

Dai Sessanta agli Ottanta

Dalle benzodiazepine ai betabloccanti, dalla levodopa alla cimetidina, grandi novità in campo farmacologico e industriale. E la scienza comincia a decodificare il genoma umano

DI RAIMONDO VILLANO

Nel 1960, dopo essere stato provato su circa 16.000 pazienti, viene lanciato sul mercato il clordiazepossido, la prima benzodiazepina: nei successivi decenni si produrranno, infatti, oltre 5.000 benzodiazepine, trenta delle quali sono autorizzate dalle autorità sanitarie di moltissimi Paesi e, dunque, prescritte dai medici di quasi tutto il mondo. Il 9 maggio dello stesso anno, poi, la *Food and drug administration* approva la commercializzazione del contraccettivo orale a base di noretindrone.

Nel 1961 viene realizzata una delle più grandi scoperte mediche di tutti i tempi: una paziente parkinsoniana viene trattata con un'iniezione di 50 mg di L-dopa, precursore che si trasforma in dopamina nel cervello. Nel 1962 un collaboratore di James Black, R. Smith mette a punto il propranololo, potente molecola capostipite di una delle più celebri famiglie della Farmacopea: i betabloccanti, che avrebbero trionfato nella terapia antipertensiva. Nello stesso anno, quando ormai sono nati migliaia di bambini fo-comelici, il Talidomide viene ritirato dal

commercio. Un disastro che spinge il Senato americano a rivedere le norme che regolano l'Fda, rendendo più rigorosi i test di sicurezza ed efficacia ai quali le aziende farmaceutiche devono sottoporre i medicinali in cerca di autorizzazione. Nel 1963 Leo Sternbach farmacista di origine austriaca, rifugiatosi negli Stati Uniti nel 1941 in fuga dalle persecuzioni naziste, scopre, lavorando nei laboratori Roche del New Jersey, un'altra benzodiazepina, il diazepam, divenuto poi noto con il nome commerciale Valium. Nel 1967, otto anni dopo la scoperta, è spiegato ad opera del fisiologo di Friburgo Fleckenstein il meccanismo di azione del verapamil che, bloccando l'entrata degli ioni calcio nelle cellule del cuore e delle arterie, costituisce il capostipite di una nuova dinastia di farmaci: i calcioantagonisti.

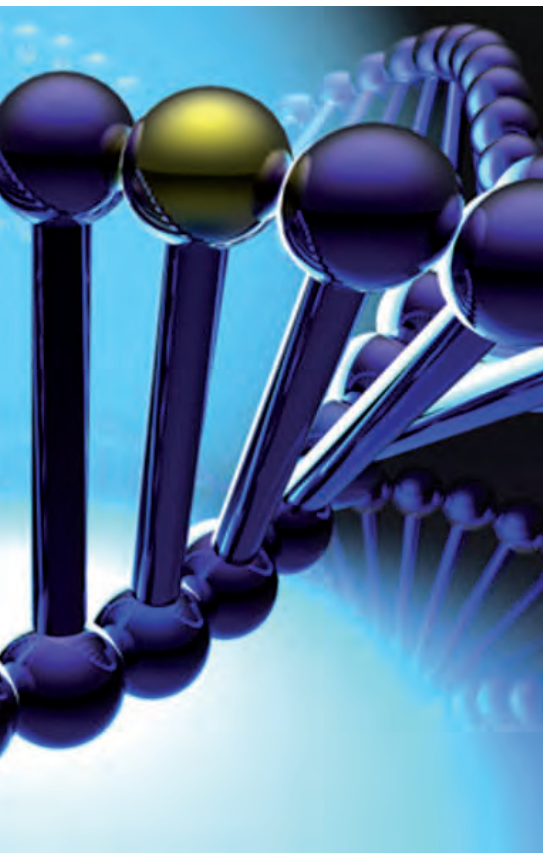
LA SVOLTA INDUSTRIALE

A partire dal 1970 il panorama industriale farmaceutico tende a cambiare:



scompaiono via via alcuni laboratori individuali di microscopiche dimensioni e buona parte del mercato è accentrata in grandi aziende multinazionali straniere che incorporano molte officine italiane anche di rispettabili dimensioni. Si arriverà nell'epoca pressoché contemporanea a circa 300 laboratori industriali con circa 5.000 specialità in commercio. Nello stesso anno viene lanciato sul mercato la levodopa, per il trattamento del morbo di Parkinson, i cui clamorosi effetti terapeutici suscitano grande sensazione nel mondo intero.

Nel 1971 i ricercatori Ohnmacht, Patel e Lutz, della facoltà di Chimica dell'Università della Virginia, isolano la sostanza codificata WR 142-490, l'antimalarico meflochina, prodotta a ben 10.000 dollari al chilo (pari al costo dell'oro). In questo periodo per l'Organizzazione mondiale della sanità la malaria è il più grande flagello che colpisce l'uomo, minacciando oltre un miliardo di persone



e costituendo una minaccia grave per circa sessanta Paesi di Africa, Asia e America Latina, con 150 milioni di nuovi casi all'anno e con oltre un milione di bambini al di sotto dei quattordici anni morti all'anno nella sola Africa Nera. Sempre nel 1971 il biochimico Choho Li isola l'ormone della crescita. Sempre nel corso del decennio, il farmacologo inglese John Vane chiarisce che l'azione analgesica e antinfiammatoria dell'acido acetilsalicilico ha a che fare con la capacità di interferire sul metabolismo dell'acido arachidonico e, quindi, sul sistema che favorisce la trasmissione del dolore. Per questa ricerca Vane ottiene, insieme agli svedesi Sune Bengtstrom e Bengt Samuelsson, il premio Nobel per la medicina nel 1982.

Il 16 ottobre 1975 l'Oms riceve l'ultima segnalazione di un caso di vaiolo mentre tra fine 1975 e inizio 1976 si avvia il lavoro di gruppi della Società italiana di scienze farmaceutiche per la stesura

dei foglietti illustrativi coordinati e unificati per le specialità medicinali.

Nel 1976 in Inghilterra arriva sul mercato l'antiulcera cimetidina che, nel giro di pochissimi anni, sconvolgerà il trattamento delle ulcere gastriche e duodenali migliorando notevolmente per milioni di persone la qualità della vita. Ancora nel 1976 si riesce finalmente a isolare in laboratorio il *Plasmodium Falciparum*, agente eziologico della malaria. Nel 1977 viene messo a punto il Progetto Eos (*Elettrophoresis operation in space*) che prevede esperimenti elettroforetici nello spazio. La ricerca e la produzione dei farmaci, infatti, sono caratterizzate dalla messa a punto di una o più sostanze attive che, essendo sempre legate ad altre, devono essere isolate. Ma, mentre fino a metà del secolo, i chimici hanno messo a punto soprattutto piccole molecole composte da quantità modeste di atomi, ora essi si dedicano alle macromolecole naturali e complesse che regolano il funzionamento dell'organismo (proteine, enzimi, ormoni eccetera) con conseguente notevole aumento della difficoltà di isolamento e di purificazione delle frazioni attive o di specifico interesse.

Una metodica che consente ciò è, appunto, l'elettroforesi in cui le particelle in sospensione nel liquido sono mosse sia dall'elettricità sia dalla forza di gravità. Quest'ultima forza le fa precipitare. Sulla Terra, dunque, per separare le sostanze da isolare prima che precipitino ci si deve limitare a piccole quantità (depositi frazionati nell'ordine dei millimetri); nello spazio, invece, ad altezza in cui non si esercita più la forza di gravità, si possono avere rese molte centinaia di volte superiori sotto il profilo sia della quantità sia della purezza.

PROGRESSI IN CHIMICA

La chimica farmaceutica spaziale in assenza di gravità, inoltre, consente facilmente di ottenere la cristallizzazione macromolecolare. Con l'elettroforesi spaziale si imbrocca la strada della produzione di numerosi e importanti prodotti come i sieri antivirali, gli interferoni, gli antitumorali, gli antianemici, gli antiemofiliaci e gli antiemorragici.

Nel 1978 si ottiene la prima sintesi del-

l'insulina con tecnica di Dna ricombinante. Nel settembre 1980 a Basilea, una donna affetta da leucemia è sottoposta a trapianto di midollo osseo e trattata con una sostanza estratta dal fungo norvegese *Tolypocladium inflatum*: la ciclosporina.

Il successo su questa paziente viene presto confermato nei trapianti di reni e, poi, degli altri organi. Grazie alla ciclosporina, la trapiantologia è diventata una pratica di routine capace di salvare migliaia di esseri umani. Nel 1981 compaiono i primi casi di Aids il cui agente eziologico virale sarà identificato due anni dopo. Nel 1982 iniziano i primi esperimenti chimici farmaceutici spaziali a bordo di navette.

Nel 1983 è presentata a una critica comunità scientifica internazionale dei gastroenterologi la teoria dell'eziologia batterica dell'ulcera.

Il 14 febbraio 1985 la Nasa firma un contratto con tre università e tre industrie per trasportare nei successivi voli spaziali apparecchiature atte a produrre sostanze farmacologicamente attive con metodiche e risultati impensabili, o quasi, sulla Terra. Sempre nel 1985 si ha la prima produzione di compresse con rivestimento gastroresistente contenenti derivati dell'acido fumarico come principio attivo. Tali compresse sono impiegate in diversi studi clinici multicentrici e i primi risultati rivelano una quota di successi terapeutici dell'82,5 per cento di tutti i pazienti trattati; ulteriori studi confermano questi risultati incoraggianti.

Nel 1986 viene scoperto il flumazenil, antagonista delle benzodiazepine dall'azione fulminea: somministrato a un individuo una dose forte di sonnifero benzodiazepinico provocando sonno profondo, se si inietta questo antagonista in meno di un minuto la persona si sveglia fresca come una rosa. Ma il 1986 è, soprattutto, l'anno in cui inizia un'incredibile nuova era che, con l'avvio negli Stati Uniti del Progetto Genoma concepito da Renato Dulbecco, vede l'uomo cimentarsi, addirittura, nella scoperta dell'intera mappa del Dna umano: l'ambizioso progetto sarà completato con clamoroso successo in appena quattordici anni.

