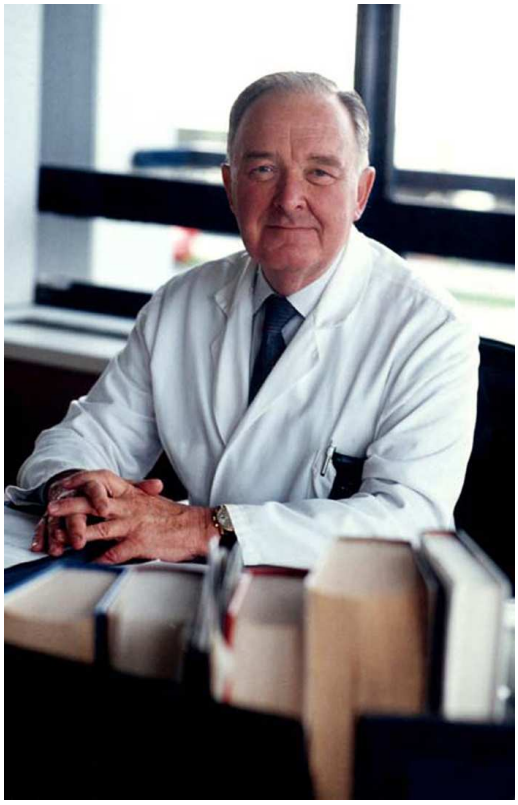
Il Design di Farmaci con il Dottor Paul Janssen



Raccontato da Paul Lewi,
vecchio collaboratore del Dottor Paul Janssen

Tramite questa monografia sul design di farmaci vorrei raccontare della ricerca e della personalità del Dottor Paul Janssen, fondatore della Janssen Pharmaceutica.
Ho lavorato più di quarant'anni con il Dottor Paul Janssen, o conviene dire Dottor Paul com'era sempre chiamato con molto rispetto dai suoi impiegati.

Al mio primo incontro con il giovane Dottor Paul, lui aveva appena finito la sua formazione di medico. Quarant'anni dopo, Paul Janssen è diventato l'inventore di farmaci più produttivo nel mondo.

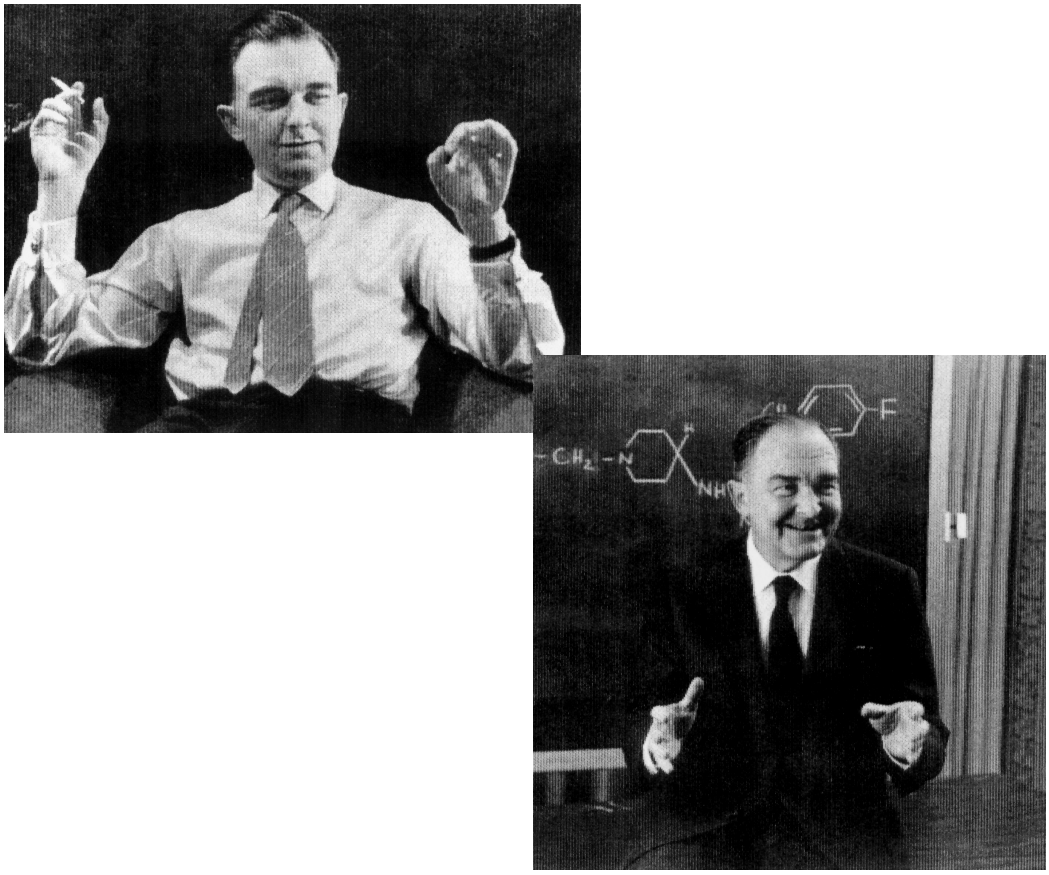


Fig.1 *Dr. Paul Janssen all'inizio ed all'apice della sua carriera.*

Guardando queste due fotografie potrebbe fare pensare che il Dottor Paul parlava spesso della pesca. Sembra che all'inizio volesse pescare un pesce molto grande, oppure scoprire un farmaco molto importante. Poi, per molti anni ha pescato con gran successo, benchè alcuni pesci erano più piccoli di quel che sperava. Tuttavia ha sviluppato il laboratorio medicinale più famoso del mondo.

Il nostro primo stabilimento di ricerca era piuttosto piccolo. C'erano un laboratorio per la chimica medicinale e per la farmacologia. Non c'era altro in somma. Cinquant'anni dopo, l'azienda è cresciuta in maniera esponenziale per arrivare a una comunità di più di quattromila persone.

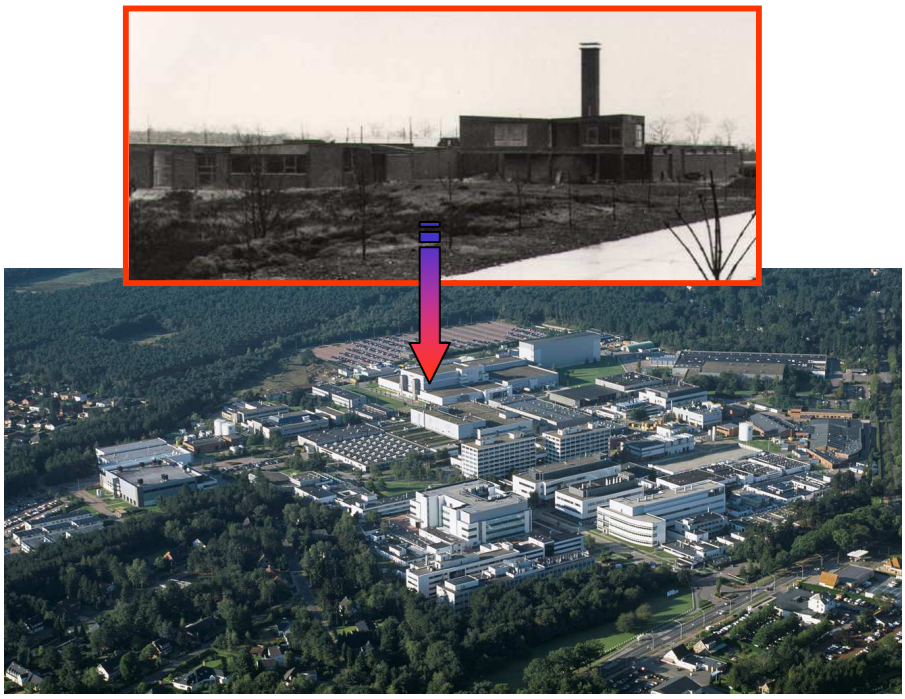


Fig.2 *Janssen Pharmaceutica a Beerse dall' inizio (1957) a più recentemente.*

Il successo è arrivato rapidamente. Anche in questo periodo iniziale, tanta gente ci ha visitato. Ma i visitatori non capivano qual era la ragione del nostro successo. In somma, il nostro laboratorio era modesto. Quasi tutti gli strumenti erano fabbricati nel nostro laboratorio. La maggior parte dei nostri scienziati non era in possesso di una laurea. Allora, naturalmente, i visitatori chiedevano come il successo di Paul Janssen era possibile. Penso que il segreto del successo di Janssen debba essere cercato nella sua personalità. Mi spiego.

I progenitori di Paul Janssen erano agricoltori. Anche in questa zona, gli agricoltori erano, e ancora sono, ostinati e tenaci. Loro dicono: “Non devi credere a quello che dice o scrive la gente”. Dicono ancora: “Talvolta, è meglio fare le cose in un modo diverso”. Forse voi riconoscete questa attitudine. Paul Janssen anche lui ha sempre avuto questa mentalità degli agricoltori.

Paul Janssen decideva di inventare numerosi farmaci sintetici e di determinare le loro caratteristiche farmacologiche con semplici esperimenti. In questi anni, nessuno pensava che sarebbe stato possibile. Per fortuna, il padre di Janssen aveva già fondato una piccola azienda farmaceutica. Produceva farmaci classici come le vitamine ed estratti di organi. Naturalmente il padre voleva che suo figlio lavorasse nel suo stabilimento. Ma Paul Janssen voleva realizzare le sue idee personali. In fine il padre gli diede una sorte di garage nello suo stabilimento e quattro impiegati per dargli assistenza.

Un anno dopo, Janssen ed il suo team avevano sintetizzato circa cinquecento nuovi composti chimici. Una cosa ancora più importante è che sette tra questi cinquecento sono diventati farmaci.

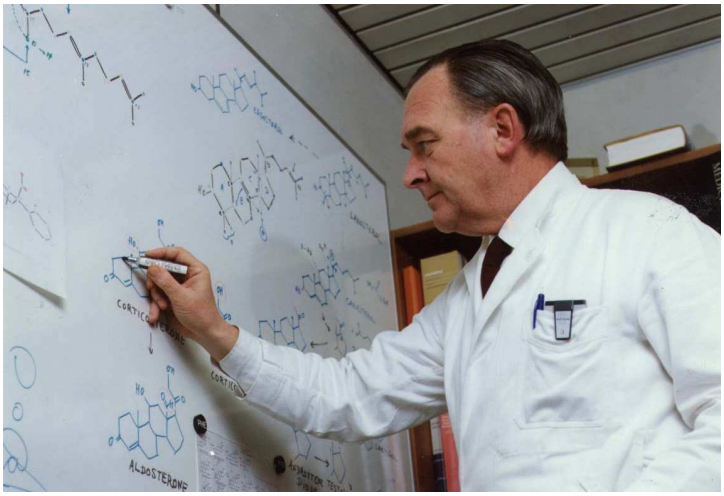


Fig.3 *Questa fotografia mostra il Dottor Janssen al lavoro nel suo ufficio mentre disegna una serie di composti chimici.*

Fig.4 *Questa è una fotografia di un esperimento tipico sul comportamento dei topi dopo il trattamento con un farmaco.*

Il composto numero settantanove (isopropamide iodide) sarebbe chiamato oggi un “blockbuster”. Era da prescrivere contro il dolore allo stomaco e contro l’ulcera gastrica. In questo periodo – dopo la seconda guerra mondiale – il cibo era di nuovo disponibile in quantità sufficiente e la gente cominciava di nuovo a mangiare molto. Di conseguenza, si ammalavano per gli effetti collaterali, come il dolore allo stomaco e le ulcere gastriche. Così il prodotto diventò immediatamente un enorme successo ed il laboratorio cresceva rapidamente.

In seguito a questa crescita, Paul Janssen vedeva la necessità di organizzarsi, di strutturare il suo laboratorio. Aveva osservato che le grandi imprese farmaceutiche organizzavano la ricerca in una maniera verticale. C’erano molti manager negli uffici e relativamente poca gente nei laboratori.

Janssen, contrariamente, concepiva un’organizzazione orizzontale. Organizzava la sua ricerca intorno agli scienziati competenti. Vorrei spiegare questo concetto con un esempio.

Al momento dell’indipendenza della nostra colonia, numerosi Belgi sono tornati in Belgio dall’Africa. Loro avevano lavorato nei servizi sanitari e veterinari della colonia. Paul Janssen diceva loro: “Venite a lavorare qui, c’è tanto da fare”.

Tra loro c’era un certo ragazzo della colonia che aveva una grande passione. Era praticamente ossesionato dai parassiti. Janssen non aveva mai pensato ad una molecola antiparassitaria. Allora

chiese agli specialisti del marketing che ne pensavano loro. La risposta era che non c'era un buon mercato per farmaci antiparassitari.

Però Janssen era rimasto impressionato dalla conoscenza e dall'esperienza che aveva questo parassitologo. Allora gli offrì un piccolo laboratorio. Immaginatevi: una piccola stanza, un tavolo, due sedie, un microscopio ed un paio di provette. Il parassitologo aveva a sua disposizione anche una giovane ragazza per dargli assistenza durante i suoi esperimenti.

Fig.5 *I parassitologi tornati dall'Africa al lavoro.*

Dopo un anno di lavoro faticoso, questo piccolo laboratorio produceva il primi composti antiparassitari sintetici, ad alta attività ed alta sicurezza (tetramisole, levamisole). Poi, in totale, questo laboratorio ha inventato altri otto farmaci

antiparassitari (fra colore mebendazole). Vari altri scienziati del nostro laboratorio hanno conosciuto successi simili.

Janssen non era una persona che dava ordini agli altri. Invece, lui chiedeva agli assistenti di venire con idee e progetti interessanti. Ogni giorno domandava sempre la stessa cosa: “Cosa c’è di nuovo?”. Non voleva esercitare il controllo stretto dal suo ufficio. La maggior parte del tempo era in laboratorio. I direttori d’oggi non sono presenti spesso nei laboratori. Devono presenziare a molte riunioni e devono viaggiare frequentemente.

Ogni giorno, Janssen faceva un giro nei laboratori. Entrando in un laboratorio la sua prima domanda era sempre: “Cosa c’è di nuovo?” o “Avete trovato delle nuove idee o progetti?”.
Per lo più gli impiegati avevano preparato una risposta. Quando Janssen usciva per andare nel laboratorio seguente, accadeva che una persona prendeva un cucchiaio per battere sui tubi del riscaldamento per dare l’allarme ai colleghi seguenti nel corridoio. Voleva dire: “Attenzione! Arriva il Dottor Paul!” – “Non ti far prendere senza sapere niente di nuovo!” Ovviamente, la gente metteva sempre da parte una certa notizia per i giorni in cui non c’era una notizia speciale da raccontare.

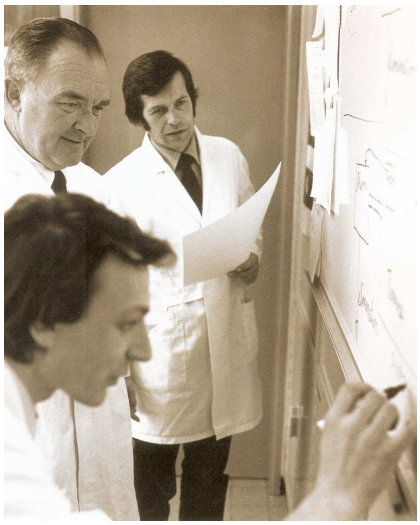


Fig. 6 e 7 *La fotografia a sinistra mostra il Dottor Paul mentre discute con i chimici nel corso del suo solito giro per i laboratori.Nella fotografia a destra si vede Dottor Paul mentre ascolta la presentazione di un nuovo progetto con i farmacologi.*

Janssen non ha mai proibito un progetto. Però, una volta che si lavorava su un progetto, ciò implicava nello stesso tempo di lottare quando si presentavano delle difficoltà. Janssen ammirava più il coraggio che l'intelligenza. Diceva che qualcuno dimostra coraggio quando tutto sembra perso e che bisogna lottare con le spalle contro il muro.

Paul Janssen era anche un chimico eccellente. Aveva osservato per primo che la struttura chimica detta "fenilpropilamina" è presente in numerosi composti ad azione biologica. Questo è dimostrato nella morfina, la codeina, la petidina e tanti altri composti.

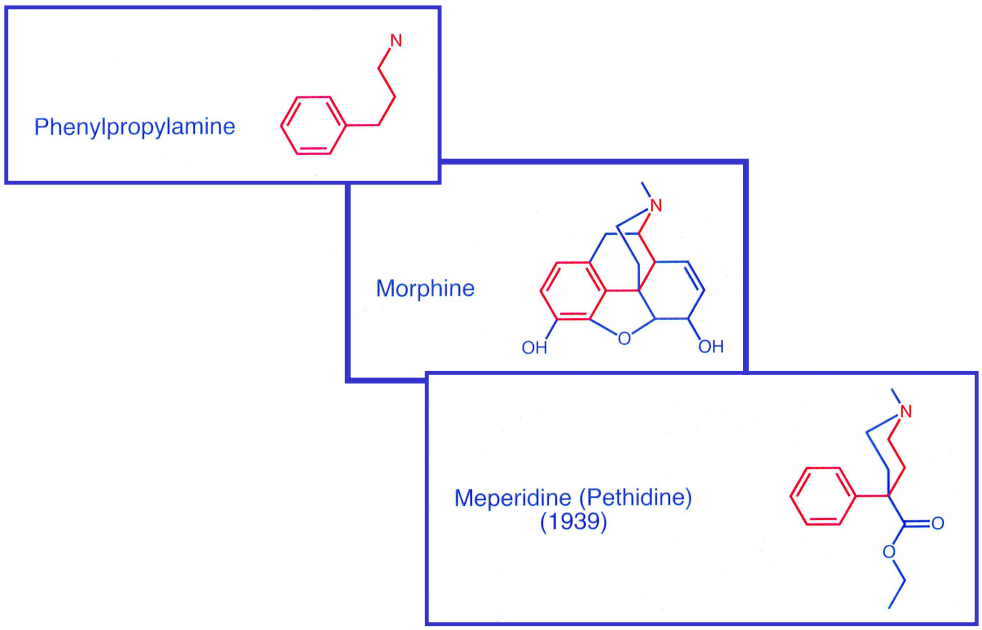


Fig.8 *In questa figura si può vedere che la morfina e la petidina presentano la struttura chimica della "fenilpropilamina". Questa struttura è composto da un anello di fenile, da una funzione amina, che è representato da un atomo di azoto, e da una catena di tre atomi di carbonio.*

Janssen sapeva che una piccola variazione chimica poteva cambiare totalmente gli effetti farmacologici e clinici.

Così, Janssen cominciava la sua ricerca sintetizzando piccole variazioni sulla struttura della "fenilpropilamina". All'inizio, produceva antispasmodici, antidiarroici ed analgesici potenti come il fentanyl.

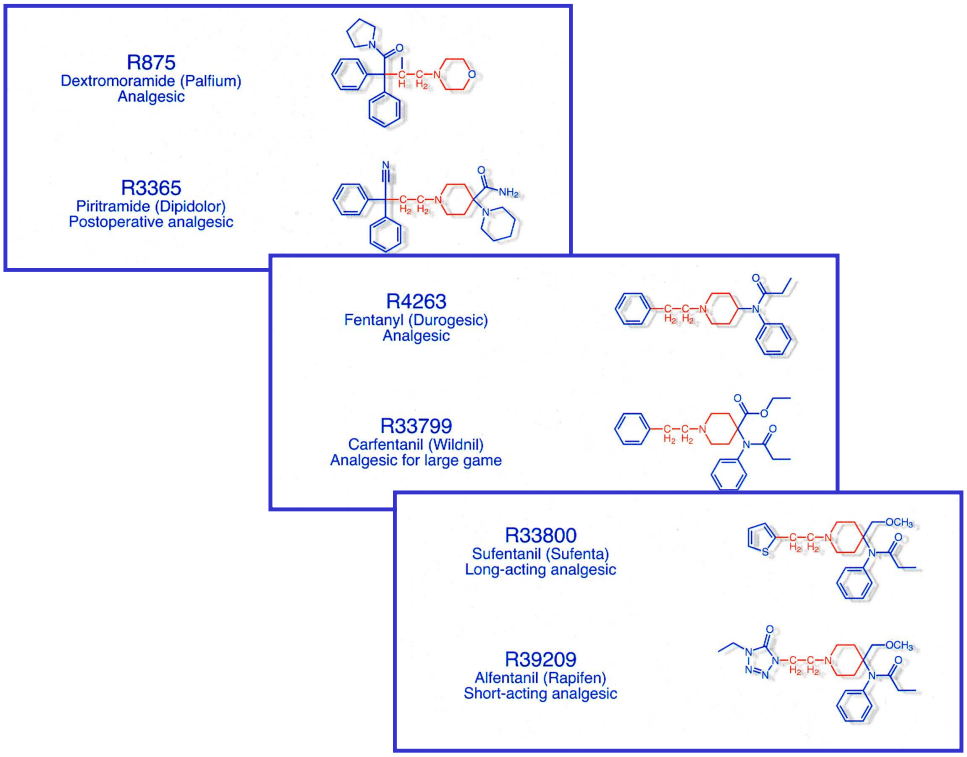


Fig.9 *<u>Questra figura mostra alcuni farmaci inventati alla Janssen.</u>*

In fatti, in tutti i nostri composti era comprovata la loro attività analgesica. Si utilizzava un test molto semplice con una piastra di riscaldamento della macchina del caffè. Mettendo un topo sulla piastra calda a cinquanta gradi, si leccava le zampine per eliminare il calore. Con gli analgesici centrali, i topi erano sempre molto agitati.

Fig.10 *In questo esperimento della piastra calda si determina l'azione analgesica di un farmaco. Si misura il tempo durante il quale un topo resta sulla piastra calda prima di leccare le sue zampine.*

Tuttavia, con un particolare composto, i topi dimostravano una reazione contraria. Sembravano tranquillizzati. Non si movevano più. Stavano là in calma e non si leccavano le zampine. La piastra calda non sembrava disturbarli. Chiaramente il nuovo composto sembrava essere destinato piuttosto alla psichiatria che all'anestesia. Allora, Janssen contattò un famoso psichiatra e mandò un campione del composto alla sua clinica psichiatrica.

Poco tempo dopo, qualcosa di molto straordinario successe nella clinica psichiatrica. Un ragazzo era ricoverato nella clinica con una forte psicosi. Era molto aggressivo ed aveva gravissimi allucinazioni.

Lo psichiatra si ricordò del campione che Janssen gli aveva mandato. Questo composto era già stato provato per la sicurezza nel ratto e nel cane. Così decise di fare un'iniezione di qualche milligrammo della nuova molecola. Il risultato fu forte ed immediato.

Questo è stato il primo studio clinico dell'aloperidolo nell' essere umano. Parliamo di un solo paziente. Ma il risultato era stato molto convincente. Dopo solo un anno di studi clinici l'aloperidolo fu approvato. Poi il laboratorio ha sintetizzato altri dieciséis farmaci antipsicotici. Gli ultimi sono stati gli antipsicotici detti "atipici" come il risperidone ed il paliperidone.

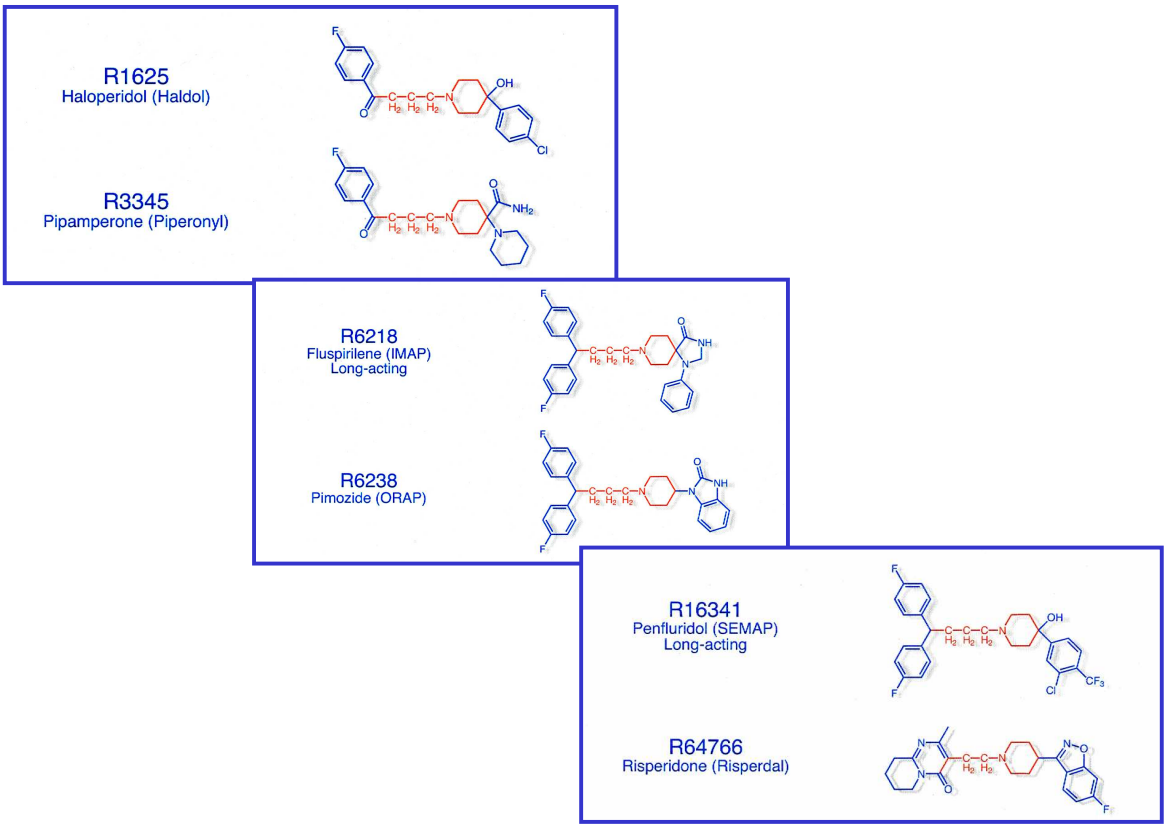


Fig.11 *Questa figura mostra alcuni farmaci antipsicotici inventati alla Janssen, cominciando con l'aloperidolo e terminando con il risperidone.*

Si può notare nelle strutture chimiche la presenza della “fenilbutilamina” que è una variazione sulla struttura originale della “fenilpropilamina”. In questo caso la catena che congiunge il fenile con la funzione amina è composta da quattro atomi di carbonio invece di tre.

La struttura chimica del paliperidone è differente dal risperidone solamente per un gruppo idrossilo. Però, le caratteristiche farmacodinamiche dei due prodotti sono totalmente diverse. Piccoli cambiamenti chimici spesso producono importanti cambiamenti biologici. Pensate alla morfina e alla codeina, tra cui c’è solamente un gruppo metile di differenza. Risperidone e paliperidone sono di fatto due prodotti diversi.

Janssen voleva fare ricerca fino alla fine della sua vita. Quando arrivò all’età della pensione mi chiese se non volevo aiutarlo a cominciare con un Centro di Design Molecolare. Il centro si trovava in una bella e grande casa di campagna. C’era solamente un piccolo gruppo di scienziati e tecnici. Non c’erano laboratori. Non c’erano animali, tranne, qualche topo nel sottosuolo e un gatto nel giardino. Ma il centro aveva un supercomputer per fare il design di farmaci tramite la modellistica molecolare.

Fig.12 *Il Centro di Design Moleculare a Vosselaar (1995-2005)*

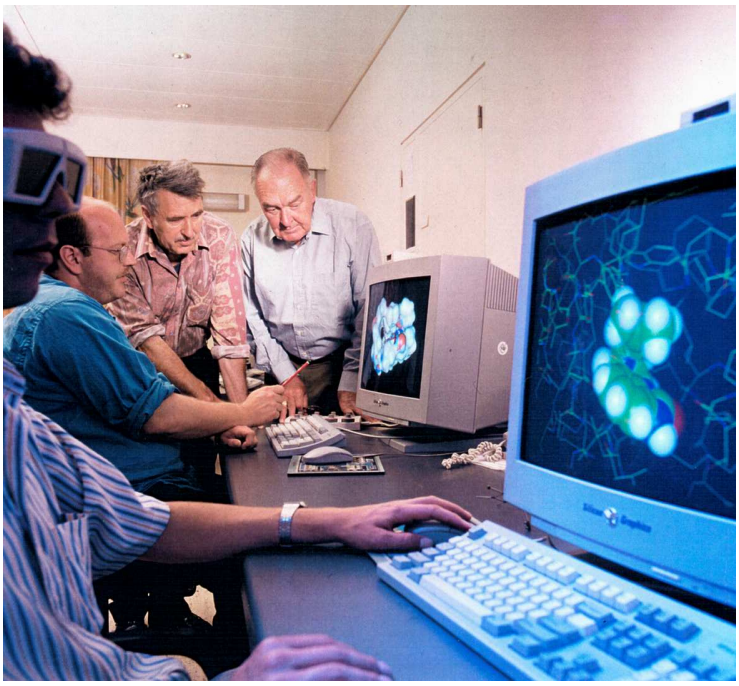


Fig.13 *Questa fotografia fa vedere il Dottor Paul nella sala della modellistica al Centro di Design Molecolare, che lui aveva fondato dopo il suo pensionamento.*

Il centro si concentrava sul design dei composti contro il virus dell'immunodeficienza o HIV. Rapidamente una nuova classe di composti anti-HIV era stata scoperta sugli schermi del supercomputer nel centro. Recentamente uno tra questi composti, chiamato etravirine, fu approvato negli Stati Uniti.

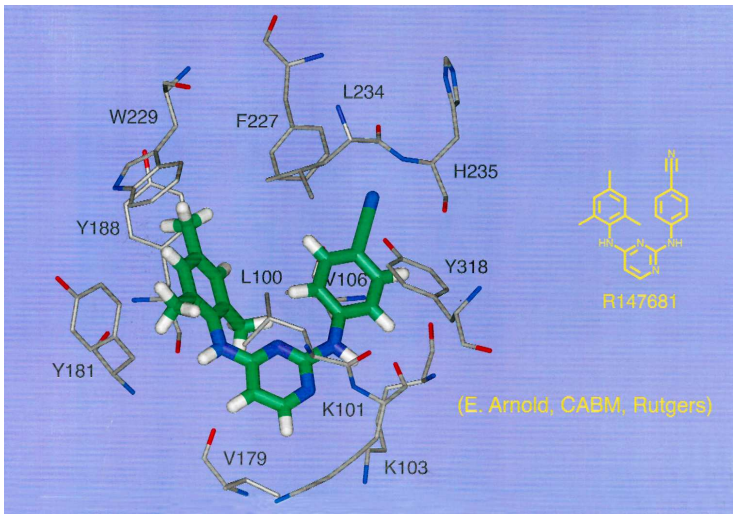


Fig.14 *Questo è il risultato della modellistica molecolare sul inibizione della trascrittasi inversa dell'HIV, come appariva sullo schermo del supercomputer. La trascrittasi inversa è un enzima essenziale per la riproduzione dell' HIV.*

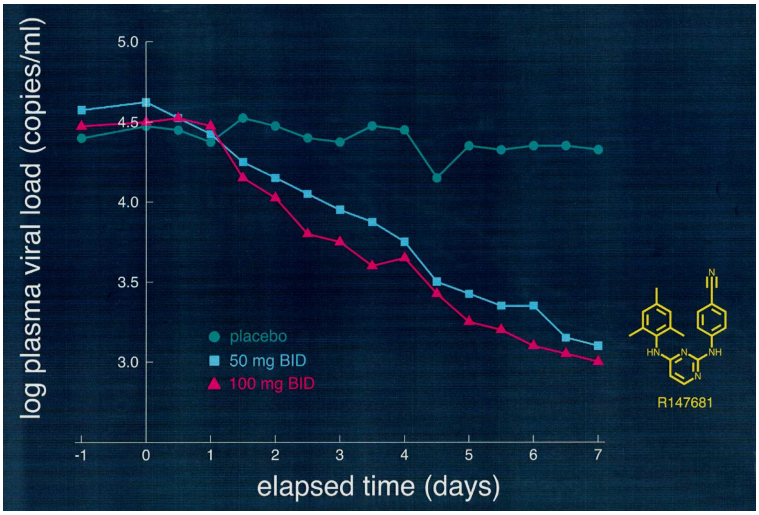


Fig.15 *Risultato di uno studio clinico con il farmaco anti-HIV disegnato sullo schermo del supercomputer su pazienti infettati dal HIV. Il diagramma mostra una dimunizione esponziale della carica virale nei pazienti trattati durante 7 giorni.*

Spesso facevamo delle chiacchiere scientifiche con i visitatori nel giardino del centro.

Fig.16 *Questa fotografia è stata scattata nel corso di una visita di alcuni ricercatori stranieri.*

Il Dottor Janssen era anche un gran amante della storia, della letteratura e della musica. Parlava correntemente molte lingue e suonava benissimo il pianoforte.

Fig.17 *Dr. Paul Janssen mentre suona il pianoforte.*

Sfortunatamente il Dottor Paul Janssen è morto all'improvviso all'età di settantasette anni, durante una conferenza scientifica a Roma. Come aveva voluto, si è consacrato alla ricerca scientifica fino all' ultimo momento della sua vita.

Il suo contributo all'umanità fu l'invenzione di ottanta farmaci. E' stato l'inventore di farmaci più prolifico di ogni tempo è può essere considerato come il Thomas Edison della chimica farmaceutica.

La sua concezione della ricerca è sempre viva. Potrebbe essere riassunta con la sua domanda preferita: “Cosa c’è di nuovo?”

Paul J. Lewi, PhD, Ing, BSc
Turnhout (Belgio), lulglio 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 and 15 are based on data provided or published by Prof. Dr. Eddy Arnold (CABM, Rutgers University, New Jersey).
Figure 15 is based on data made public by B. Gruzdev et al. (Abstract 13, CROI, Chicago, 2001).
Figure 16 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