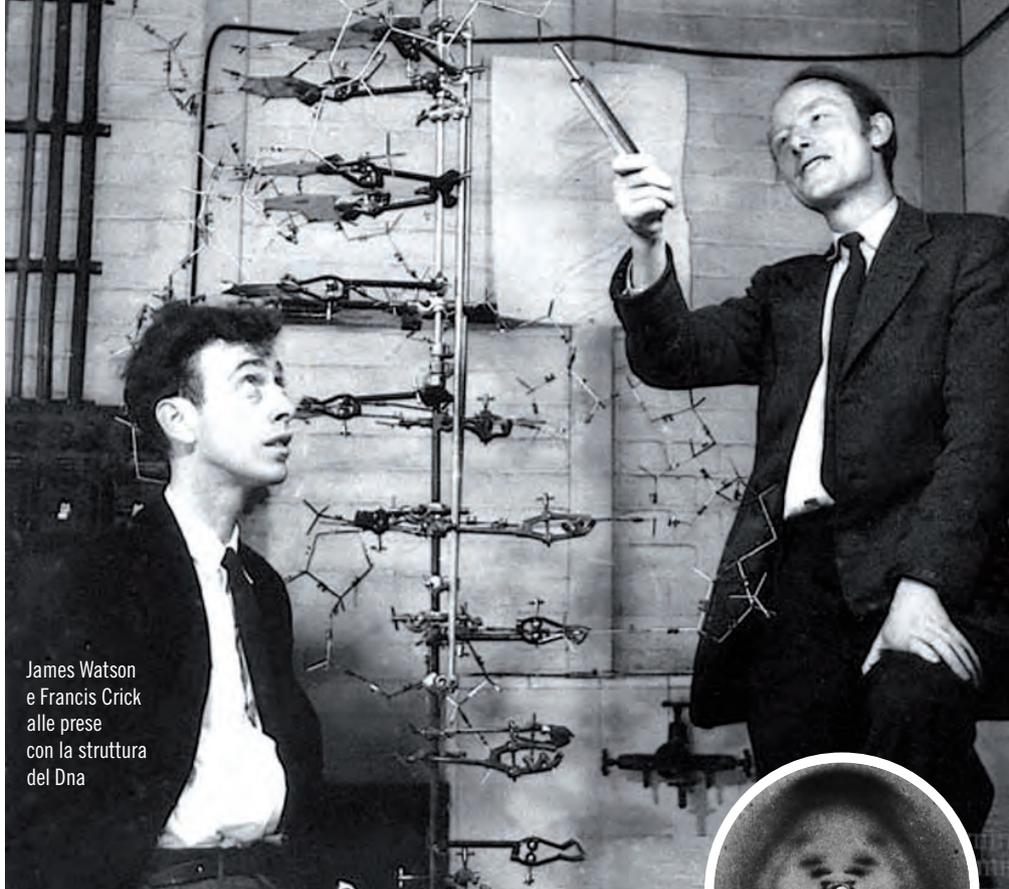


Dalla resistenza batterica alla biofarmaceutica, un decennio prodigo di risultati scientifici e con un grande protagonista: Albert Sabin

DI RAIMONDO VILLANO

Il 3 ottobre 1950 Pierre Koetschet redige un programma di ricerca per la messa a punto di un nuovo farmaco per la preanestesia a partire dalla prometazina; successivamente i ricercatori scopriranno la clorpromazina. Negli anni Cinquanta crescono e si moltiplicano le famiglie degli antibiotici ma si è anche costretti a ingaggiare una vera e propria gara di velocità con un fenomeno del tutto nuovo: la resistenza batterica. Inizia la lunga e difficile ricerca di nuovi antibiotici, che in poco più di mezzo secolo portato alla scoperta di circa 40.000 antibiotici, un centinaio dei quali validi per le prescrizioni mediche. Sempre nel 1950, l'Aspirina entra nel Guinness dei primati come l'analgescico più venduto al mondo. Nei primi anni Cinquanta, inoltre, impazza la poliomielite: nel 1952 raggiunge, negli Stati Uniti, l'incredibile picco di 57.879 casi. Il 15 ottobre 1951 nei laboratori della Syntex a Città del Messico Carl Djerassi e George Rosenkranz portano a termine la sintesi del noretindrone, componente progestinico attivo del contraccettivo orale.

Il 13 febbraio 1952 compare, firmato da Laborit, Huguenard e Alluaume, il primo articolo scientifico sugli effetti della clorpromazina in anestesia, nel quale se ne suggerisce anche l'impiego in psichiatria. Già nel maggio dello stesso anno Pierre Deniker e Jean Delay annunciano gli effetti impressionanti di questo psicofarmaco su pazienti maniaci, malinconici e depressi del loro ospedale psichiatrico. Lo psichiatra dell'ospedale, Pierre Thuillier, nel suo libro *I dieci anni che hanno cambiato la pazzia* descrive i primi ammalati curati: liberati dalla camicia di forza, "calmi e sonnolenti" escono dal deli-



James Watson e Francis Crick alle prese con la struttura del Dna

Gli anni Cinquanta

rio per discutere pacatamente. Il medico, inoltre, rammenta la battuta dell'epoca secondo cui l'effetto di uno psicofarmaco poteva essere misurato in decibel «prima e dopo l'introduzione della terapia» e sottolinea come il reparto di Deniker sia diventato «un'isola di silenzio» nell'ospedale mentre in passato «le urla degli alienati disturbavano gli abitanti delle vie adiacenti». A mano a mano che gli psicofarmaci vengono introdotti nei vari Paesi, si registra una sensibile riduzione della durata dei ricoveri negli ospedali psichiatrici.

Nel 1953 la scoperta, a opera di James Watson e Francis Crick, della struttura a doppia elica del Dna dischiude nuovi orizzonti alla biologia in campo molecolare. In Svizzera Emil Schlittler e la sua équipe ricavano dalla pianta *Rauwolfia serpentina* l'antipertensivo reserpina. Tra il 1953 e il 1954 alla *Worcester Foundation for experimental Biology* Gregory Pincus saggia l'inibizione dell'o-

vulazione negli animali a opera del noretindrone. Il 27 aprile 1954 in Virginia, nella scuola elementare della cittadina di McLean, Richard Mulvaney effettua le prime iniezioni di sperimentazione del vaccino antipolio messo a punto da Jonas Edward Salk, immunologo di origine russa che si era già fatto un nome nel 1947, realizzando un vaccino antinfluenzale. Sempre nel 1954 lo psichiatra americano Nathan S. Kline intuisce un nesso tra la reserpina e lo stato psichico depresso dei suoi pazienti, traendo la conclusione che il principio attivo ha azione deprimente su di loro: le prove confermano l'ipotesi e nasce così il secondo farmaco per malattie psichiche.

Ancora nel 1954, nell'atto di fare ordine nel suo laboratorio, Leo Sternbach, ebreo polacco emigrato negli Usa nei primi anni Quarant-



ta, si imbatte in una certa piccola fiala, messa a punto violando l'ordine dei suoi capi e denominata Ro 5-0690: ha un'esitazione e decide di chiedere l'autorizzazione per il test animale al suo superiore che gliela concede sottolineando, però: «Vada per questa volta, ma sarà l'ultima. Non voglio più sentir parlare di questa ricerca». Qualche giorno dopo si ha il colpo di scena: il direttore del dipartimento di Farmacologia Lovell Randall telefona a Sternbach comunicando che Ro 5-0690, battezzata clordiazepossido, sembra molto interessante e con attività superiore al barbiturico fenobarbital.

Altri esperimenti sono eseguiti nello zoo di San Diego in California mescolando Ro 5-0690 ai cibi di molte belve feline: con effetto rapido gli animali non si addormentano e non perdono la loro vigilanza ma si può entrare nelle loro gabbie e accarezzarli senza provocare reazioni aggressive.

Nel frattempo, Salk realizza un vaccino con virus uccisi che sembra efficacissimo al punto che la Fondazione per la lotta alla paralisi infantile il 12 aprile 1955, decimo anniversario della morte di Roosevelt, dà il "via libera" alla commercializzazione del prodotto, preceduta da un'eccezionale promozione pubblicitaria. L'affare, in effetti, è colossale e le industrie farmaceutiche si gettano a capofitto nel *business*: ogni dose costa solo due dollari e si prevedono vendite di decine di milioni di dosi. Il vaccino di Salk, tuttavia, non dà un'immunità al 100 per cento. Poi si verifica il tragico errore di una casa farmaceutica che immette sul mercato un lotto di vaccino in cui i virus non sono stati inattivati nei modi dovuti, causando 192 casi di poliomielite.

L'ANTIPOLIO

Nel frattempo il microbiologo polacco immigrato negli Stati Uniti Albert Sabin, che insegna all'Università di Cincinnati, ha proseguito sulla strada dell'impiego di virus non uccisi ma attenuati secondo tecniche già note per altri microrganismi. La sperimentazione - condotta dapprima su 10.000 scimmie e su 200.000 bambini a Singapore - dimostra che il vaccino di Sabin è efficace al 100 per cento, oltre ad avere un altro importante vantaggio, per un farmaco destinato a vaccinazioni di



Albert Sabin, scopritore del vaccino orale contro la polio

massa sui bambini: è sufficiente prenderne una dose orale, mentre il vaccino di Salk comporta tre somministrazioni per iniezione. Tutto fa supporre, dunque, che il metodo Sabin prenderà il sopravvento su quello di Salk. E, in effetti, nel marzo 1962 l'*American Medical Association* raccomanda che tutte le vaccinazioni antipolio siano eseguite con il metodo Sabin. La reazione di Salk è, purtroppo, scomposta; egli giunge persino ad accusare «quel comunista di Sabin», che invece, non lo è, di «aver venduto il suo vaccino ai russi». Sabin, in effetti, non solo non ha venduto nulla ma ha addirittura rifiutato di brevettare le sue scoperte mettendole a disposizione dei bambini di tutto il mondo.

Nel 1955 il medico inglese James Black entra in contatto con un chirurgo che cerca un metodo per curare l'*angina pectoris*, malattia che fa soffrire il cuore per carenza di ossigeno in relazione al suo fabbisogno. È necessario, dunque, aumentare tale apporto, come con la nitroglicerina, in modo che possa dilatarsi l'arteria malata. Black ha una intuizione dalla semplicità tipica del genio: anziché cercare di aumentare la quantità di ossigeno portata al cuore, capovolge i termini provando a diminuire la quantità di ossigeno richiesta dal cuore stesso.

Nello stesso anno, gli americani lanciano il meprobamato sintetizzato cinque anni prima da Frank M. Berger.

Nel 1956 un terzo della produzione totale di benzolo (il primo impianto europeo fu quello di Ferrara inaugurato nel 1952 da Montecatini) è legato al petrolio mentre solo nel 1949 era totalmente fornito all'industria chimica dal carbone. Dalla petrolchimica ha origine l'approfondimento tecnico per ottenere materie prime semplici e a basso costo necessarie all'industria chimica: paraffine, olefine, nafteni, acetileni e aromatici. Ancora nel 1956, a opera di Marshall D. Gates, si ha

la produzione sintetica della morfina. Il 25 dicembre 1956, inoltre, si registra il primo caso di parto di bambino focomelico, cioè privo di arti sviluppati, a causa del talidomide, tranquillante per gestanti dimostratosi, poi, teratogeno.

Nel 1958 l'inglese Frederick Sanger realizza la sintesi dell'insulina che gli vale il Premio Nobel, mentre negli Usa si introduce l'endoscopio, per esaminare il corpo umano dall'interno. Lo psichiatra bernese Roland Kuhn scopre che l'imipramina agisce sulla depressione: viene lanciata la famiglia degli antidepressivi tricyclici (per i caratteristici tre anelli aromatici che compongono la loro struttura). Nel 1959 il chimico Dengen scopre dal *Papaver somniferum* la papaverina.

LE FORME FARMACEUTICHE

Tra la fine degli anni Cinquanta e i primi anni Sessanta, presso la *University of California* di San Francisco negli Stati Uniti, si impone la necessità di porre attenzione non solo alla qualità del principio attivo bensì anche alla qualità complessiva della forma farmaceutica. Da questi studi pionieristici, basati sull'osservazione e comparazione clinica di sintomi soggettivamente percepiti, si sono sviluppati approfondimenti che dimostravano l'influenza della forma farmaceutica sul profilo di assorbimento del principio attivo. Nasce così la biofarmaceutica, disciplina che, avvalendosi di una valutazione delle *performances* delle forme di dosaggio basata su parametri farmacocinetici misurabili sperimentalmente, si configura tradizionalmente come studio dell'influenza della forma farmaceutica sull'effetto del principio attivo. E si occupa, quindi, delle strategie per renderlo disponibile nell'organismo senza tralasciare, naturalmente, l'impatto derivante da via e/o modalità di somministrazione e il cui obiettivo finale è, se possibile, l'ottimizzazione della prestazione terapeutica.