytetty tilikauden päättymisen jälkeen 2 000 000 osaketta yhtiön tammikuussa 2004 liikkeeseen laskemaan optio-ohjelmaan. Hallituksella on valtuutus omien osakkeiden luovuttamiseen 24.3.2004 saakka. Valtuutus kattaa yhtiön hallussa olevat 819 000 osaketta.

OSAKKEENOMISTAJAT

Tilikauden lopussa BioTiellä oli 3 740 osakkeenomistajaa. Kymmenellä suurimmalla oli 69,16 % osakkeista.

Hallintarekisteröityjä ja ulkomaisessa omistuksessa oli yhteensä 88 101 osaketta eli 0,2 % osakekannasta.

HALLITUKSEN JA TOIMITUSJOHTAJAN OSAKKEENOMISTUS

Yhtiön hallituksen jäsenet ja toimitusjohtaja omistavat yhteensä 917 970 kappaletta BioTien osakkeita, eli 2,14 % osakekannasta. Lisäksi hallituksen jäsenet ja toimitusjohtaja omistavat optio-oikeuksia, joiden perusteella he voivat merkitä enintään 85 728 osaketta, joka olisi 0,20 % osakkeista. Mikäli kaikkien optiotodistusten merkintä-oikeus käytettäisiin hallituksen jäsenet ja toimitusjohtaja omistaisivat tämän jälkeen yhteensä 2,29 % osakekannasta.

OPTIO-OHJELMAT

Biotie Therapies Oyj on laskenut liikkeeseen optio-oikeuksia 31.12.2003 mennessä yhteensä kuuden eri optio-ohjelman nojalla. Näiden optio-oikeuksien seurauksena BioTien osakepääoma voi nousta enintään 926 527 osakkeella eli 18 530,54 eurolla.

SISÄPIIRI

Yhtiö noudattaa 1.3.2000 voimaan tullutta Helsingin Pörssin hallituksen hyväksymä sisäpiiriohjetta.



SUURIMMAT OMISTAJAT 16.1.2004

Osakkeenomistaja	Osakkeiden lukumäärä	Omistus %
1 SUOMEN TEOLLISUUSSIJOITUS OY	10 604 102	24,74
2 SUOMEN ITSENÄISYYDEN JUHLARAHASTO	9 924 566	23,15
3 BioFund Management Oy:n hallinnoimat rahastot: BIO FUND VENTURES III KY	1 785 715	4,17
BIO FUND VENTURES I KY	1 440 983	3,36
4 Aboa Venture Management Oy:n hallinnoimat rahastot: ABOA VENTURE KY 1	639 942	1,49
ABOA VENTURE KY II	336 747	0,79
GANAL VENTURE KY	7 906	0,02
KARHU PÄÄOMARAHASTO KY	7 871	0,02
VAKKA-SUOMEN PÄÄOMARAHASTO KY	7 978	0,02
5 DREADNOUGHT FINANCE OY	992 316	2,31
6 JOUHKI JUHA	917 970	2,14
7 KUNTIEN ELÄKEVAKUUTUS	878 181	2,05
8 KESKINÄINEN HENKIVAKUUTUSYHTIÖ SUOMI	845 206	1,97
9 KESKINÄINEN ELÄKEVAKUUTUSYHTIÖ TAPIOLA	675 914	1,58
10 VAHINKOVAKUUTUSOSAKEYHTIÖ POHJOLA	579 944	1,35
KYMMENEN SUURINTA OMISTAJAA YHTEENSÄ	29 645 341	69,16
Muut	13 222 056	30,84
Ulkona olevat osakkeet yhteensä	42 867 397	100,00

Biotie Therapies Oyj:llä on lisäksi hallussaan 819 000 kappaletta omia osakkeita.

OSAKKEENOMISTAJAT SUURUUSLUOKITTAIN 31.12.2003

Osakkeiden määrä	Omistajien lukumäärä, kpl	Osuus osakkeista, %
1-500	2 164	0,98
501-1000	491	0,91
1001-10000	935	7,54
10001-100000	115	7,86
100001-500000	22	13,12
500001-	13	69,46
Kaikki yhteensä	3 740	99,87
Yhteistilillä		0,13

OSAKKEENOMISTAJAT SEKTOREITTAIN 31.12.2003

	Osuus %
Yritykset yhteensä	44,05
Rahoitus- ja vakuutuslaitokset yhteensä	5,00
Julkisyhteisöt yhteensä	3,60
Voittoa tavoittelemattomat yhteisöt yhteensä	24,96
Kotitaloudet yhteensä	22,16
Ulkomaat yhteensä	0,10
Hallintorekisteröidyt yhteensä	0,20

Patentit

BIOTIEN TUOTTEIDEN KESKEISET PATENTIT JA PATENTTIHAKEMUKSET

Nalmefeeniin liittyvät patenttiperheet	Myönnetty
US 4882335	21.11.1989
US 5096715	17.11.1992
US 5086058	4.2.1992
EP 0346830	10.5.1995
EP 0531415	20.11.1996
EP 0429039	08.03.1995
JP 3059213	21.4.2000
US 5780479 (eksklusiivinen lisenssi/Minnesotan yliopisto)	14.7.1998
Kansainvälinen patenttihakemus WO 03/015783	vireillä
VAP-1 vasta-aineisiin liittyvät patenttiperheet	
US 5580780	3.12.1996
US 6066321	23.5.2000
US 5512442	30.4.1996
EP 0656906	8.9.1999
JP 3431922	23.5.2003
JP 3500384	5.12.2003
Eurooppalainen patenttihakemus EP979271 sekä vastaavat patenttihakemukset Yhdysvalloissa ja Japanissa	vireillä
Kansainvälinen patenttihakemus WO 03/093319	vireillä
Kansainvälinen patenttihakemus WO 99/58572 (non-eksklusiivinen lisenssi/Cambridgen yliopisto)	vireillä
VAP-1 SSAO -inhibiittoreihin liittyvät patenttiperheet	
US 6624202	23.9.2003
Eurooppalaiset patenttihakemukset EP 1301495 ja EP 1313718 sekä vastaavat patenttihakemukset Yhdysvalloissa ja Japanissa	vireillä
Kansainvälinen patenttihakemus WO 03/00603	vireillä
Muut tutkimusprojektit	
Integriini-inhibiittorit	
US 6096707	1.8.2000
EP 0994898	26.3.2003
Japanilainen patenttihakemus	vireillä
Sulfatoidut lineaariset polysakkaridit	
Useita patenttihakemuksia perustuen kansainvälisiin patenttihakemuksiin WO 98/48006, WO 02/46379 (yhteisomistus/Inalco)	vireillä
Useita patenttihakemuksia perustuen kansainvälisiin patenttihakemuksiin WO 96/14425, WO 98/42754, WO 01/72848, WO 01/02597 (semieksklusiivinen lisenssi/Inalco)	vireillä
Glykobiologia	
Useita patenttihakemuksia perustuen kansainvälisiin patenttihakemuksiin WO 01/723398, WO 01/97819, WO 02/056793, WO 03/059924, WO 03/002127, WO 03/002128, WO03/016464, WO 03/016915, WO 01/43751	vireillä

Keskeisimmät pörssitiedotteet

2.1.2003

BIOTIE THERAPIES OYJ ON SIIRTÄNYT CONTRAL CLINICS – LIIKETOIMINNAN UUTEEN YHTIÖÖN

Biotie Therapies on solmimansa sopimuksen mukaisesti siirtänyt alkoholin liikkäytön ja alkoholiriippuvuuden hoitoon keskittyneen Contral Clinics –liiketoimintansa uuteen yhtiöön, jonka omistavat Clinics-liiketoiminnan avainhenkilöt. Järjestelyllä BioTie keskittyy strategiansa mukaisesti lääkekehitykseen.

31.1.2003

BIOTIE THERAPIES OYJ MYY PROSESSIKEHITYS- JA TUOTANTOYKSIKÖLIIKETOIMINNAN

Biotie Therapies Oyj myy 30.1.2003 allekirjoitetun sopimuksen mukaisesti prosessikehitys- ja tuotantoyksikkö -liiketoimintansa uuteen yhtiöön, Biovian Oy:öön, jonka omistavat ko. yhtiön johto, avainhenkilöt ja BioTie. Järjestelyn yhteydessä Biovian Oy:öön siirtyy 14 henkilöä, liiketoiminnan käyttöomaisuus sekä liiketoimintaan liittyvät sopimukset ja velvoitteet 1.2.2003 lukien.

24.4.2003

TULOKSET KAHDESTA VAIHEEN III KLIINISESTÄ TUTKIMUKSESTA ALKOHOLISMIN JA ALKOHOLIN LIIKÄKÄYTÖN HOIDOSSA VALMISTUNEET

Suomen tutkimuksessa alkoholismien hoitoon tarkoitettu nalmefeenivalmiste lähes puolitti raskaiden juomapäivien määrän ilman psykososiaalista tukihoidoa. Lume-lääkeryhmän juomapäivien määrä väheni lähtötasosta noin kolmanneksen ja ero ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä. Englannin tutkimuksessa tulos oli samansuuntainen, mutta ero nalmefeeniryhmän ja lumelääkeryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä, koska odotettua useampi potilas keskeytti tutkimuksen.

28.4.2003

BIOTIE THERAPIES OYJ ON SOLMINUT LISENTOISOPIMUKSEN VAP-1 VASTA-AINETEKNOLOGIASTA JAPANILAISEN SEIKAGAKU CORPORATIONIN KANSSA

Biotie Therapies on allekirjoittanut lisensiointisopimuksen japanilaisen Seikagaku Corporationin kanssa yhtiön VAP-1 vasta-aineohjelmasta. Lisensiointisopimuksen ehtojen mukaan Seikagakulla on yksinoikeus Biotie Therapiesin kehittämään VAP-1 monoklonaaliseen vasta-aineeseen ja sen patenttien kaupalliseen hyödyntämiseen Japanin, Taiwanin, Singaporen, Uuden-Seelannin ja Australian markkinoilla. Alueellinen lisensiointisopimus koskee erityisesti kolmea indikaatiota: nivelreumaa, psoriaasia ja haavaista paksunsuolen tulehdusta.

Lisensiointisopimus on arvoltaan yhteensä 16,7 miljoonaa dollaria (15,2 miljoonaa euroa) koostuen 2,5 miljoonan dollarin allekirjoitusmaksusta, joka maksetaan sopimuksen astuttua voimaan sekä 14,2 miljoonan dollarin virstanpylväsmaksuista.

28.4.2003

TEKES RAHOITTAÄ BIOTIEN LÄÄKEKEHITYSOHJELMIA 5,9 MILJOONALLA EUROLLA

Teknologian kehittämiskeskus (Tekes) on myöntänyt 5,9 miljoonaa euroa lisärahoitusta BioTien lääkekehitysohjelmille. Huhtikuussa myönnetty tuotekehitysavustukset ja pääomallinat kattavat yhtiön tiettyjä lääkekehityskustannuksia vuoden 2002 lokakuusta vuoden 2004 puoliväliin saakka.

Eri kehitysprojektien Tekesiltä saama rahoitus vaihtelee projektikohtaisesti ja kattaa 50–60 prosenttia projektien kustannuksista. Pääomallinarahoituksen osuus nyt myönnetystä määrästä on 4,7 miljoonaa euroa.

23.5.2003

VAP-1 VASTA-AINELÄÄKE VAPALIKSIMABIN ENSIMMÄINEN VAIHEEN I KLIININEN TUTKIMUS TERVEILLÄ VAPAAEHTOISILLA KOEHENKILÖILLÄ SAATU PÄÄTÖKSEEN

Tutkimuslääkettä annettiin turvallisesti kaikkiaan 30 terveelle koehenkilölle eikä vakavia haittatapahtumia ilmennyt. Yhtiö tutkii kuitenkin vielä mahdollisuuksia vasta-aineen ominaisuuksien edelleen kehittämiseksi sen rakennetta muokkaamalla. Samanaikaisesti yhtiö arvioi ei-kimeerisen tai kokonaan ihmisperäisen vasta-aineen kehittämisen mahdollisuutta.

30.5.2003

VAIHEEN II KLIINISESSÄ TUTKIMUKSESSA NALMEFEENI TEHOKAS SAIRAALLOISEN PELIHIMON HOIDOSSA

Nalmefeeni vähensi pelihimoa ja pelikäyttäytymistä tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna vaiheen II kliinisessä tutkimuksessa sairaalloisesta pelihimosta kärsivillä potilailla. Tutkimuksen ensisijaisena tehonmittarina käytettiin Hollanderin ja DeCarian (Mount Sinai -sairaala, New York) kehittämää asteikkoa, jolla arvioidaan uhkapelaamiseen liittyviä ajatuksia, himoa ja käyttäytymistä. Tutkimuksen tulosten perusteella nalmefeeni oli tehokas sairaalloisesta pelihimosta kärsivillä potilailla: neljän kuukauden hoidon jälkeen lumelääkettä saaneiden potilaiden keskimääräinen pistemäärä tällä asteikolla oli lähes kaksi kertaa niin suuri kuin nalmefeeniä saaneilla potilailla. Ero ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä. Tutkimuksissa ei ilmennyt nalmefeenin käyttöön liittyviä vakavia haittoja.

2.6.2003

BIOTIE THERAPIESIN YT-NEUVOTTELUT SAATU PÄÄTÖKSEEN

Kustannusrakenteen sopeuttamiseksi Biotie Therapies Oyj:n henkilöstöä koskevat toukokuussa aloitetut yt-neuvottelut saatiin päätökseen. Neuvottelut koskivat kaikkia henkilöstöryhmiä. Yt-neuvottelujen tuloksena Biotie Therapies irtisanoi 9 henkilöä. Irtisanomiset koskevat hallinto-, liiketoiminnankehitys- sekä tutkimus- ja tuotekehityshenkilöstöä.

Päätetyn yt-menettelyn lisäksi yhtiö selvittää erilaisia vaihtoehtoja yhtiön glykomiikkateknologia-alustan tuotekehitysriskin ja kulujen pienentämiseksi. Yhtiö selvittää mahdollisuuksia solmia glykomiikkaa koskevia tutkimusyhteistyösopimuksia tai toteuttaa muita järjestelyjä, mukaan lukien omistusrjestelyt, vuoden 2003 aikana.

25.6.2003

BIOTIE THERAPIES OYJ:N OSAKEANNIN LOPULLISET MERKINNÄT

Osakeannissa merkittiin yhteensä 26 211 838 osaketta, mikä vastaa 100 prosenttia tarjottujen osakkeiden kokonaismäärästä. Yhtiö sai uutta pääomaa 10,5 miljoonaa euroa.

Biotie Therapies Oyj:n rekisteröity osakepääoma nousee osakeannin myötä 873 727,94 euroon ja se koostuu 43 686 397 osakkeesta.

4.7.2003

LISENSIOINTISOPIMUS SEIKAGAKU CORPORATIONIN KANSSA ASTUNUT VOIMAAN

BioTie on saanut 4.7.2003 vahvistuksen Seikagaku Corporationilta, että yhtiöiden solmima lisensiointisopimus koskien VAP-1 vasta-aineohjelmaa astui voimaan 30.6.2003 alkaen.

23.7.2003

BIOTIE JA ITALIALAINEN INALCO S.p.A. SOPINEET BIOHEPARIINI-PROJEKTIN JATKOSTA

Biotie ja Inalco S.p.A. ovat 23.7.2003 sopineet biohepariiniprojektin jatkosta siten, että molemmille osapuolille annetaan oikeus itsenäisesti toimia ja kaupallisesti hyödyntää biohepariiniprojektin immateriaalioikeuksia. Tämän ns. Freedom to Operate -statuksen myötä BioTie saa rojaltivapaat maailmanlaajuiset ei-yksinomaiset hyödyntämis- ja kaupallistamisoikeudet Inalcon kolmeen patenttiin ja Inalco saa vastaavasti toimia samoin yhtiöiden yhdessä omistamien patenttien suhteen.

8.10.2003

BIOTIE THERAPIES OYJ:N OSAKE NM-LISTALLE

Biotie Therapies Oyj:n osake otetaan Helsingin Pörssin NM-listalle 8.10.2003 alkaen.

Adheesio

Tartuntavoima, kiinni takertuminen, yhteen kiinnittyminen.

Angiogeneesi

Verisuonten uudismuodostus (esimerkiksi syöpäkasvaimessa).

Antigeeni

Elimistölle vieras aine, joka saa aikaan immuunivasteen.

Autoimmuunisairaus

Sairaus, jossa yksilön immuunivaste kohdentuu omia kudoksia vastaan. Kohteeksi joutunut kudos vaurioituu prosessissa. Esimerkiksi nivelreuma.

Biohepariini

Bioteknologisesti valmistettu hepariini.

Biotekniikka

Biologisen tutkimuksen menetelmien soveltamista ihmisen tai eläinten terveyttä parantavien tuotteiden tai elintarvikkeiden kehittämiseen.

Crohnin tauti

Suolistotulehdus, jolle on ominaista jonkin suolenosan tulehtuminen koko seinämän paksuudelta.

Endoteeli

Verisuonien ja imusuonien ja sydämen sisäpintaa verhoava ohut yhden solun paksuinen erikoistuneiden solujen muodostama kerros.

Entsyymi

Proteiini, joka edistää esimerkiksi solussa tapahtuvaa biokemiallista reaktiota. Nämä biokemialliset reaktiot eivät yleensä ole mahdollisia ilman reaktiolle ominaisen entsyymin vaikutusta.

Glykomiikka

Hiilihydraattirakenteisten molekyylien tutkimusalue.

Glykomiikka-alusta (technology platform)

Analyysimenetelmät, joilla tutkitaan solun pinnan sokerirakenteita (hiilihydraatteja) ja niiden roolia eri sairauksissa esimerkiksi lääketoimien kehittämiseksi.

Glykosaminoglykaani

Elimistössä esiintyvä sokeriyhdiste.

GMP

Good Manufacturing Practice (hyvät tuotantotavat). Lääkkeenvalmistuksessa noudatettava, viranomaisen edellyttämä laadunvarmistusjärjestelmä.

Helikobakteeri

Bakteeri (*Helicobacter pylori*), joka aiheuttaa infektion, jonka pitkäaikaisseurauksena voi kehittyä mahahaava.

Hemodialyysi

Hoitomenetelmä, jossa verestä poistetaan dialyysin avulla kuona-aineita. Käytetään esimerkiksi munuaisten vajaatoiminnassa.

Hepariini

Veren hyytymistä estävä lääke. Rakenteeltaan lineaarinen polysakkaridi.

IBD

(Inflammatory Bowel Disease)

Tulehduksellinen suolistosairaus, esimerkiksi haavainen paksusuolen tulehdus ja Crohnin tauti.

IgG2, IgM

Vasta-aineena elimistössä esiintyvä proteiini. Luokitellaan rakenteensa perusteella (IgG, IgM jne.) Ig on immunoglobuliini.

Immuunipuolustus

Elimistön puolustusjärjestelmä, jonka tarkoituksena on tuhota taudinaiheuttajia (ks. myös autoimmuunisairaus).

Impulse control disorders (ICD)

Hillitsemishäiriöt. Näihin sairauksiin kuuluvat mm. pelihimo, kleptomania eli näpistelyhimo sekä pyromania eli tuhopolttohimo.

Indikaatio

Aihe, hoidon aihe, (myös esimerkiksi lääkkeen käyttötarkoitus tai sairaus, johon lääkettä käytetään).

Infarkti

Esimerkiksi veritulpan aiheuttama äkillinen verenkiertohäiriö, joka johtaa kudosten kuolemaan.

Infektio

Elimistön ulkopuolisen taudinaiheuttajan, kuten bakteerin tai viruksen tartunta, joka aiheuttaa infektiosairauden. Esimerkiksi viruksen aiheuttama kuumainen hengitystieinfektio, influenssa.

Inhibiittori

Estäjä; tekijä joka estää tai hidastaa esimerkiksi entsyymaattisia reaktiota tai fysiologisia toimintoja.

Integriini

Solun väliainereseptori.

Iskemiam

Kudoksen hapenpuute.

Kasvutekijät

Solujen kasvua, toimintaa ja erilaistumista sääteleviä valkuaisaineita.

Kollageeni

Elimistön tärkein rakenneproteiini, joka antaa kudokselle säännöllisen rakenteen ja lujuuden.

Monoklonaalinen vasta-aine

Yhden solukloonin tuottama vasta-aine.

Nalmefeeni

Käytetään ja tutkitaan mm. alkoholismien hoitoon. Vaikuttaa keskushermostossa salpaamalla opioidireseptoreita.

Nivelreuma

Krooninen, usein invalidisoiva nivelten autoimmuunisairaus, jossa tapahtuu kudostuhoa ennen muuta nivelkalvoissa.

Opioidireseptori

Keskushermostossa oleva reseptori, johon esim. beetaendorfiini sitoutuu. Aivojen opioidireseptorivälitteisissä toiminnoissa tapahtuvat muutokset ovat tärkeitä esim. riippuvuushäiriöiden synnyssä.

Peptidi

Aminohappojen muodostama ketju.

Pienimolekyylinen lääke

Lääke, jonka molekyylipaino on pieni. Pienimolekyyliset lääkkeet läpäisevät helpommin solukalvoja ja veriaivo-esteen kuin suurimolekyyliset lääkkeet kuten proteiinit, peptidit ja hiilihydraatit, ja niitä voidaan yleensä annostella suun kautta.

Polysakkaridi

Sokerirenkaiden muodostama ketju.

Proteiini

Valkuaisaine. Molekyyli, joka koostuu peptidisidosten yhdistämisestä aminohapoista. Tuotettavan valkuuaisaineen aminohappojärjestys määräytyy DNA:n nukleotidijärjestyksen mukaan.

Proof of Concept

Lääkekehityksessä se vaihe, jossa todetaan, että eläinkokeissa saadut löydökset toimivat myös ihmisessä.

Psoriaasi

Pitkäaikainen ihotauti, jossa ihon sarveissolut lisääntyvät tavallista nopeammin. Oireina iholla tarkkarajaisia punoittavia läiskiä, joiden päällä paksusti hilsettä.

Reseptori

Vastaanottajamolekyyli; solun pinnalla sijaitseva proteiini, joka välittää solunulkoisia viestejä (esimerkiksi hormonit, kasvutekijät ja hermoston välittäjäaineet) solun sisään.

SSAO

Semikarbatsidi-sensitiivinen amiinioksideasi. VAP-1 molekyylin SSAO-entsyymi tuottaa tulehdusta voimistavia aineita kuten vetyperoksidia.

Synteesi

Yhdisteiden, esimerkiksi lääkeaineen, valmistaminen.

Tulehdukselliset suolisto-sairaudet

Esimerkiksi Crohnin tauti ja haavainen paksusuolentulehdus (ks. Crohnin tauti).

Tromboosi

Veritulppa.

Tulehdus

Fysikaaliseen, kemialliseen tai biologiseen vaurioon kohdistuva reaktio, jolle on ominaista mm. verenvirtauksen lisääntyminen ja verisuonien seinämien läpäisevyyden kasvu. Kliinisinä oireina punoitus, turvotus ja kipu.

Valkosolu

Leukosyytti; veren ja sidekudoksen granulosityttien (jyväissolujen), lymfosityttien (imusolujen) ja monosyyttien yhteisnimi.

Vasta-aine

Ihmisen ja nisäkkäiden immuunijärjestelmän tuottama proteiini, joka sitoutuu spesifiseen antigeneeniin (esimerkiksi mikrobiin).

VAP-1

Vascular Adhesion Protein-1. Elimistön reseptori, joka välittää valkosolujen siirtymistä verenkierrosta kudoksiin ja tuottaa tulehdusreaktiota voimistavia aineita SSAO-entsyymiaktiivisuutensa välityksellä. Yhtiön tulehduslääkkeiden kohdemolekyyli.

VAP-teknologia

Tutkii VAP-1 (ks. VAP-1) proteiinia ja siihen vaikuttavia seikkoja. Tavoitteena kehittää esimerkiksi VAP-1 -reseptoriin vaikuttavia lääkehoitoja.



Biotie Therapies Oyj
Turun Teknoliakeskus BioCity
Tykistökatu 6, 20520 Turku
Puh (02) 274 8900
Fax (02) 274 8910
www.biotie.com