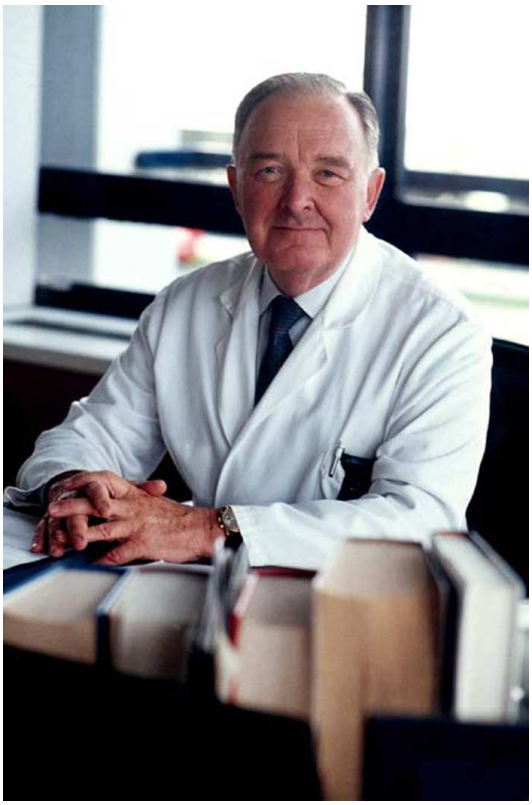
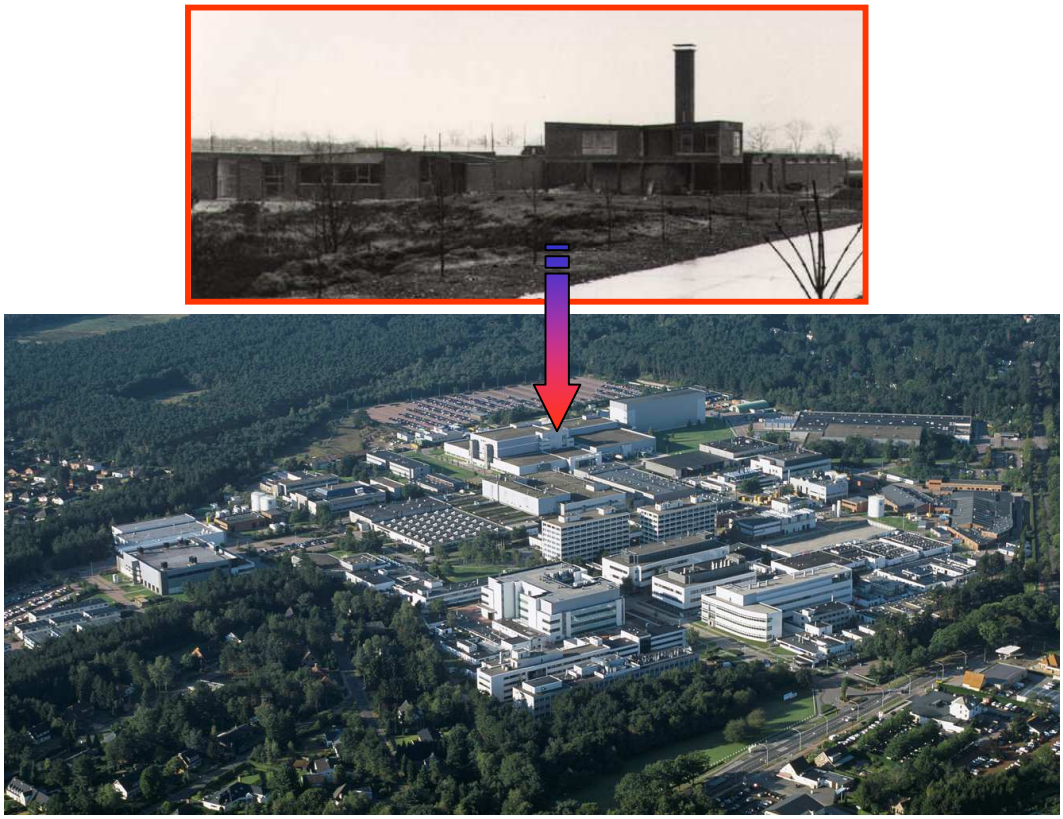
Разработка Лекарственных Препаратов с Доктором Паулем Янссеном



Рассказан Паулем Леви,
бывшим сотрудником доктора Паула Янссена

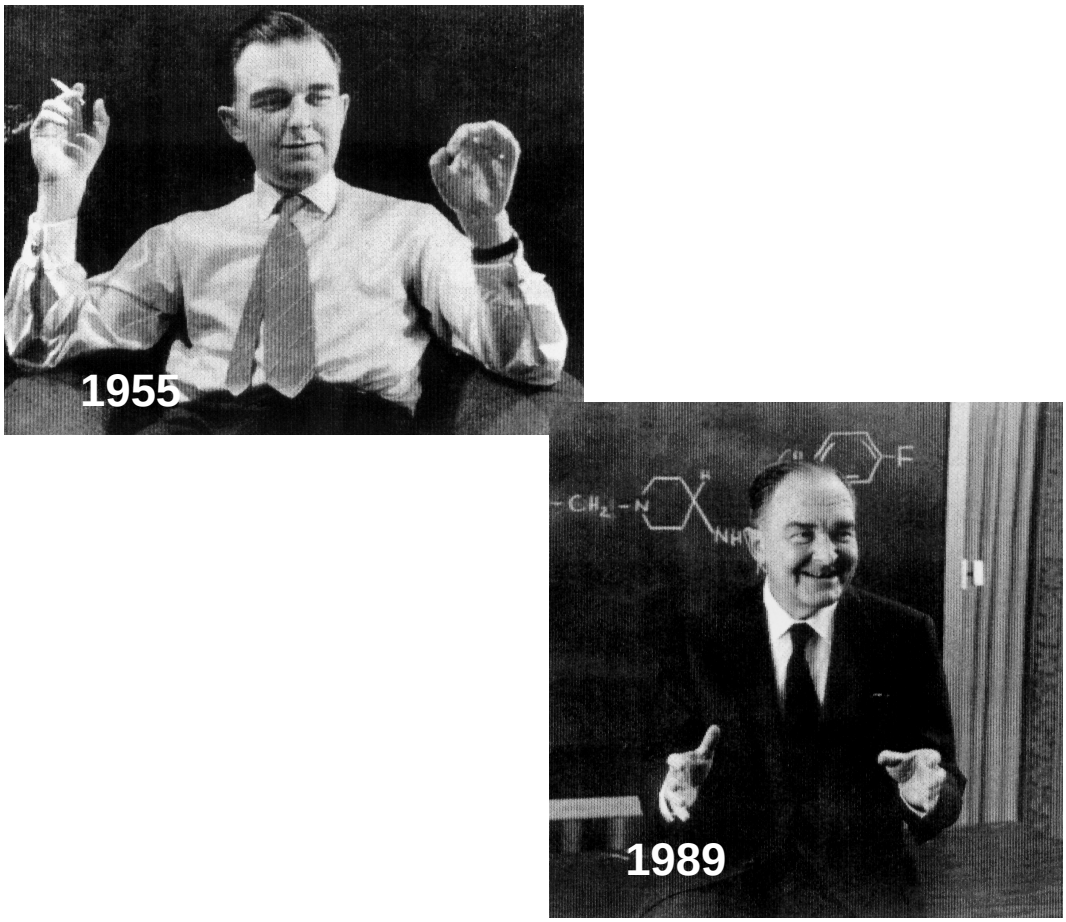
В этой монографии я хотел бы рассказать об исследованиях и личности доктора Пауля Янссена, основателя компании Янссен Фармацевтика. Его сотрудники из уважения и симпатии всегда обращались к нему как к доктору Паулю. Как и несколько других коллег, я проработал с доктором Паулем более сорока лет.

Наше первое исследовательское здание было довольно небольшим. В нем находилась химическая и фармакологическая лаборатория. Только и всего. Спустя пять десятилетий компания превратилась в целый городок численностью более трех тысяч человек.



Фиг.1 *Лаборатории Янссена в начале(1957) и позднее.*

Я познакомился с доктором Паулем, когда он только окончил медицинский институт. Сорок лет спустя Пауль Янссен стал самым плодовитым изобретателем лекарств.



Фиг.2 *Доктор Пауль Янссен в первые дни лаборатории и на пике своей исследовательской деятельности.*

Судя по двум фотографиям на , у вас может сложиться впечатление, что доктор Пауль часто разговаривал о рыбалке. Похоже, что с самого начала он хотел поймать очень большую рыбу. Очень важный лекарственный препарат, разумеется. На протяжении многих лет его улов был очень хорошим, несмотря на то, что несколько рыб

оказались не такими большими, как он надеялся. Тем не менее, он основал самую известную медицинскую научно-исследовательскую лабораторию в мире.

Успех сопутствовал ему с самого начала. И тогда обращались очень многие. Однако никто из обращавшихся не понимал, в чем причина нашего успеха. Наша лаборатория была небольшой. Наше оборудование производилось в нашей собственной мастерской. У большинства наших исследователей не было ученой степени. Поэтому посетителям было интересно, в чем секрет успеха Янссена. Я думаю, что секретом успеха была его индивидуальность. Расскажу об этом подробнее.

Предками Пауля Янссена были фермеры. Наши фермеры умны и упорны. Они говорят: "Не верь тому, что сказано или написано". А также: "Иногда лучше поступить не так, как все". Быть может, они говорят то же самое и в многих краях. Пауль Янссен унаследовал склад ума, присущий фермерам.

Больше всего Пауль Янссен мечтал о том, чтобы изобретать синтетические медицинские препараты и определять их фармакологические свойства с помощью простых тестов. В то время все считали это невозможным. К счастью, отец Янссена основал небольшую фармакологическую компанию по производству таких классических медикаментов, как витамины или экстракты органов. Отец хотел, чтобы его сын работал на его фабрике. Но у Пауля Янссена были свои планы, и в конце концов отец выделил ему что-то вроде гаража на своей фабрике и четырех ассистентов.

Спустя год Янссен и его команда синтезировали пятьсот новых химических соединений. Примечательно, что семь из этих пятисот соединений стали лекарствами. Сегодня такое вряд ли возможно.

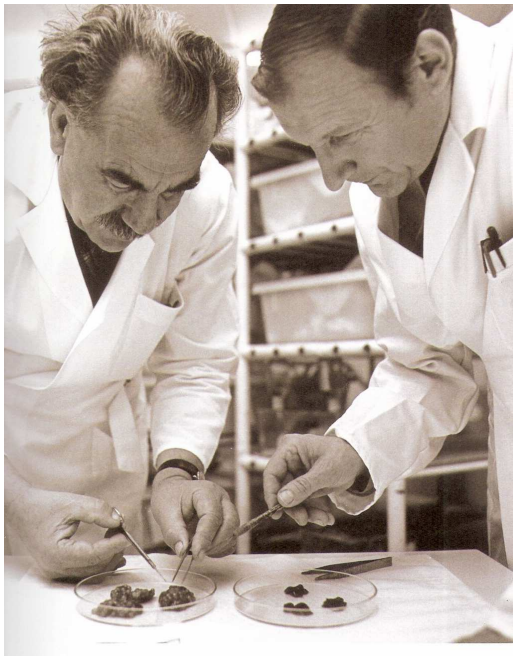
Соединение под номером семьдесят девять (изопропамид йодид) назвали бы в наши дни "блокбастером" . Его выписывали при болях в животе и язве желудка. Дело в том, что вскоре после окончания Второй мировой войны люди снова начали много есть. А побочные эффекты обильного питания — это желудочные боли и язвы. Этот препарат немедленно стал очень популярным, и вскоре лаборатория расширилась.

В результате расширения Паулю Янссену пришлось организовать собственную лабораторию. Он заметил, что по аналогии с другими видами деятельности при организации исследований в больших фармацевтических компаниях используется вертикальная модель. Такая структура организации напоминает пирамиду, на вершине которой находится руководитель предприятия, стоящий во главе совета директоров. Затем идут президенты, вице-президенты, директоры, руководители отделов и, наконец, те, кто стоит на своих рабочих местах. Много менеджеров в офисах и сравнительно немного сотрудников в лабораториях.

Янссен предложил горизонтальную модель организации. Он построил исследования вокруг компетентных ученых и отказался от иерархических структур и порядка подчинения. Поясню этот подход на некоторых примерах.

Когда наша колония стала независимой в 1962 году, многие бельгийцы вернулись из Африки. Они десятки лет проработали в санитарных и ветеринарных службах колонии. Пауль Янссен предложил им: "Работайте здесь, работы у нас хватит".

Увлечением и едва ли ни манией одного из сотрудников лаборатории, вернувшихся из колонии, были паразиты. Янссен никогда не думал о средствах против паразитов. Он посоветовался с маркетологами, и они заявили, что рентабельного рынка медикаментов для борьбы с паразитами не существует. Разумеется, в то время действенных и безопасных лекарств такого рода почти не было, и их рынок был очень ограниченным.



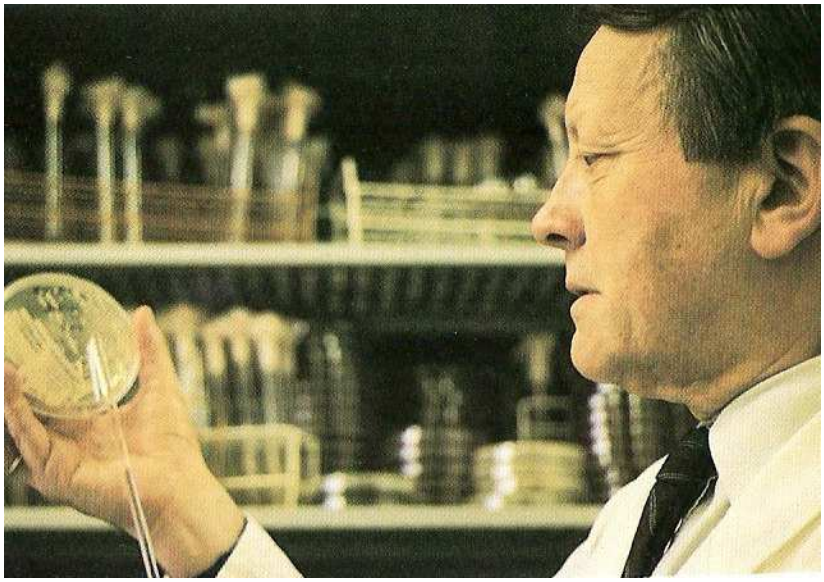
Фиг.3 *Паразитологи, вернувшиеся из Африки, за работой.*

Однако на Янссена произвели впечатление знания и опыт этого паразитолога. Жалко было растрачивать все это впустую. Поэтому он предложил паразитологу

небольшую лабораторию. Представьте себе стол, два стула, микроскоп и несколько пробирок. Кроме того, ему дали молоденькую ассистентку, чтобы она помогала ему при проведении экспериментов. Паразитологу поручили протестировать приблизительно десять тысяч составов, уже синтезированных нами, посредством простейших экспериментов. Доктор Пауль захотел узнать о паразитологии как можно больше, чтобы быть в курсе текущих исследований.

Через год напряженной работы эта небольшая группа изготовила первые синтетические, эффективные и очень безопасные средства против паразитов (тетрамизол и левамизол). В течение следующих лет в лаборатории изобрели еще восемь препаратов против паразитов, в том числе и мебендазол.

Другой ученый, который поступил к нам на работу после возвращения из колоний, был микологом, увлекающимся грибками, дрожжами и плесенью. С ним произошла та же история, что и с паразитологом. Доктор Пауль проконсультировался с маркетологами. Они сказали, что рынок противогрибковых препаратов насыщен продукцией. Конечно, в то время уже было доступно несколько противогрибковых препаратов (например, гризеофульвин, амфотерицин Б и нистатин). Но они обладали серьезными побочными эффектами.



Фиг.4 *Миколог, вернувшийся из Африки, за работой.*

Тем не менее, доктор Янссен решил дать микологу шанс. Для него была подготовлена небольшая лаборатория. Представьте стол, несколько стульев, пробирок, микроскоп и ассистентку, помогавшую ему при проведении экспериментов. Все должно было выглядеть как можно проще, так как доктор Пауль хотел понять, чем занимается миколог.

Спустя полтора года упорной работы в этой лаборатории изготовили первый синтетический, эффективный и безопасный противогрибковый состав — миконазол. Впоследствии на рынок были выпущены еще двенадцать противогрибковых препаратов, последним из которых был итраконазол.

То же самое произошло и со многими другими учеными, присоединившимися к нам. Часто люди получали работу только потому, что обладали особенными талантами, а не потому что для них существовала вакансия. Янссен говорил, что

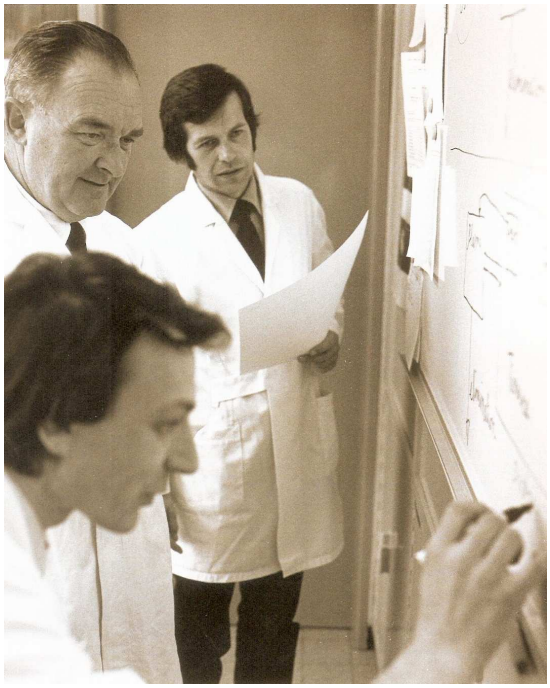
лаборатория должна приспосабливаться к возможностям людей, которые там работали или приходили к нам, а не наоборот. Лаборатория была больше похожа на развивающийся организм, чем на сформировавшуюся организацию.

Янссен не привык отдавать приказы. Напротив, он просил своих ассистентов предлагать свои собственные интересные идеи и планы. Он постоянно спрашивал: "Что нового?" Он не управлял из своего офиса, а проводил большую часть времени в лабораториях. Теперь директоров не часто увидишь в лабораториях. К сожалению, в наши дни они должны посещать множество совещаний и часто бывать в командировках.

Янссен каждый день совершал обход лабораторий. Он входил в лабораторию и первым делом спрашивал: "Что нового?" Его сотрудники обычно были готовы ответить на этот вопрос. Когда Янссен выходил, чтобы зайти в следующую лабораторию, кто-нибудь брал ложку и стучал по трубам центрального отопления. Стук служил предупреждением для тех, кто работал дальше по коридору, и означал: "Берегитесь! Доктор Пауль идет! Не попадайтесь, будьте готовы рассказать, что произошло нового!" Случалось, что люди приберегали несколько новостей на тот день, когда ничего нового, о чем можно было бы рассказать, не происходило.

Фиг.5 *Доктор Янссен обсуждает новую синтетическую молекулу со своими химиками. Что нового?*

На фотографии показан доктор Пауль во время дискуссии с химиками во время обычного обхода лаборатории. Его первым вопросом всегда был: "Есть что-нибудь новое? — или — Есть ли у вас значимые идеи или мысли по какому-либо новому проекту?"



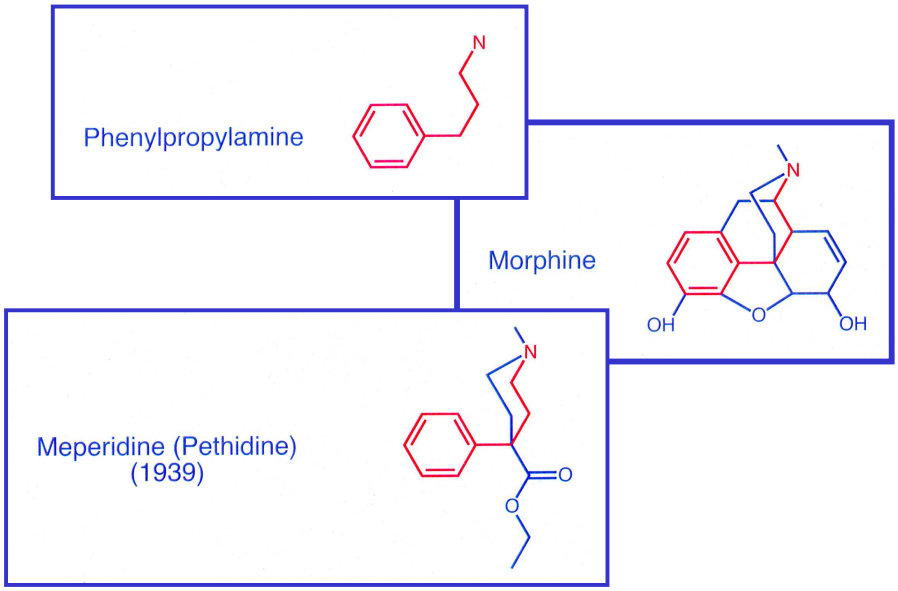
Фиг.6 *Доктор Янссен выслушивает предложения своих фармакологов по поводу нового теста.Что нового?*

На фотографии видно, как доктор Янссен слушает сообщение о новом проекте фармакологов.

Янссен никогда не препятствовал реализации планов. Но тот, кто заинтересован в новом проекте, должен быть готов бороться за него при возникновении сложностей. Янссен восхищался мужеством больше, чем интеллектом. Он говорил, что мужество проявляется, когда кажется, что все потеряно, и приходится драться спиной к стене.

Кроме того, Пауль Янссен был превосходным химиком. Ранее он наблюдал, что фенилпропиламин

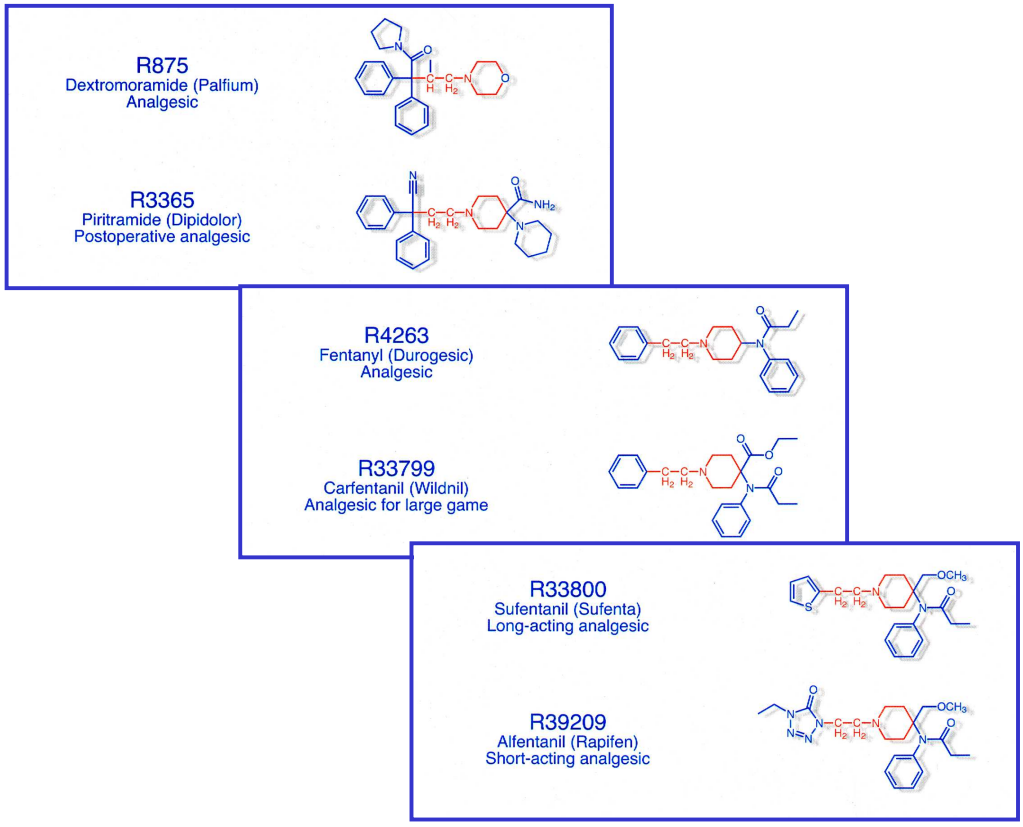
присутствует во многих биологически активных соединениях, химическое строение которых имеет сходство с морфием.



Фиг.7 ***<u>Фенилпропиламин.</u>***

На этой фигуре можно наблюдать, что фенилпропиламин присутствует в химических структурах морфия и петидина. Фрагмент состоит из фенильного кольца, которое цепью из трех атомов углерода соединено с аминовой функциональной группой, представленной атомом азота.

Янссен знал, что небольшие изменения в химическом составе могут привести к появлению существенных различий в фармакологических свойствах. Поэтому он начал свое исследование, синтезируя различные сочетания с фенилпропиламином. Первоначально получались средства против судорог, диареи и сильные болеутоляющие препараты.



Фиг.8 *<u>Болеутоляющие препараты, полученные в научно-исследовательской лаборатории Янссена.</u>*

На этой фигуре показаны некоторые избранные болеутоляющие препараты, полученные в научно-исследовательской лаборатории Янссена. Первым важным открытием в этой области был анальгетик центрального действия декстроморамид, который использовался для лечения тяжелой хронической боли. За ним последовал анальгетик пиритрамид, предназначенный для использования в послеоперационный период. Фенилпропиламин явно присутствует в этих составах. Обратите внимание на то, что небольшие изменения в химическом составе

вызывали появление значительных различий в фармакологических и клинических свойствах.

Однажды химик предложил сделать соединения с фенилэтиламином. В отличие от исходного фенилпропиламина фенильное кольцо в нем связано с аминовой функциональной группой, состоящей из двух атомов углерода вместо трех. В результате появился фентанил, который получил широкое распространение значительно позже, после того, как был разработан трансдермальный пластырь на его основе.

В таких более поздних болеутоляющих препаратах, как суфентанил и его аналог короткого действия альфентанил, вместо фенильного кольца используются другие ароматические кольца.

Анальгетическая активность всех наших препаратов тестировалась в плановом порядке. Простой тест на центральную анальгезию проводился на плите, используемой для подогрева чая или кофе. Если на нагретую плиту поместить мышь или крысу, она будет лизать лапки, чтобы отвести тепло. При применении центральных анальгетиков животные очень возбуждены и пытаются сбежать с плиты.

Фиг.9 *Тест на обезболивание с применением нагревательной плиты.*

На этой иллюстрации показано, как нагретая плита применяется для измерения обезболивающего действия соединения. Секундомер используется для измерения времени, спустя которое животное начинает лизать лапки.

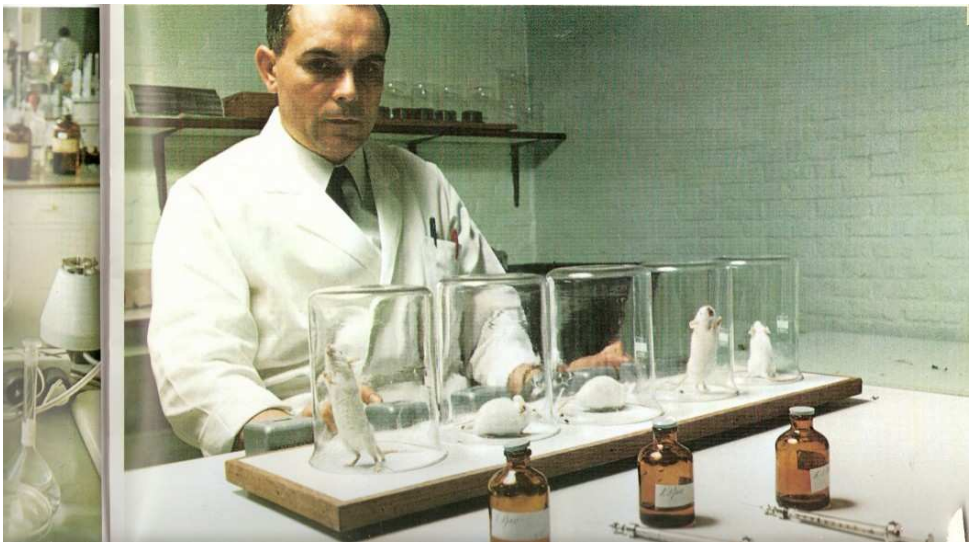
Однако под действием одного из новых соединений реакция мышей и крыс была противоположной. Им будто бы дали успокаивающее. Они совсем не двигались. Просто сидели на плите, и, казалось, их не беспокоит жар. Было очевидно, что новое соединение лучше использовать в психиатрии, а не в анестезии. Поэтому Янссен обратился к известному психиатру и отправил в его психиатрическую клинику образец состава.

Вскоре в этой психиатрической клинике произошел очень показательный случай. В клинику положили молодого человека с тяжелым психозом. Он вел себя очень агрессивно и страдал сильными галлюцинациями. Психиатр вспомнил об образце соединения, который прислал Янссен. Он знал, что его безопасность уже была проверена на крысах и собаках. Поэтому было принято решение сделать инъекцию нескольких миллиграмм этого средства. Нейролептическое действие нового препарата оказалось непредвиденно сильным и быстрым.

Так состоялось первое клиническое испытание галоперидола на людях. В нем участвовал только один человек. Но результат был очень убедительным. Спустя всего лишь год клинических исследований применение галоперидола было одобрено властями, и препарат стал доступным для врачей и пациентов.

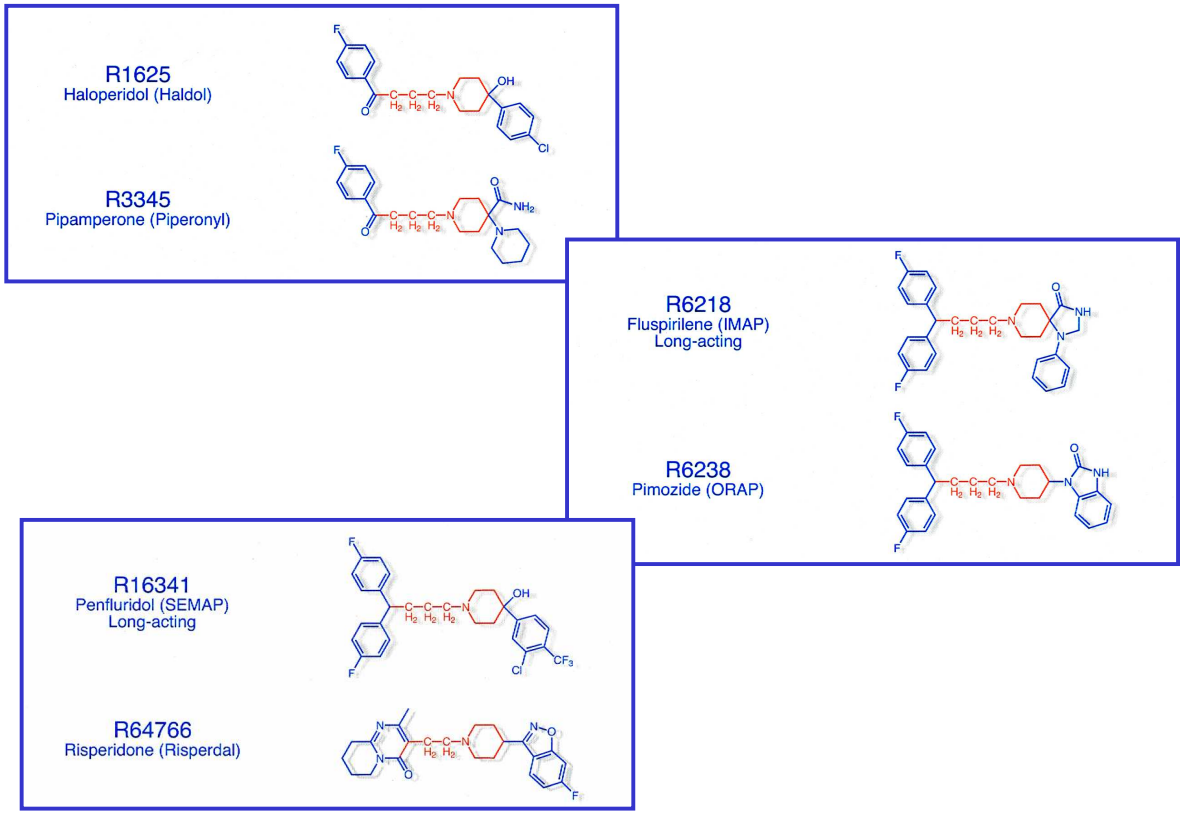
Тем не менее, не доставало специального теста на антипсихотическое действие на животных. Янссен случайно познакомился с врачом, который сопровождал велосипедистов во время важных спортивных соревнований. В те дни многие велосипедисты принимали амфетамин, чтобы повысить свои результаты. Врач заметил, что у нескольких велосипедистов были типичные симптомы психоза. После окончания соревнования их приходилось в прямом смысле слова останавливать и стаскивать с велосипедов. Речь и движения этих велосипедистов также были типичны для психоза.

В лаборатории крысы, которым давали амфетамин, тоже демонстрировали типичное для психоза поведение и беспокойство.



Фиг.10 *Наблюдение за поведением лабораторных животных.*

Эти эффекты можно было подавить с помощью таких антипсихотических средств, как галоперидол и его аналоги. Простые и надежные эксперименты на животных позволили нам узнать многое о воздействии наших препаратов на центральную нервную систему. За сорок лет исследований, проводимых под руководством Янссена, было открыто в общей сложности семнадцать нейролептических препаратов.



Фиг.11 *<u>Антипсихотические препараты, полученные в научно-исследовательской лаборатории Янссена.</u>*

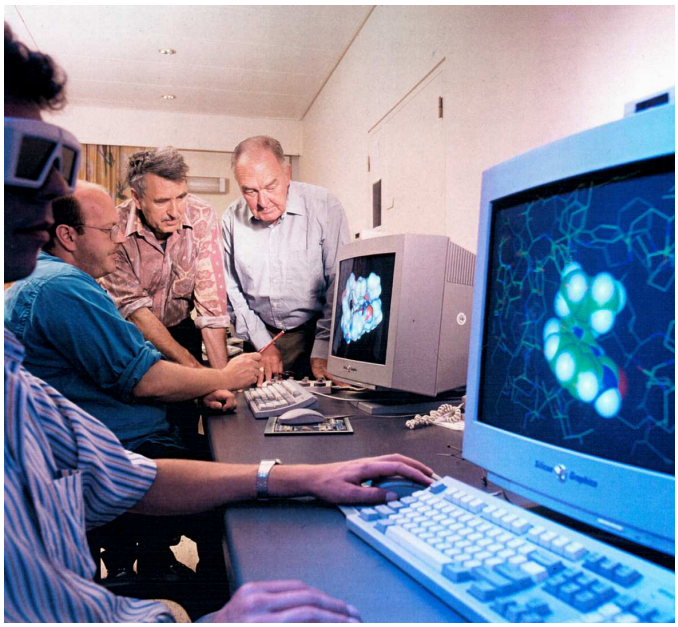
На этой фигуре показаны избранные антипсихотические препараты, полученные в научно-исследовательской лаборатории Янссена, начиная с галоперидола и заканчивая более поздними рисперидоном и его метаболитом (палиперидоном). В этих химических составах можно заметить наличие фенилбутиламина. Это еще один вариант фенилпропиламина, в котором фенильное кольцо связано с аминовой функциональной группой с помощью четырех, а не трех атомов углерода.

Рисперидон и палиперидон называют атипичными нейролептиками, так как они оказывают подавляющее действие одновременно на допаминовые и серотониновые рецепторы мозга. Палиперидон отличается от рисперидона только одной гидроксильной группой. Тем не менее, фармакодинамические свойства двух этих соединений очень различны. Небольшие химические изменения часто приводят к появлению больших различий в биологических свойствах. Вспомните о морфии и кодеине, которые отличаются только одной метильной группой. Рисперидон и палиперидон — это действительно два разных препарата.

Янссен хотел заниматься исследованиями до конца своей жизни. После выхода на пенсию он попросил меня помочь ему в организации центра молекулярного моделирования. Центр находился в загородном доме в трех километрах от штаб-квартиры в Бирсе.

Фиг.12 *Центр молекулярного моделирования (1995 – 2005).*

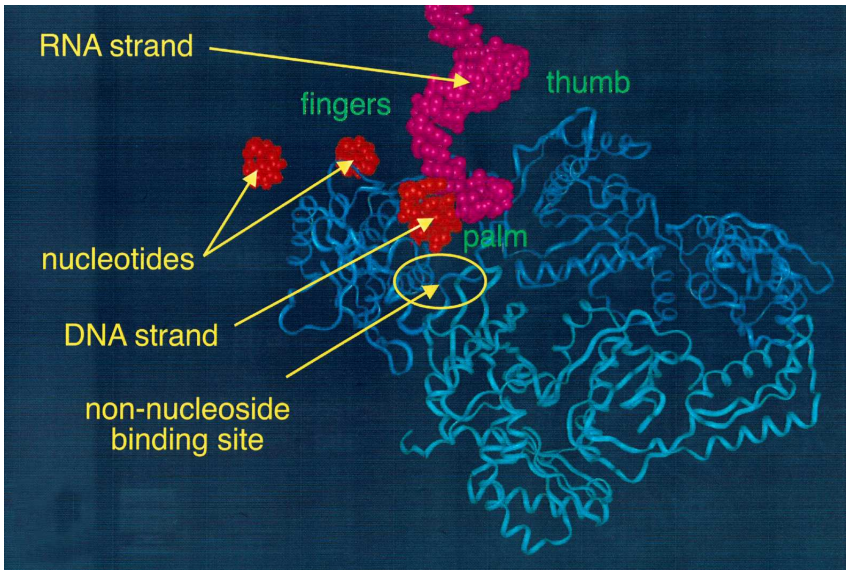
В нем размещался немногочисленный научный и технический персонал. Там не было лабораторий, как не было и животных, за исключением нескольких мышей в подвале и кошки в саду. Однако там был суперкомпьютер, чтобы заниматься разработкой лекарственных препаратов методами молекулярного моделирования.



Фиг. 13 *Доктор Янссен обсуждает новую модель со своими специалистами в области молекулярного моделированияю. Что нового?*

На этой фотографии доктор Янссен находится в центре молекулярного моделирования, который он основал после ухода на пенсию. В этот момент ученые разрабатывали новые препараты против вируса иммунодефицита человека, вызывающего СПИД. Доктор Пауль только что спросил разработчиков, обнаружили ли они сегодня "что-нибудь новое".

Работа в центре строилась вокруг разработки препаратов против ВИЧ. В то время рынок средств против ВИЧ выглядел не слишком привлекательно. Но доктор Янссен всегда придерживался мнения, что исследования должны опережать бизнес. Он всегда подчеркивал, что следует заниматься тем, что важно с медицинской точки зрения, и на что хватает компетенции. СПИД — это страшное заболевание, жертвами которого становятся миллионы людей каждый год, и прежде всего в тех регионах, где медицинская помощь и медикаменты не очень доступны. У нас уже был немалый опыт в области лечения ВИЧ, так как мы открыли препараты, которые в значительной мере замедляют действие обратной транскриптазы ВИЧ. Последняя переносит вирусный геном из РНК в ДНК, и таким образом внедряет его в состав генома человеческой клетки-хозяина. Это важнейший этап в процессе репродукции вируса.



Чепочка РНК/ДНК, Пальцы, Ладонь, Большой палец
Нуклеотиды, Ненуклеозидный полость

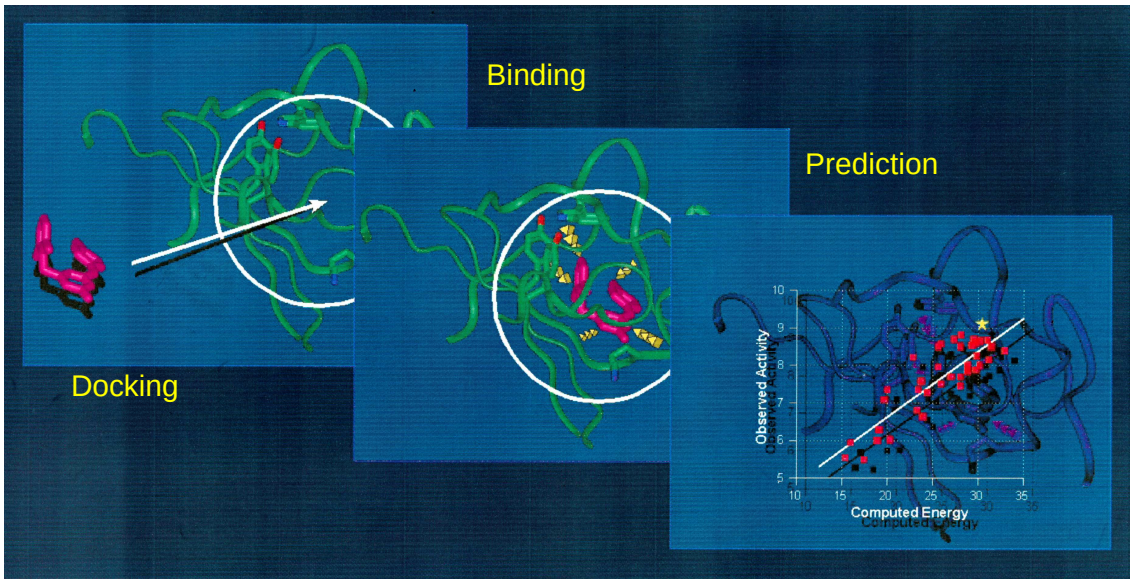
Фиг.14 *Обратная транскриптаза ВИЧ и цепочки РНК+ДНК*

На иллюстрации представлена обратная транскриптаза ВИЧ. Транскрипция РНК в ДНК происходит в верхней части фермента. Эта часть состоит из трех доменов, называемых "большим пальцем", "ладонью" и "пальцами" из-за сходства с формой кисти. Цепочка вирусной РНК сжимается между "большим пальцем" и "пальцами" и вытесняется вперед, нуклеотид за нуклеотидом. На каждом этапе входящие нуклеотиды формируют цепь и выстраиваются в комплементарную цепочку ДНК, которая позднее войдет в состав генома человека. Процесс транскрипции можно сравнить с застегиванием молнии.

Первое лекарство против ВИЧ AZT (зидовудин) вырабатывает ложный нуклеотид, который все еще может прикрепляться к вновь образованной нити ДНК, но не допускает дальнейших прикреплений. По этой причине AZT называют прерывателем цепи.

Несколько лет назад Янссен и его сотрудники открыли небольшую полость в ферменте непосредственно под участком транскрипции. Можно синтезировать небольшие молекулы, которые заполняют эту выемку и крепко связываются с нею. Тем самым блокируется перемещение "большого пальца" и "пальцев", что в свою очередь останавливает процесс транскрипции и, в конечном счете, репродукции вируса.

В центре молекулярного моделирования связывание молекул с нужным протеином изучалось посредством моделирования этого процесса на суперкомпьютере. Процесс включает в себя три основных этапа.



Ввоз Связывание Предсказание

Фиг. 15 *Молекулярное моделирование*

Сначала пытаются "ввести" молекулу в связывающий карман протеина. Если молекула слишком велика, она туда не войдет. Если она слишком мала, она не вступит в необходимый контакт со стенками кармана.

Второй этап самый трудный. Он включает в себя расчет энергии связывания, которая выделяется, когда маленькая молекула прикрепляется к нужному протеину. Это очень сложная задача квантовой химии. Чем больше энергии высвобождается, тем стабильнее связь. Так, чем удобнее стул, тем сложнее встать с него.

На третьем этапе (после определения энергии связывания) для предсказания антивирусного действия применяются методы статистики.

На практике молекулярное моделирование взаимодействия небольшой молекулы с протеином сложнее, чем описано выше.

Следует представить, что, прежде всего, небольшая молекула проходит через инфицированную клетку. Она может свободно вибрировать, передвигаться и вращаться. Она не остается на длительное время на одном и том же месте и в одном и том же положении. В какой-то момент она оказывается рядом с входом в связывающий карман протеина. Теперь она должна решить, войти ей или продолжать свой путь наружу. Если она решит войти, то приобретет стабильность, прикрепившись к стенке связывающего кармана. Но в то же время она теряет возможность свободно вибрировать, перемещаться и вращаться.

Поэтому молекула должна оценить соотношение степени изменения стабильности к степени изменения свободы, к которым приведет это решение. Если соотношение благоприятно, она войдет и останется внутри связывающего кармана на некоторое время, что замедлит действие протеина.

Баланс между свободой и стабильностью является универсальным явлением. В термодинамике он известен как оптимальное соотношение энтропии и энтальпии. Свобода может быть выражена в единицах энтропии. Стабильность можно выразить в количественной форме как энтальпию (то есть как тепло, отданное окружающей среде или полученное от нее).

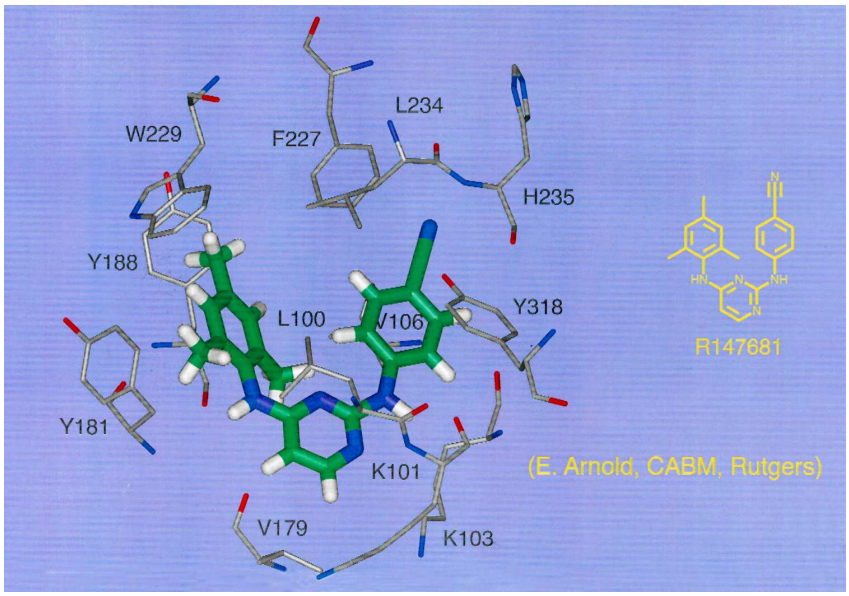
Пара, намеревающаяся вступить в брак, зачастую должна оценить возможность приобретения

стабильности и потери свободы, к которым приводит совместная жизнь.

Организации, обладающие строгой системой управления, могут предоставить стабильное место работы и мало возможностей для инициативы. Их можно назвать энтальпийными организациями. Янссен предоставлял много свободы своим сотрудникам. Его организация могла меняться в ходе исследований и с появлением новых сотрудников. Ее следует рассматривать как типичную энтропийную организацию.

Очень скоро на экранах центра молекулярного дизайна был открыт новый класс препаратов, противодействующих ВИЧ. В отличие от AZT, эти составы не являются нуклеозидами. Поэтому они называются ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ.

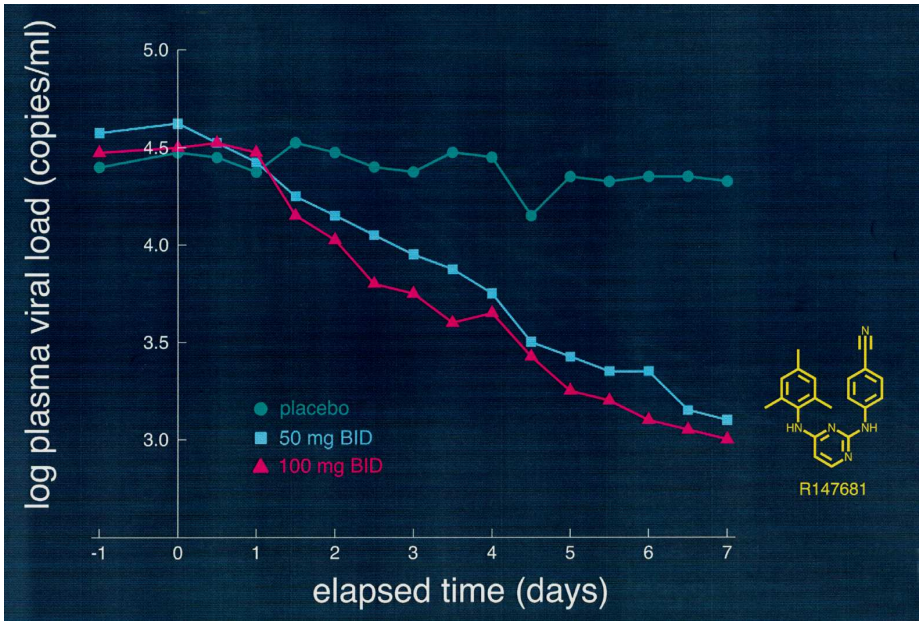
Один из них, этравирин, был недавно одобрен Управлением по Санитарному Надзору за Качеством Пищевых Продуктов и Медикаментов (ФДА) в США.



Фиг. 16 *Участок связывания обратной транскриптазы ВИЧ и соединения, противодействующего ВИЧ*

На этой фигуре показан результат молекулярного моделирования процесса замедления действия обратной транскриптазы ВИЧ, который можно было наблюдать на экранах суперкомпьютера. Для удобства на иллюстрации показаны только некоторые характерные аминокислоты, покрывающие стенку связывающего кармана.

Небольшая молекула в центре иллюстрации плотно входит в связывающий карман протеина. Кроме того, она образует прочные электронные взаимосвязи с аминокислотами, покрывающими стенку кармана. Это прототип нового класса препаратов, разработанных для противодействия ВИЧ.



Число вирусных частиц Течение времени (дни)

Фиг. 17 ***<u>Клиническое испытание препарата против ВИЧ</u>***

На схеме показан результат клинических испытаний разработанного препарата на пациентах, инфицированных ВИЧ.
График представляет собой функцию числа вирусных частиц в плазме или по-другому вирусной нагрузки от продолжительности лечения. Вирусная нагрузка выражается здесь в логарифмической форме, и поэтому число три представляет тысячу вирусных частиц на миллилитр плазмы, число четыре представляет десять тысяч частиц на миллилитр плазмы и т.д.

Легко заметить, что изменения с течением времени не затрагивают контрольную группу, как можно было

бы того ожидать. Тем не менее, вирусная нагрузка в двух лечебных группах уменьшается экспоненциально. Через неделю лечения вирус не удалось обнаружить в крови пациентов, что вселяет надежду на возможность лечения и предотвращения ВИЧ, особенно в регионах с недостаточными ресурсами.

Работа в центре молекулярного моделирования под руководством Пауля Янссена была очень плодотворной и в то же время спокойной. Часто, когда позволяла погода, научные дискуссии устраивались в большом саду, принадлежащем центру.

Фиг. 18 Доктор Пауль ведет переговоры с иностранными посетителями.Что нового?

Фотография снята во время визита иностранных ученых в центр молекулярного дизайна. определивший трехмерное строение обратной транскриптазы ВИЧ.

Доктор Янссен, кроме того, очень интересовался историей, литературой и музыкой. Он бегло говорил на нескольких языках и хорошо играл на фортепьяно.

Фиг. 19 *Доктор Пауль играет на фортепьяно*

Когда его спрашивали, какую роль он играет в научно-исследовательской лаборатории, он всегда отвечал, что всего лишь дирижировал оркестром. Его ученые играли на своих инструментах, а он следил, чтобы вместе у них получалась самобытная и красивая музыка. Его оркестр играл хорошо. В течение сорока лет под руководством доктора Янссена были открыты восемьдесят новых медицинских препаратов. Это своего рода "мировой рекорд", который будет трудно побить, если это произойдет когда-либо вообще.

Доктор Пауль Янссен умер внезапно в возрасте семидесяти семи лет на научной конференции в Риме. Он посвятил науке всю свою жизнь, до последней минуты.

Пауль Янссен стал самым плодовитым изобретателем лекарственных препаратов и считается Томасом Эдисоном медицинской химии. К сожалению, он прожил не достаточно долго, чтобы получить Нобелевскую премию, на которую он номинировался несколько лет.

Тем не менее, его принцип проведения исследования не умер. Его можно резюмировать в знаменитом вопросе: "Что нового?"

Пауль Л. Леви, PhD, Eng, BSc
Тырнгоут (Бельгия) сентябрь 2008

Photo and picture credits

The author is grateful to the management of Janssen Pharmaceutica NV for allowing reproduction of photographs and pictures in this monograph.

Figure 12 is from the archive of the author.
Figures 14, 15 and 16 are based on data provided or published by Prof. Dr. Eddy Arnold (CABM, Rutgers University, New Jersey).
Figure 17 is based on data made public by B. Gruzdev et al. (Abstract 13, CROI, Chicago, 2001).
Figure 18 has been kindly provided by Mrs. Dora Janssen.

Bibliography

Van Gestel S. and Schuermans V., Thirty-three years of drug-discovery and research with Dr.Paul Janssen. Drug Development Research, **8**, 1-13, 1986.

Lewi P. and Smith A., Successful pharmaceutical discovery: Paul Janssen's concept of drug research. R&D Management, **37**, 355-362,2007.

Lewi P., The conductor and his orchestra, Drug Discovery Today, **13**, 281-284, 2008.

List of Janssen product names mentioned in the monograph (Generic name – Brand name)

Isopropamide iodide – Priamide
Tetramisole – Nemicide
Levamisole – Ergamisol, Ripercol
Mebendazole – Vermox
Miconazole – Daktarin
Itraconazole – Sporanox, Sempera
Dextromoramide – Palfium
Piritramide – Dipidolor
Fentanyl - Fentanyl, Durogesic
Carfentanil – Wildnil
Sufentanil – Sufenta
Alfentanil – Rapifen
Haloperidol - Haldol
Pipamperone - Piperonyl, Dipiperon
Fluspirilene – IMAP
Pimozide – ORAP
Penfluridol – SEMAP
Risperidone- Risperdal
Paliperidone- Invega
Etravirine – Intelence