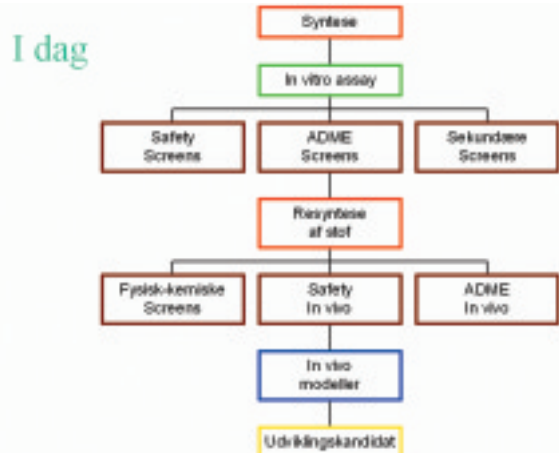




Figur 1. Screeningsplan »Før i tiden«.



Figur 2. Screeningsplan »I dag«. ADME=Absorption-Distribution-Metabolism-Excretion.

40-50 stoffer om året

Hver kemiker syntetiserede omkring 40-50 stoffer om året manuelt. Det var den samme kemiker, som stod for hele processen vedrørende det enkelte stof. Slutresultatet skulle være mindst 1 g eller gerne 5 g helt rent stof, som umiddelbart efter blev testet i forskellige sygdomsmodeller i mus eller rotter.

- Kun stoffer, der var virksomme *in vivo*, blev udvalgt, og

derfor var der allerede fra starten en rimelig sikkerhed for, at hjernepenetration og farmakokinetik var i orden. Den primære opgave inden for skizofreni- og depressionsprojekterne var at fjerne bivirkningerne fra de kendte lægemidler. Vi ændrede på varighed og styrke ved systematisk at ændre på substitutionsmønstret i det grundlæggende skelet (f.eks. Lundbecks thioxanthen og phenylphthalaner) og håbede på at finde stoffer med færre bivirkninger og stærkere og længere virkning.

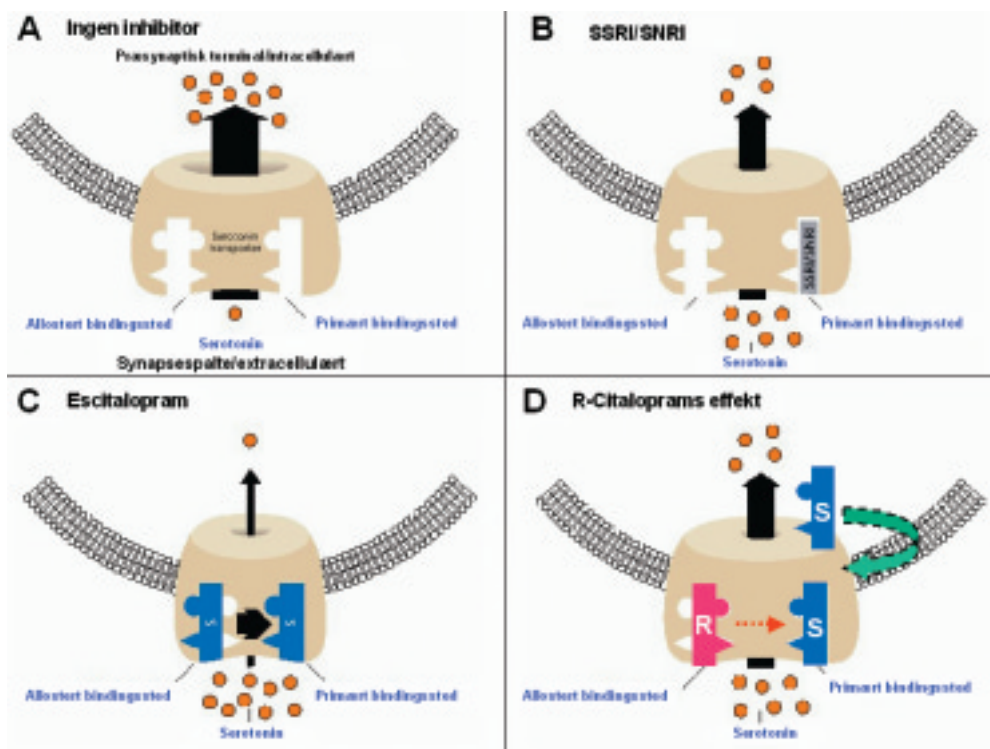
Figur 3. Model af alloster modulerende af serotonintransporteren.

A. Serotonintransporteren er vist i den præsynaptiske nerveterminals cellemembran. Transporteren har et »højaffinitets primært bindingssted« for SSRI'er og SNRI'er (blandede serotonin/noradrenalin uptake hæmmere). Men derudover er der et »lavaffinitets alloster bindingssted«, der modulerer affiniteten af stoffer på det primære bindingssted. Når der ikke er hæmmer til stede, genoptages serotonin fuldstændig i den præsynaptiske terminal.

B. SSRI'er eller SNRI'er binder til det primære bindingssted, hvilket resulterer i en relativ effektiv hæmning af serotoninoptagelsen.

C. S-citalopram binder sig både til det primære og det alloster bindingssted. Den alloster interaktion stabiliserer bindingen til det primære bindingssted, hvilket resulterer i en mere effektiv hæmning af genoptagelsen af serotonin.

D. Efter indgivelse af citalopram, er både S-citalopram og R-citalopram til stede i synapsespalten. Det er primært S-citalopram, der er bundet til det primære bindingssted. Det skyldes dets langt højere affinitet til dette bindingssted. Stereoselektiviteten til det alloster sted er lav, og R-citalopram kan også binde her. R-citalopram har både en hæmmende effekt på associationen af S-citalopram til det primære bindingssted (grøn pil) og en dårligere stabilisering af bindingen af S-citalopram til dette bindingssted (rød pil).



Fra 12 til 70 medarbejdere

Medarbejderskaren inden for fagområdet medicinsk kemisk forskning er i dag på 70. Frem til 1993 bestod den kun af 12 medarbejdere, dvs. 3-4 kemiingeniører og 7-8 teknikere, som frem til midt i 1990'erne syntetiserede enkeltstoffer. Fire grupper, hver bestående af en kemiker og to teknikere, arbejdede med hver sit projekt/stofgruppe. Viste en stofgruppe sig at være særlig lovende, delte man opgaverne ud på flere grupper.

Receptorscreening

- I 1980'erne begyndte receptorscreening så småt at tage over, fortæller Klaus Bøgesø.

- Vi målte stoffernes binding til de rigtige receptorer i biokemiske assays uden helt at vide, hvad vi skulle bruge det til i optimeringsarbejdet. I takt med at receptorscreeningen tog over, blev dyreforsøgene til noget sekundært, dvs. testning på dyr fandt først sted på et senere tidspunkt i processen.

Parallel syntese

Det helt store metodeskift kom midt i 1990'erne, hvor parallel syntese vha. robotter blev indført.

- Der var stor skepsis blandt kemikerne over for syntese vha. robotter i forhold til den manuelle syntese. Men vi havde en entusiastisk kemiker, som gerne ville bygge det op. Han startede i 1996, og i 1997 producerede vi selvstændigt stoffer i afdelingen ved hjælp af robotter. Med parallel syntese kan man hurtigt syntetisere mange stoffer via samme syntesevej, men med forskellige udgangsstoffer. Fra det ene år til det andet steg stofantallet fra hundreder til adskillige tusinder. Samtidig kan vi klare os med 10-20 mg af det enkelte stof, frem for de 1-5 g

vi tidligere skulle producere. Det skyldes, at den indledende testning af stofferne i biokemiske assays foregår i robotter, der kræver meget små stofmængder. Det har imidlertid også skabt problemer at overgå til disse metoder, fordi mange stoffer har vist sig at være uopløselige og ustabile. Det betyder, at vi også er nødt til at måle disse egenskaber på et tidligt tidspunkt, så de på linje med den biologiske aktivitet indgår i medicinsk kemikeres optimeringsbestrebelse, siger Klaus Bøgesø.

Medicinsk kemikeren uddannes i virksomheden

Medicinsk kemikeren bliver i høj grad videreuddannet internt i Lundbeck på basis af et solidt fagligt fundament som enten kemiingeniør fra DTU, farmaceut fra DFU eller kemiker fra universitetet. Herudover skal man helst have en efterfølgende ph.d. i organisk kemi og evt. en post.doc.-ansættelse i udlandet.

Når Klaus Bøgesø kan rose sig af at have fundet Cipramil, er det, fordi han som kemiker i Synteselaboratoriet i 1970'erne fortrinsvis arbejdede alene med at finde stoffer. Sammen med et par teknikere varetog han hele synteseprocessen. I dag er det til tider vanskeligt at afgøre, hvem der præcist har fundet et nyt succesfuldt lægemiddel, for medicinsk kemikeren er en del af en projektgruppe, der er sammen om at finde og udvikle nye stoffer. Projektgrupperne består af kemikere, farmakologer, farmakokinetikere, biologer og medarbejdere, der har med produktionsikkerhed at gøre samt såkaldte computational chemists, der foretager molekylmodellering og strukturaktivitetsberegninger på computer. En kemiker kan godt få ideen til et projekt, dvs. til de stoffer, der skal syntetiseres, men det er ofte teknikkerne, der fremstiller dem, og siden tager andre over og fremstiller større portioner af stofferne. F.eks. er et af de

Er du træt af dit tandlægespejl

RADIOMETER
COPENHAGEN

... i forbindelse med dit arbejde med grafitovns AAS?

Her er svaret på dine problemer. Avanta Ultra Z AAS fra GBC Scientific har et **indbygget farve videokamera**, som viser præcis, hvad der foregår i grafitrøret på PC-skærmen.



Avanta Ultra Z fra GBC tilføjer en ny dimension til grafitovns atomabsorptionsspektrometri.

- Den hurtigste Zeemann-effekt
- Baggrundskorrektion med variabel magnetstyrke for hvert element
- Effektivt design af ovnen med præcis temperaturkontrol
- Autosampler med op til 150 prøver tillader automatiske kørsler natten over
- Hurtig og brugervenlig multi-tasking software

RADIOMETER DANMARK A/S

Redovre
Åbyhøj

Tlf 38 27 28 29
Tlf 86 75 28 99

www.radiometerdanmark.dk
rdan@radiometer.dk



Klaus Bøgesø har stået for opdagelsen af Lundbecks antidepressive midler. Sidste skud på stammen er Ciprallex.

stoffer, Lundbeck i dag har i klinisk udvikling oprindeligt fremstillet i et stofbibliotek, der skulle undersøge potentialet i et nyt »stof-skelet«.

Projektlederen har et stort ansvar

- Alle projekter bliver ledet af en projektleder, og det er et krævende job, fortæller Klaus Bøgesø, - projektlederen har ansvar for hvilken sekvens af test, der skal udføres på stofferne (screeningsplanen). Vedkommende er ligeledes ansvarlig for, at gruppen når de fastsatte milepæle med de tildelte

ressourcer. Det forudsætter, at vedkommende har overblik og forstår den store mængde data, vi skal forholde os til. Det er et stort ansvar at påtage sig, men ikke desto mindre er det meget attraktivt at være projektleder i vores organisation og prøve kræfter med at styre et projekt igennem. Projektgrupperne udarbejder en statusrapport hvert halve år, der danner basis for ansøgninger om yderligere bevillinger til projekterne. Ledelsesgruppen vurderer projekterne og beslutter, om der skal tildeles flere ressourcer, eller om projekterne evt. skal nedlægges, fordi de er forældede eller måske uholdbare.

- Projektgruppekonceptet fungerer godt, mener Klaus Bøgesø, men han mener også, at organisationen kan blive endnu mere effektiv, bl.a. efterlyser han, at medarbejderne udfordrer hinanden lidt mere indbyrdes i faglig henseende. Han oplever, at de enkelte forskere ofte er så respektfulde over for hinandens faglighed, at de ikke stiller spørgsmål til, om tingene evt. kan gøres hurtigere eller nemmere. Derudover mener Klaus Bøgesø, at der er behov for, at projekterne ikke fremstår for komplekse og dermed vanskelige at gennemskue. Det er ofte nødvendigt, at problemstillingerne simplificeres, hvilket naturligvis kræver et stort fagligt overblik.

Et selektivt molekyle

Da Klaus Bøgesø i 1971 kom til Lundbeck, fik han til opgave at finde en helt ny type molekyle, der i modsætning til tidligere antidepressive lægemidler virkede selektivt på serotoninoptagelsen. I 1965 havde man på Lundbeck fundet stoffet Talopram, der var en yderst selektiv hæmmer af genoptagelsen af noradrenalin. Dette stof gik Klaus Bøgesø i gang med at ændre systematisk i laboratoriet, indtil Cipramil med den ønskede effekt var identificeret.

- Cipramil viste sig imidlertid at være uhyre vanskeligt at arbejde med, fortæller Klaus Bøgesø. Det var svært at opskalere stoffet, flere opskaleringsmetoder blev forkastet, før det endelig lykkedes at finde en virksom metode, der herefter blev patentbeskyttet indtil 2005.

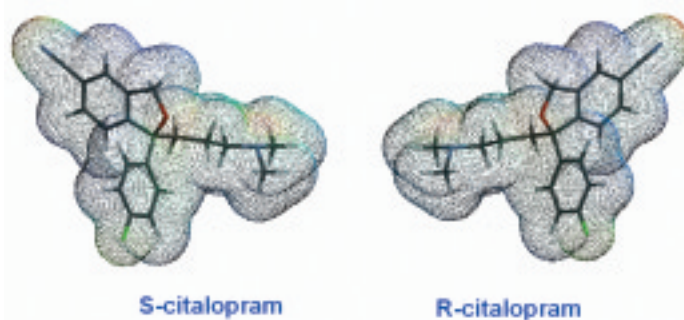
- De firmaer, som kopierer Cipramil, har nøjagtig de samme problemer, som vi havde, når de anvender de metoder, som vi oprindeligt forkastede, fortæller Klaus Bøgesø og tilføjer:

- Hvis de har held til at opskalere Cipramil med de oprindelige metoder, er der stor sandsynlighed for, at de krænker et eller flere af vores senere procespatenter for at få stoffet rent nok. Ved at analysere kopipræparaterne kan vi se, hvilke opskaleringsmetoder, der er anvendt.

R- og S-citalopram

Lundbeck indledte i 1980'erne efter opdagelsen af Cipramil et forskningsprojekt for at afgøre, hvilken af de to spejlbilled-isomerer i Cipramil, der var aktiv ift. serotoninoptagelsen. Kort før Cipramil blev lanceret på markedet i 1989, lykkedes det at adskille stoffet i de to enantiomerer, R-citalopram og S-citalopram, og at analysere aktiviteten af de to former. Det viste sig, at serotoninhæmmer-aktiviteten alene fandtes i S-citalopram, og at R-citalopram tilsyneladende var inaktiv.

- Cipramil var et glimrende lægemiddel, siger Klaus Bøgesø, - så ved en umiddelbar betragtning ville fordelene ved at udvikle S-formen begrænse sig til en lavere daglig dosis. Men Lundbecks amerikanske samarbejdspartner Forest Laboratories Inc. overtalte os til at udvikle Ciprallex som selvstændigt lægemiddel og iværksatte de nødvendige registreringsforsøg. Her blev Cipramil og Ciprallex sammenlignet med det formål at vise, at de var lige effektive. Overraskende viste det sig, at Ciprallex



Figur 4. Citalopram enantiomerer. I 1989 lykkedes det at adskille cipramil i de to enantiomerer R-citalopram og S-citalopram. Det viste sig, at serotoninhæmmer-aktiviteten kun findes i S-citalopram, og at R-citalopram hæmmer aktiviteten af S-citalopram.

adskilte sig væsentligt fra Cipramil. Ciprallex virkede hurtigere, dvs. at det inden for 1-2 uger virkede signifikant bedre end placebo (uvirksomt stof) i modsætning til 6-8 uger for Cipramil, og trods sammenlignelige doser var det mere effektivt end Cipramil.

R-citalopram virkede hæmmende

- I begyndelsen kunne vi ikke forstå, hvad det præcist var, der gjorde Ciprallex bedre end Cipramil. Men omtrent samtidig med de positive kliniske resultater fandt vi, at R-enantiomerer i visse avancerede farmakologiske forsøg rent faktisk hæmmede aktiviteten af S-enantiomerer. R-citalopram og escitalopram (nonpriority navn for S-citalopram) blev herefter analyseret grundigt bl.a. i samarbejde med forskere på Århus Universitet, og det stod klart, at R-citalopram havde en væsentlig indflydelse på virkningen af escitalopram.

- Når R-citalopram er til stede, har escitalopram sværere ved at hægte sig fast på serotonintransporteren og derved blokere for serotoninoptagelsen, forklarer Klaus Bøgesø. Samtidig har det vist sig, at Ciprallex selv binder til et såkaldt allosterisk bindingssted, ud over at det binder til sit primære virkningssted på serotonintransporteren, og at det herved bliver siddende længere på det primære virkningssted. Dette er unikt for Ciprallex sammenlignet med andre SSRI'er. Klaus Bøgesø

fortæller, hvordan han efterfølgende i faglitteraturen har søgt efter andre eksempler på, at én enantiomer hæmmer effekten af den anden. – Der er kun få andre eksempler på noget tilsvarende, så det var absolut ikke nærliggende at antage, at det inaktive stof virkelig modarbejdede virkningen af det aktive stof.

Cipraleks har succes i USA

Det har vist sig, at Lundbecks amerikanske samarbejdspartner Forest Laboratories Inc. havde ret i sin antagelse. Siden Lexapro (Cipraleks' navn i USA) blev lanceret i USA for godt et år siden, har præparatet opnået en markant position. Sammen med Celexa (Cipramils navn i USA) udgør det omkring 25,5% af alle nyudskrevne recepter i USA. Årsag: Escitalopram virker helt specifikt på serotoninoptagelsen, uden nævneværdige bivirkninger, og udmærker sig ikke blot ved at virke hurtigt og effektivt på depression, men også på en række angsttilstande f.eks. panikangst og social angst.

- Historien om escitalopram er et godt eksempel på, hvad det indebærer, og hvor spændende og berigende det er at være medicinskemiker. Man får mulighed for at forske i, eksperimentere med, analysere og afprøve nye stoffer og i sidste ende kan man se resultaterne af sine anstrengelser. Det er en utrolig stor tilfredsstillelse at være med til at ændre og forbedre dagligdagen for mennesker med psykiske og neurologiske sygdomme, slutter Klaus Bøgesø.

E-mail-adresse:
Lundbeck: asch@lundbeck.com

Online-adgang til medicinsk bibliotek

Der er nu national online-adgang til det omfattende medicinske bibliotek Cochrane. Aftalen om national adgang til Cochrane-biblioteket er foreløbig 3-årig og resultatet af et samarbejde mellem Danmarks Elektroniske Forskningsbibliotek, Amtsrådsforeningen og Videns- og Forskningscenter for Alternativ Behandling.

Cochrane-biblioteket udgives på engelsk og indeholder over 1.800 lægevidenskabelige oversigtsartikler. Vha. detaljerede søgninger kan man finde oplysninger på kryds og tværs af artiklerne.

Formålet med Cochrane-samarbejdet er at indsamle, kritisk vurdere, sammenfatte og formidle pålidelig information om virkninger af behandling og forebyggelse.

Man kan få adgang til Cochrane-biblioteket fra Den Fælles Offentlige Sundhedsportal, www.sundhed.dk, fra Danmarks Elektroniske Forskningsbibliotek, www.deff.dk, fra Videns- og Forskningscenter for Alternativ Behandling, www.vifab.dk, og fra Det Nordiske Cochrane Center, www.cochrane.dk.

Kommentar til »Salt i historien«

- dansk kemi 85: 24, 2004 (nr. 2)

Som forsker og underviser burde Erik Larsen også have forsket i og lært stavemåden for det beskrevne peptidantibiotikum, nemlig gramicidin. Det har intet sprogligt eller kemisk slægtskab med gramfon og Grammy-pris.

Jeg var stud.med. og ung læge i 1940'erne og brugte dette antimikrobielle middel i en kort periode som et lokalt (topikalt) antiinfektionspræparat.

Bent Korner, Klampenborg

Valideringshåndbogen

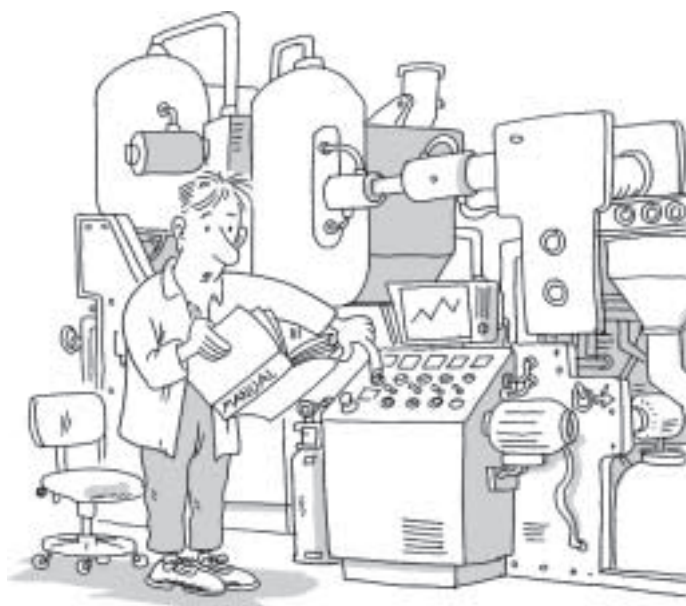
Søren Lyngsø-Petersen
Erhvervsskolernes Forlag 2003
ISBN 87-7881-415-4, 74 sider
Pris 125,- kr. + moms

Valideringshåndbogen af Søren Lyngsø-Petersen er på 74 sider. Det drejer sig om kvalitetssikring i medicinalindustrien, GMP, Good Manufacturing Practice. En tilsvarende udenlandsk bog, jeg har på hylden, er på 500 sider.

Søren Lyngsø-Petersens bog er mere end almindelig vellykket. Validering kan kun forstås i sammenhæng med store dele af GMP-komplekset, og derved, uden at give sig ud for at være det, er der faktisk tale om end kontant indføring i GMP.

Anbefales til alle, der skal oplæres i GMP.

Claus Emborg



Det skulle være denne her knap??

Tegning af Julius, venligst udlånt af Erhvervsskolernes Forlag.

MÅLRETTET REKRUTTERING!

MEDICINALINDUSTRI · CRO'ER
BIOTECHVIRKSOMHEDER

Som kandidat er du velkommen til at fremsende dit CV til emnebanken

TARGETING

PERSONALERÅDGIVNING
WWW.TARGETING.DK · TLF: 4473 0304