

Dexmedetomidinin synty – ideasta molekyyliksi

Dexmedetomidini-molekyyli kehitettiin Suomessa 1970–80-luvuilla. Humaanilääkkeenä Dexdor® sai Suomessa myyntiluvan 16.9.2011.

Samaan aikaan kun dexmedetomidiniä kehitettiin tapahtui Suomen lääketeollisuudessa voimakasta keskittymistä. Medipolar Oy ja Lääke Oy fuusioitiin pääomistaja Farnos konserniin 1970–80-lukujen vaihteessa ja Farnos Yhtymä Oy fuusioitiin Orion Yhtymään 1990.

Lisensituotteista omien lääkemolekyylien luomiseen

Suomalaisen lääketeollisuuden reseptilääkkeet olivat 1970-luvun puolivälissä joko lisenssituotteita tai innovatiivisia valmistekehittelmiä tutkivan lääketeollisuuden alun perin kehittämille lääkemolekyyleille. Yleisesti ajateltiin, että Suomesta olisi mahdollonta saada uusia lääkemolekyylejä maailmanmarkkinoille, koska yhden alkuperäislääkkeen kehityskustannukset olivat silloin keskimäärin samaa luokkaa kuin koko lääketeollisuutemme vuosimyynni. Kuitenkin lääketeollisuuden ulkomaankaupan kasvu ja Suomen mittapuun mukaan hyvä kannattavuus, kunnianhimoiset tutkijat sekä lisääntyvä yhteistyö kotimaisten ja ulkomaisten yliopistojen ja teollisuuden välillä

KUVA RAIMO KUITUNEN



mahdollistivat varovaiset askeleet kohti omia lääkemolekyylejä. Asenneilmasto muuttui ja riskinottohalukkuus kasvoi aika nopeasti.

Tein asian suhteen taustatyötä ja muistan käyneeni vaikuttavimmat keskustelut Jansen Pharmaceuticalsin pääjohtaja Paul Jansenin kanssa alkuperälääkkeiden kehitysprosseista ja riskeistä. Tri Jansenhan on ollut eräs kaikkien aikojen tuoteliimpia lääkekeksijöitä maailmassa ja mikä parasta Jansenin tutkimustoiminta kohdistui siihen aikaan meitä kiinnostavalle α_2 -reseptorialueelle. Samaan aikaan Oulun yliopiston farmakologian laitoksen tutkijat Heikki Karppanen ja Ilari Paakkari olivat alkaneet selvittää α_2 -agonisti klonidiiniä ja imidatsolietikkahapon rooleja verenpaineen säätelyssä ja useiden keskustelujen jälkeen käynnistimme Medipolar Oy:ssä aktiivisen yhteistyön heidän kanssaan. Talvella 1975–76 tehtiin ensimmäiset suunnitelmat uusien molekyyliarakenteiden hahmottamiseksi ja projektin valmistelemiseksi. Vetämässäni valmisteluprojektiryhmässä oli jäseniä sekä yliopistolta että Medipolarista. Projektin rahoittajaksi sain neuvoteltua Sitran, joka siihen aikaan rahoitti myös tutkimus- ja kehitysprojekteja, ja jonka mukaantulo oli erittäin tärkeä investointipäätöksen kannalta.

Medipolarin verenpaineelääkeprojekti

Medipolarin verenpaineelääkeprojektin (MPV-projekti) aloituspäivämääräksi on kirjattu 1.9.1976. Strukturoitu työ alkoi silloin, mutta viralliset yhtiön ja Sitran päätökset lukittiin jonkin verran myöhemmin syksyllä. Tavoitteena oli alun perin verenpaineelääkkeiden kehitys kulmakiviyhdisteinä klonidiini ja imidatsolietikkahappo. Rakennesuunnittelusta vastuussa olivat FT Arto Karjalainen ja allekirjoittanut. Karjalainen suunnitteli synteetit, FM Juhani Savolainen kehitti erotusmenetelmän dexmedetomidinille ja myöhemmin FM Seppo Parhi kehitti tehdasmitakaavaiset prosessit sekä medetomidinille että dexmedetomidinille. Alkuvaiheessa uusille molekyyileille teetettiin laajoja primaari-seulontapattereita ulkomaisissa laboratorioissa, mutta varsin nopeasti Oulun yliopiston farmakologian laitos (professori Niilo Kärki, dosentti Juhani Puurunen ja LKT, nykyinen professori Heikki Ruskoaho) pystytti vahvan testipatteriston. Työn edistyessä yhä suurempi osa prekliinisestä tutkimustyöstä toteutettiin silloisessa Lääke Oy:n ja Medipolar Oy:n Turun tutkimuskeskuksessa (mm. FT Risto

Lammintausta, FT Raimo Virtanen, FT Lauri Nieminen ja myöhemmin projektiin liittyen väitellyt Juha-Matti Savola).

Olisimme todennäköisesti 1977–78 tienoilla juuttuneet samoihin rakenteisiin kuin aikaisemmat α_2 -lääkefirmat, mutta Arto Karjalainen aukaisi synteetireitin ”Gordionin solmun” ja pääsimme omaperäisten, 4(5)-bentsyyli-imidatsolirakenteisten α_2 -reseptoriaineiden kimppuun. Siihen aikaan ei ollut käytettävissä QSAR- eikä muitakaan tietokoneavusteisia rakennesuunnitteluohjelmia. Sen sijaan suunnittelu tapahtui metallisia molekyyli-mallipalikoita (Dreiding stereo models) hyväksi käyttäen (1) pohjautuen vahvaan synteetikemian ja farmakologian osaamiseen sekä olemassa olevien aktiivisten lääkemolekyylien rakennevaikutusten ymmärtämiseen. On hämmästyttävää, että ennen modernin bio-, geeni- ja molekyylibiologian ja tietokoneavusteisten menetelmien esiinmarssia pystyttiin maailmassa haravoimaan melkein kaikki aktiiviset ja turvalliset pienmolekyyllilääkkeaineet.

Eläinrauhotteesta humanikäyttöön

Uusista molekyyleistä saatujen tulosten ohjaamana tavoitteeksi asetettiin nopeasti vireys- ja kiputilan säätely. Koska silloisella sisaryhtiö Lääke Oy:llä oli vahva eläinlääkeliiketoiminta, käynnistettiin ensimmäinen kaupallinen osaprojekti eläinrauhotteiden alueelle. Eläinlääkkeistä aloittamiseen oli kaksi ylivoimaisen tärkeää syytä: kehityskustannukset tulisivat olemaan vain murto-osa humanilääkekehityksen kustannuksista ja kehittämisaika tuotteiden myyntituottojen alkuun paljon lyhyempi. Vaikka eläinlääkkeille periaatteessa tehdään samanlaiset kliiniset tutkimukset kuin humanilääkkeille, ovat tutkimusten hinnat oleellisesti pienemmät. Edesmennyt ELT Tapani Vähä-Vahe edisti projektia intohimoisesti.

Ensimmäinen läpimurtoyhdiste, α_2 -agonisti, MPV 253 AII, joka sittemmin sai geneeriseksi nimekseen detomidiini ja kauppanimeksi Domosedan[®], syntetisoitiin toukokuussa 1979 ja lanseerattiin Suomen markkinoille jo 1983 kario- ja sorkkaeläinten rauhoitteenä ja kiputunteen estäjäksi. Alkukesällä 1981 syntetisoitiin ensimmäisen kerran MPV 785 AIV, sittemmin medetomidini (Domitor[®]), joka on detomidiiniäkin voimakkaampi sedatiivi ja analgeetti, ja josta kehitettiin kissa-, koira- ja villieläinten rauhoite. Molemmille aineille kehitettiin vielä 1980-luvulla myös vastavaikuttaja, α_2 -antagonisti atipametsoli

Faktat

Medetomidini, joka on kahden absoluuttisen avaruudellisen konfiguraation, R- ja S-isomeerien seos, suunniteltiin ja syntetisoitiin 1980-luvun alussa silloisessa Medipolar Oy:ssä, Oulussa. Dexmedetomidini on S-muotoa ja se erotettiin puhtaaksi ensimmäisen kerran 1986. Medetomidinille saatiin maailmanlaajuinen tuotepatentti vuonna 1981 ja dexmedetomidinille vuonna 1987 (1,2). Dexmedetomidiniä on suojannut myös käyttöpatentti tehohoidossa vuodesta 1999 (3).

Näiden kolmen lääkkeen konsepti on uniikki

(Antisedan®). Näiden kolmen lääkkeen konsepti on uniikki ja hallitsee tietojeni mukaan yhä markkinoita koko maailmassa.

Humaanilääkkeestä on yleensä kehitetty myöhemmin veterinäärituote, jos molekyylin vaikutusprofiili on ollut eläinlääkkeeksi sopiva. Dexmedetomidinin tapauksessa toimitettiin poikkeuksellisesti toisinpäin: alun perin eläinlääkkeeksi kehitetyn medetomidinin aktiivinen S-muoto valittiin humaanilääkekandidaatiksi. Myöhemmin dexmedetomidini on rekisteröity myös eläinlääkevalmisteena. Medetomidinin perusdokumentaatiohan sisältää dexmedetomidinin vaikutustiedot lähes kokonaan, koska levomedetomidinimuoto on muistaakseni ei-aktiivinen. Täysi dokumentaatio oli kuitenkin tehtävä ja se tehtiin vauhdikkaasti. Jo kaksi vuotta molekyylin eristämisen jälkeen olen matkakertomuksieni mukaan ollut työtoverieni kanssa mm. Yhdysvalloissa johtavien anestesiologien juttusilla kliinisten kokeiden aloittamisesta ja keskustelemassa ensimmäisten partnerikandidaattien kanssa. Ensimmäiset kliiniset kokeet suoritettiin kuitenkin Suomessa.

Myyntilupa ensin Yhdysvalloissa

Koska molekyylin kliininen kehitys on oma historiansa, en kirjoita tässä siitä enkä siihen liittyvistä henkilöistä. Seuraava tositarina kuitenkin on kerrottava. Suomalaiset klinikot olivat raportoimassa ensimmäisiä dexmedetomidinin kliinisiä tuloksia ASA:n (American Society of Anesthesiologists) kongressissa New Orleansissa 1989. Suuri joukko anestesiologeja ympäri maailmaa oli järjestämällemme illallisilla. Pöydässäni istuvaa tohtori Daniel Azarnoffia pyydettiin puhelimeen. Tullessaan vähän kalpeana takaisin hän sanoi: ”Onneksi vaimoni voi hyvin eikä talomme San Franciscon eteläpuolen kukkuloilla vaurioitunut”. Pöytään tuli hetken kuluttua puhelimesta myös professori Mervyn Maze, joka kertoi ainoan vahingon heidän talossaan olleen ulkona sijainneen uimaltaan tyhjeneminen maanjäristyksen aalloissa. Toinen Kalifornian viime vuosikymmenten suurista maanjäristyksistä tapahtui juuri sinä iltana.

Teetimme hyvin paljon erilaisia dexmedetomidinitutkimuksia Yhdysvalloissa 1980-luvun lopulla ja 1990-luvulla. Siitä ehkä osittain johtui, että dexmedetomidini sai kauppanimellä

Precedex® FDA:lta myyntiluvan jo vuonna 1999. Orionin tiedotteen (2011) mukaan Precedex® on nyt markkinoilla Euroopan ulkopuolella yli 30 maassa ja Dexdor® rekisteröity EU:ssa.

Medetomidini/dexmedetomidinin keksintövaiheeseen ja non-kliiniseen kehittämiseen osallistui kymmeniä tutkijoita suomalaisten lisäksi lähinnä Euroopasta ja Pohjois-Amerikasta. Kliininen vaihe mukaan lukien osallistujia lienee satoja. Kokonaisuuden läpivienti on edellyttänyt valtavaa määrää huippuaivoja, innovatiivisuutta ja kurinalaisuutta ja se on tuottanut laajan pitkäaikaisen ystävöiden verkoston. Tuon heistä erityisesti esille kaksi: yhdysvaltalaiset anestesiologit, tohtorit Mervyn Maze ja edesmennyt Byron Bloor, joilla oli erittäin vahva perustutkimustausta ja jotka varmasti mainitaan myös kliinisessä historiassa. Alkuperäislääkkeen kehitysprojektissa tiede, teollinen tuotekehitys ja kaupallistamisen suunnittelu ovat hyvin lähellä toisiaan. Samanaikaisesti kaupallistettavaa tuotetta kehitettäessä tutkitaan hyvinkin perusbiologisia mekanismeja ja säädellään siten kaupallistettavan tuotteen profiilia ja haetaan seuraavan sukupolven molekyyliä.

Tässä yhteydessä haluan kiittää kaikkia niitä kymmeniä, vielä nimeltä mainitsemattomia kollegoja ja tutkijoita, joiden rooli projektin onnistumisessa ja läpiviemisessä oli äärettömän tärkeä.

Kehitysjoukkoa oli nautinto johtaa. Mäkihyppimestaria lievästi mukaillen: ”MPV-projekti oli ihmisen parasta aikaa”. ■

Kirjoittaja on eläkkeellä oleva entinen Orionin tutkimus- ja tuotekehitysohjaaja ja MPV-projektin johtaja, joka projektin alussa oli Medipolarin tutkimuspäällikkö ja dexmedetomidinin syntyessä Medipolarin tehtaanjohtaja.

Viitteet

1. Karjalainen A and Kurkela K. Antihypertensive substituted imidazole derivatives, U.S. Pat. 4,544,664 (1985), priority 10.7.1981
2. Karjalainen A, Virtanen R and Savolainen J. Optical isomer of an imidazole derivative, EP 300 650, priority: 16.07.1987
3. Aantaa R, Bachand R and Heinonen E. Use of Dexmedetomidine for ICU sedation, EP 1069893 B1, 31.03.1999
4. Karjalainen A. On the Design and Synthesis of Antihypertensive 4(5)-Substituted Imidazole Derivatives 1981. Acta Universitatis Ouluensis, Series A, no 125 (1981)