

El Diseño de Fármacos con el Dr. Paul Janssen



**Narrado por Paul Lewi,
ex colaborador del Dr. Paul Janssen**

A lo largo de esta monografía, voy a hablar sobre el trabajo de investigación y la personalidad del Dr. Paul Janssen, fundador de Janssen Pharmaceutica.

Yo trabajé más de cuarenta años con el Dr. Paul Janssen, o simplemente el Dr. Paul, como siempre le han llamado sus colaboradores con mucho respecto y afecto.

Cuando le conocí, el Dr. Paul acababa de terminar sus estudios de medicina. Cuarenta años más tarde, Paul Janssen se había convertido en el creador de fármacos más prolífico de todos los tiempos.

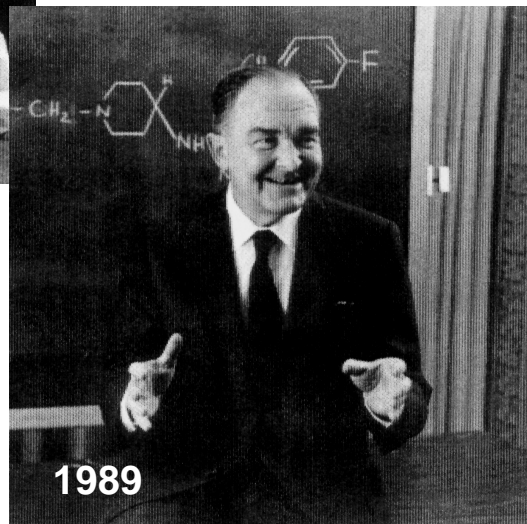


Fig.1 El Dr. Paul Janssen.

Por las dos fotos pueden imaginarse que el Dr. Paul hablaba muy a menudo de la “pesca”. Al principio, era como si quisiera pescar un pez muy grande. Un

medicamento muy importante. Y durante años, la pesca se le dio muy bien, aunque algunos ejemplares no hayan sido tan grandes como esperaba. En todo caso, el Dr. Paul creó el laboratorio de investigación farmacológica más prestigioso del mundo.

Nuestro primer centro de investigación era bastante pequeño. Sólo tenía un laboratorio de química y farmacología. No había mucho más. No obstante, en cincuenta años la empresa ha crecido mucho y hoy es una amplia comunidad en la que trabajan más de tres mil personas.

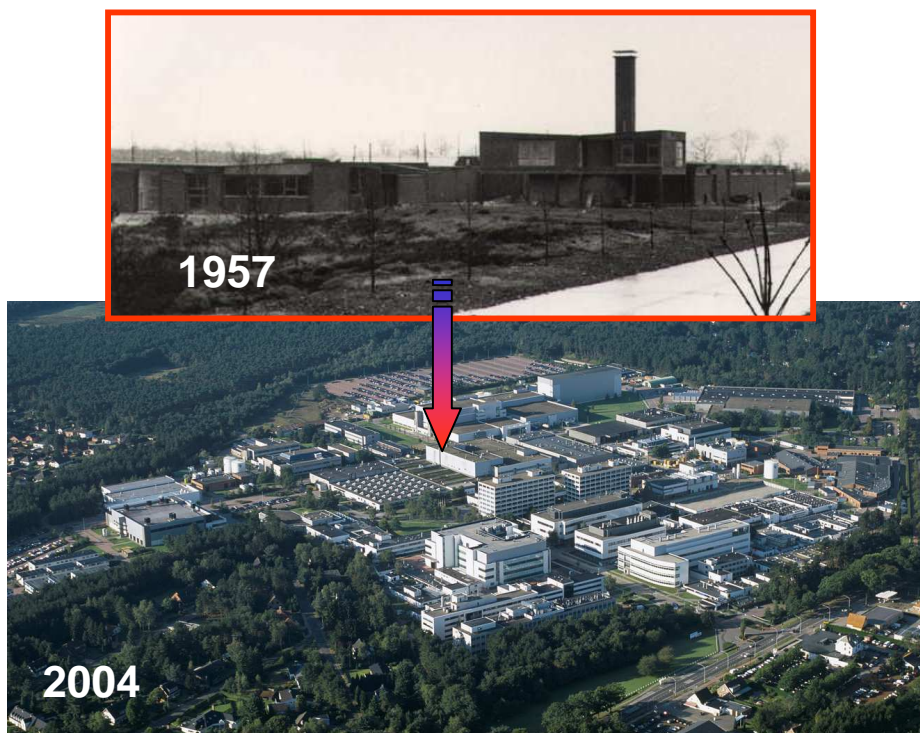


Fig.2 Janssen Pharmaceutica en Beerse.

El éxito nos llegó enseguida, desde el principio. Mucha gente nos visitaba, como ustedes ahora, pero no entendían cómo podían salir tan bien las cosas.

El laboratorio era pequeño. La mayoría de los equipos los fabricábamos en nuestro propio taller. Y la mayoría de nuestros científicos no tenían ningún título académico. Como se pueden imaginar, la gente que nos visitaba se preguntaba por qué teníamos tanto éxito. Creo que el secreto estaba en la personalidad de Janssen. Se lo voy a explicar.

Los antecesores de Paul Janssen eran agricultores y en nuestro país la gente del campo es decidida y tenaz. Te enseñan cosas como: “Nunca debes creer lo que la gente dice o escribe”. O, “A veces, es mejor hacer las cosas de otra manera”. Puede que en muchos países la gente del campo también sea así. Desde luego, Paul Janssen conservó la mentalidad de sus antecesores agricultores.

El gran sueño de Janssen era inventar muchos medicamentos sintéticos y determinar sus propiedades farmacológicas mediante pruebas sencillas. Pero en aquellos años todos creían que eso era totalmente imposible.

Por suerte, el padre de Paul Janssen había fundado una pequeña empresa farmacéutica. Producía remedios tradicionales, como vitaminas y extractos de órganos. El padre quería que su hijo trabajara en la fábrica, pero él quería llevar a cabo sus propios proyectos. Al final, su padre le dio una especie de garaje en la fábrica y puso a su disposición a cuatro personas para que le ayudaran.

En el primero año, Janssen y su equipo habían sintetizado ya quinientos compuestos químicos nuevos. Siete de estos quinientos compuestos se

convirtieron en una medicina. Hoy en día, esto ya no sería posible.

El compuesto número setenta y nueve (ioduro de isopropamida) habría sido lo que hoy en día se conoce como un “blockbuster”. Se recetaba para el dolor de estómago y la úlcera gástrica. Deben tener en cuenta que el medicamento apareció poco después de la Segunda Guerra Mundial. La gente empezaba a comer otra vez alimentos en gran cantidad y sufrían los efectos secundarios típicos, sobre todo dolores y úlceras gástricas. El producto se convirtió de forma inmediata en un gran éxito y, tras ello, el laboratorio se amplió rápidamente.

Como consecuencia de esta expansión, Paul Janssen tuvo que organizar su laboratorio. Las grandes empresas farmacéuticas habían organizado la investigación de forma vertical. Había muchos directivos en las oficinas y relativamente poca gente en los laboratorios.

Frente a esto, Janssen estableció una organización horizontal: organizó toda la investigación alrededor de científicos competentes. Lo explicaré con un ejemplo.

Cuando las colonias belgas se independizaron al principio de los años sesenta, muchos belgas volvieron de África, entre ellos mucha gente que había trabajado durante décadas en los servicios sanitarios y veterinarios de las colonias. Paul Janssen les dijo: “Venid a trabajar aquí, tenemos mucho que hacer”.

A una de estas personas le apasionaban los parásitos, eran casi una obsesión. Janssen nunca había pensado en crear compuestos antiparasitarios. Pidió consejo a varios expertos de marketing y le dijeron que los medicamentos antiparasitarios no serían rentables. Tenían razón. El mercado casi no existía porque en ese tiempo no hacían medicamentos antiparasitarios eficaces.

Sin embargo, Janssen estaba impresionado por la experiencia y los conocimientos de este parasitólogo, y puso a su disposición un pequeño laboratorio. Imagínense: una mesa, dos sillas, un microscopio y algunos tubos de ensayo. También le asignó una asistente para que le ayudara en los experimentos.



Fig.3 Parasitólogos, vueltos de Africa, en el trabajo.

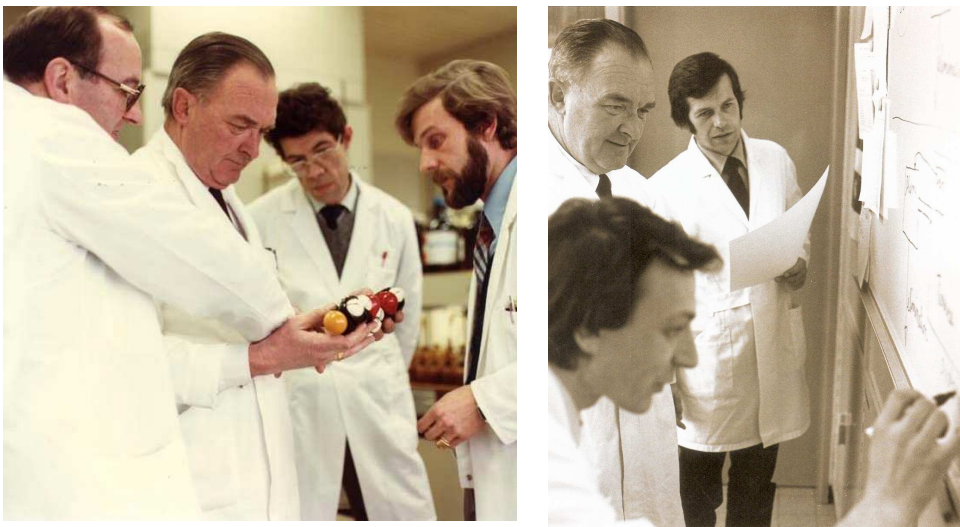
Al cabo de un año de intenso trabajo, el pequeño equipo creó los primeros antiparasitarios sintéticos (tetramisol y levamisol), de gran eficacia y muy seguro. En los años siguientes, el laboratorio inventó otros ocho antiparasitarios (debajo del cual mebendazol).

Lo mismo ocurrió con otros muchos científicos que trabajaron con nosotros. Muchas veces, se contrataba a alguien porque tenía un talento especial, sin que realmente hubiera una plaza libre para ellos. Janssen decía que el laboratorio debía adaptarse a las habilidades de la gente que había o que venía a nosotros y no al revés. Así, el laboratorio evolucionó más como un organismo que como una empresa al uso.

Janssen no era una persona que diera órdenes. Simplemente, quería que sus colaboradores le trajeran ideas y planes interesantes. Janssen preguntaba continuamente: “¿Hay algo nuevo?” No dirigía las cosas desde la oficina. Casi todo el tiempo estaba en los laboratorios. Hoy en día, los directores no van mucho por los laboratorios que controlan. Tienen que asistir a numerosas reuniones y viajar con frecuencia.

Janssen hacía una ronda todos los días por los laboratorios. Cuando entraba en un laboratorio, lo primero que preguntaba era: “¿Hay algo nuevo?”, “¿Se te ha ocurrido algo importante?” o “¿Has pensado en algún proyecto nuevo?” Sus colaboradores solían tener preparada una u otra respuesta. Cuando Janssen iba a visitar el laboratorio siguiente, alguien cogía una cuchara y la

golpeaba contra los tubos de la calefacción central. Era una señal de aviso para los que estaban trabajando en los siguientes laboratorios y significaba: “Cuidado. ¡Que viene el Dr. Paul!, ¡Que no os pille sin nada nuevo que contar!”. De hecho, la gente se guardaba algunas noticias para los días en los que no había nada nuevo.



Figs.4 y 5 En la foto de izquierdo vemos al Dr. Paul hablando con los químicos en una de sus tradicionales rondas por los laboratorios. En esa de derecho se ve al Dr. Paul atendiendo a la presentación de un nuevo proyecto de los farmacólogos. “¿Hay algo nuevo?”

Janssen nunca prohibía a nadie que siguiera adelante con un proyecto. No obstante, si alguien se comprometía con un proyecto nuevo, debía estar preparado para luchar cuando surgieran dificultades. Janssen admiraba el valor más que la inteligencia. Decía que el valor se demuestra cuando parece que todo está perdido y uno se ve entre la espada y la pared.

Paul Janssen fue también un químico excelente. Por ejemplo, pronto descubrió que la estructura química de la fenil-propil-amina está presente en muchos compuestos biológicamente activos. Encontramos esta estructura en muchos analgésicos opioidos como la morfina, codeína, metadona, hidrocodona y en los analgésicos sintéticos como la petidina, la tilidina y muchos otros compuestos.

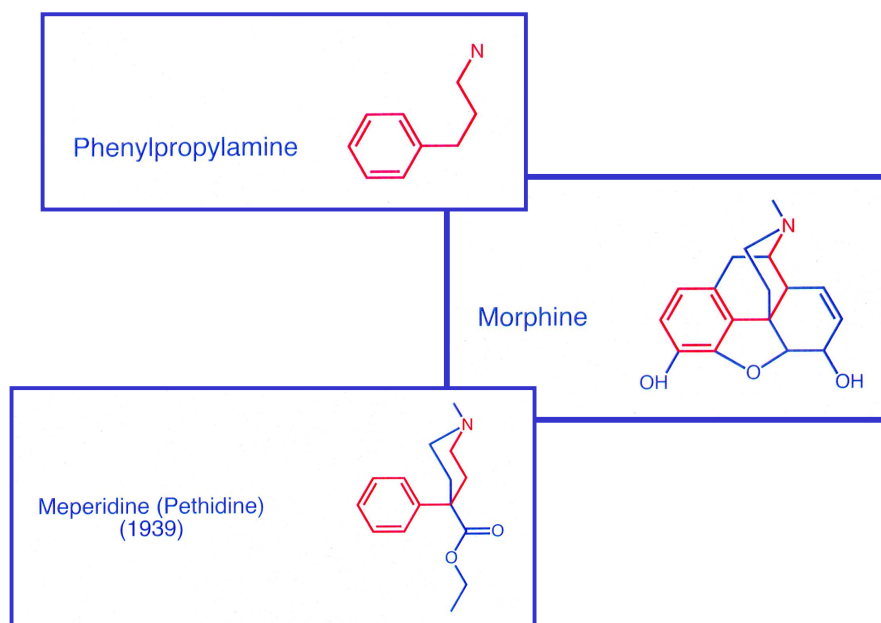


Fig.6 La estructura de la “fenilpropilamina”.

En esta figura se puede ver que la fenil-propil-amina está presente en la estructura química de la morfina y la petidina. La fenil-propil-amina está compuesta por un anillo fenilo, una función amina, que está representada por un átomo de nitrógeno, y una cadena de tres átomos de carbono que los une.

Janssen sabía que una pequeña variación química podía ocasionar grandes diferencias farmacológicas y clínicas.

Así pues, Janssen empezó su investigación introduciendo variaciones en la fenil-propil-amina. Lo primero que se produjo con estas variaciones fueron antiespasmódicos, antidiarreicos y potentes analgésicos.

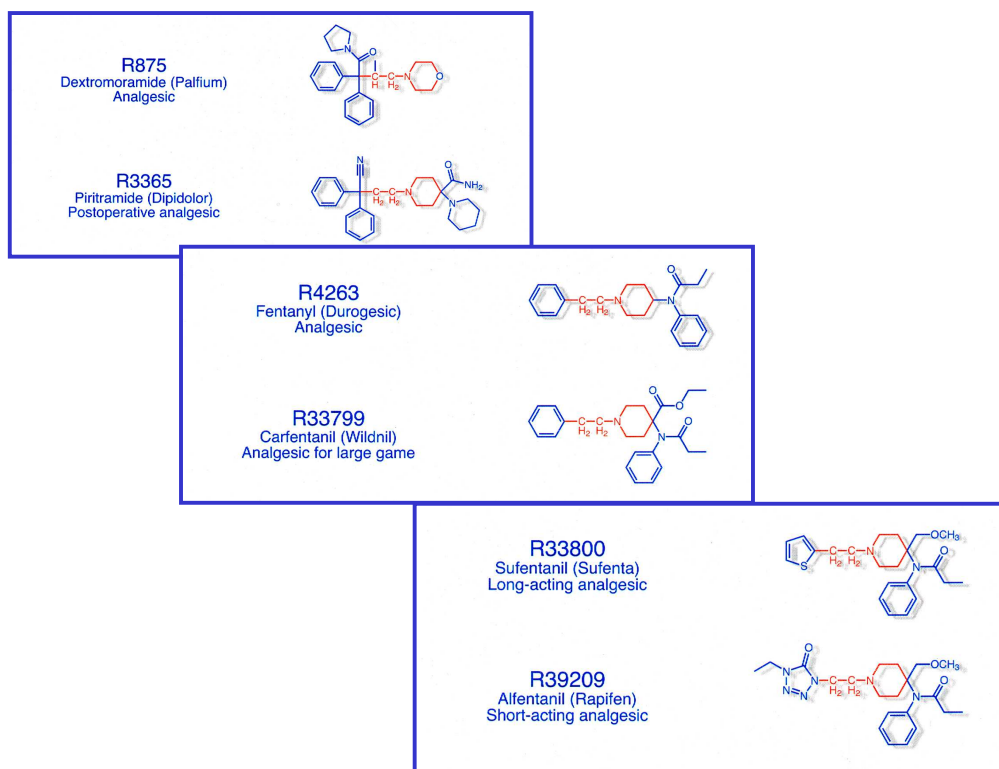


Fig.7 Algunos fármacos analgésicos de Janssen.

En esta figura se muestran unos fármacos analgésicos narcóticos de la Janssen Research, empezando con la dextromoramida y la piritramida que está su analogo postoperatorio. Se observa la presencia de fenil-etil-amina en la estructura química del fentanilo y sus derivados. Es una variación de la fenil-propil-amina donde la cadena de carbono que une el anillo fenilo con la función amina tiene dos átomos en lugar de tres.

El fentanilo está un compuesto viejo, pero todavía muy utilizado.

Se ve también un analogo muy relacionado al fentanilo, el famoso carfentanilo mencionado en la película "Jurassic Park". La diferencia química entre el fentanilo y el carfentanilo está menuda. Al contrario, el efecto de la actividad analgésico está enorme.

La figura muestra también los dos analgésicos centrales más recientes de la Janssen Research, el sufentanilo y el alfentanilo, que está su analogo de breve duración. En estos dos compuestos el anillo fenilo ha sido substituido por otros anillos aromaticos.

En total, la Janssen Research ha producido nueve fármacos analgésicos.

Todos nuestros compuestos eran sometidos de forma rutinaria a pruebas de actividad analgésica. Un ensayo simple de analgesia central consistía en tomar un plato caliente, como los utilizados para mantener el café caliente, y colocar un ratón encima. No es muy doloroso por los animales. Cuando haces esto, el animal se lame las patas para eliminar el calor. En la prueba, se utiliza un cronómetro para medir el tiempo que transcurre hasta que el animal empieza a lamerse las patas.



Fig.8 Ensayo del plato caliente para medir la actividad analgésica de un compuesto con ratones.

Con los analgésicos centrales, el ratón está muy nervioso e intenta escapar del plato. Pero un día, con un compuesto nuevo concreto, la reacción de los ratones fue la contraria. Era como si los ratones se hubieran tranquilizado. No se movían nada. Simplemente estaban sentados en el plato y no parecía que sintieran el calor. Claramente, el nuevo compuesto debía utilizarse en psiquiatría más que en anestesia. Así pues, Janssen se puso en contacto con un famoso psiquiatra y envió a su clínica una muestra del compuesto.

Poco después, en la clínica psiquiátrica ocurrió algo espectacular. Un joven ingresó en la clínica con psicosis aguda. Era muy agresivo y tenía terribles alucinaciones. En aquel momento, el psiquiatra se acordó de la muestra que Janssen le había enviado. El compuesto se había ya probado en ratas y perros y se había comprobado que era seguro, de modo que

el psiquiatra decidió inyectar al paciente unos pocos miligramos. El efecto antipsicótico del nuevo compuesto fue inesperadamente rápido y fuerte.

Esto fue el primer estudio clínico en humanos del haloperidol. En él sólo participó una persona, pero los resultados fueron muy convincentes. Después de un año de ensayos clínicos, se aprobó el uso del haloperidol y se empezó a administrar a pacientes. Hoy en día se necesitan entre doce y quince años.

El haloperidol se convirtió rápidamente en un gran éxito, primero en Europa y más tarde en Estados Unidos y en el resto del mundo. Este medicamento tenía efectos radicales en el tratamiento y el tiempo de hospitalización de los pacientes psiquiátricos. Por ello, la Organización Mundial de la Salud lo incluyó en su lista de medicamentos esenciales. También se convirtió en el patrón de referencia con respecto al cual se comparaban los demás antipsicóticos.

A pesar de este éxito, Janssen quería sintetizar y estudiar un gran número de derivados del haloperidol, sabiendo que a veces un pequeño cambio molecular produce efectos farmacológicos y clínicos importantes. Sin embargo, le faltaba un ensayo específico en animales que permitiera medir los efectos antipsicóticos de los compuestos experimentales.

Paul Janssen conoció por casualidad al médico que, a finales de los años cincuenta, acompañaba a los ciclistas belgas a las competiciones. Este médico se había dado cuenta de que los ciclistas que tomaban anfetamina para mejorar su rendimiento exhibían

fenómenos típicos de psicosis. Con frecuencia, era preciso detenerlos a la fuerza y obligarles a bajar de la bicicleta después de que la carrera hubiera terminado. También mostraban un comportamiento estereotipado en los gestos y el habla.

Los farmacólogos de Janssen no tardaron en constatar que las ratas tratadas con anfetamina también exhiben un comportamiento estereotipado y cataléptico: mantienen posturas rígidas, roen de forma continua y tienen movimientos agitados. El haloperidol inhibía rápidamente estos fenómenos. De este modo, se pudo disponer de un modelo animal altamente sencillo, sensible y reproducible de actividad antipsicótica. Aquello fue un gran estímulo para la investigación de antipsicóticos en Janssen, y condujo a la identificación de varios nuevos compuestos interesantes.

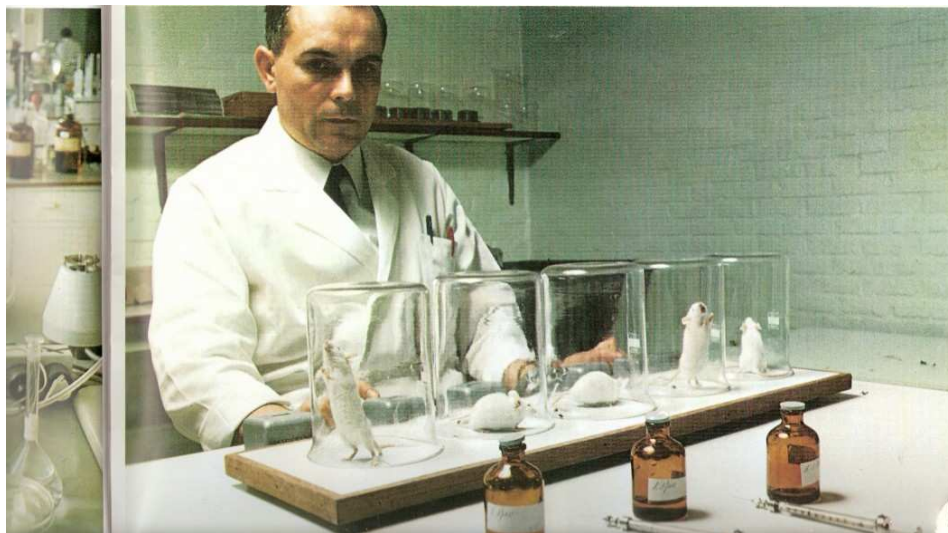


Fig.9 Experimentos farmacológicos de observación con ratones.

Estos sencillos ensayos de observación nos han dado informaciones importantes sobre los efectos de los productos en el sistema nervioso central. Uno de los primeros derivados del haloperidol fue la pipamperona, que producía la inhibición combinada de los efectos de la anfetamina y la triptamina en ratas. Hoy día, ese compuesto se habría considerado un antipsicótico atípico. Actualmente sabemos que los antipsicóticos atípicos inhiben simultáneamente los receptores de dopamina y de serotonina del cerebro. Sin embargo, a principios de los sesenta, no se supo apreciar totalmente la importancia clínica de este efecto farmacológico mixto.

En total, el laboratorio creó diecisiete fármacos antipsicóticos a lo largo de un periodo de cuarenta años. Los más recientes son los antipsicóticos atípicos risperidona y paliperidona.

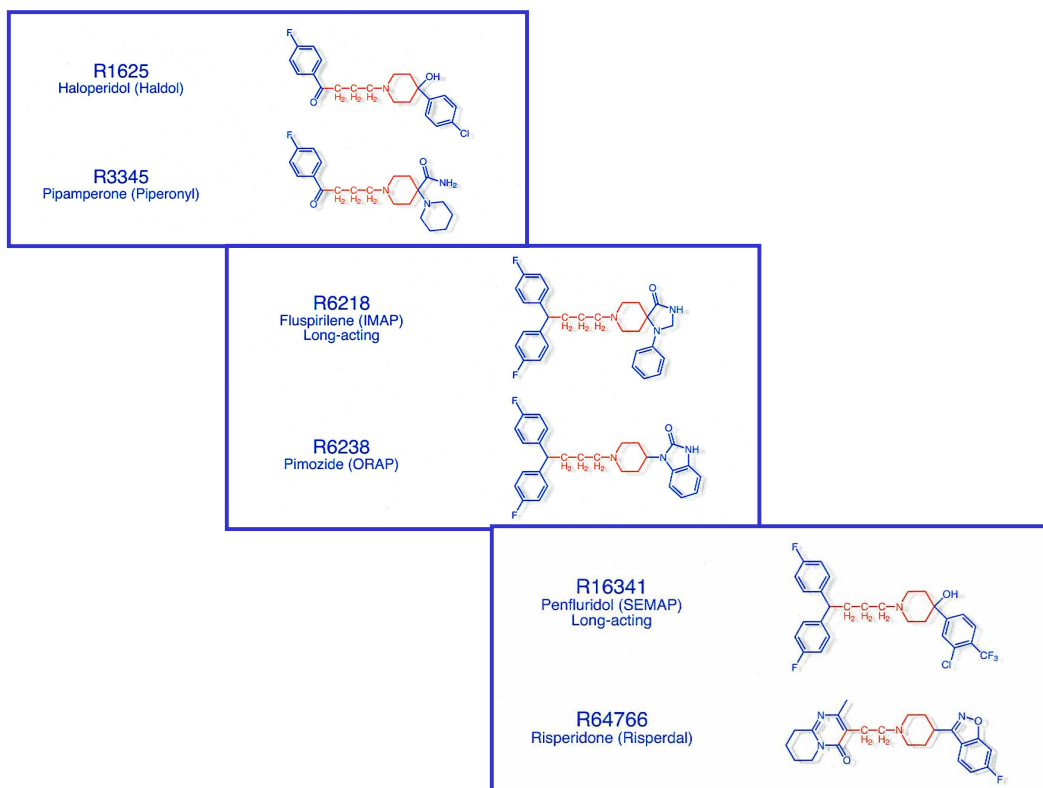


Fig.10 Algunos fármacos antipsicóticos creados en Janssen Research,

La paliperidona difiere de la risperidona únicamente en un grupo hidroxilo. No obstante, las propiedades farmacodinámicas de los dos productos son distintas. Una variación química insignificante puede producir grandes diferencias biológicas. Piensen, por ejemplo, en la morfina y la codeína, que sólo difieren en un grupo metilo. La risperidona y la paliperidona son realmente dos productos distintos.

Janssen quiso seguir investigando hasta el final de su vida. Tras su jubilación, me pidió que le ayudara a crear un Centro de Diseño Molecular. El centro se estableció en una casa de campo a tres kilómetros de la sede central en Beerse. El personal científico y técnico era muy reducido y no había ningún laboratorio ni ningún animal, sólo ratones en el sótano y un gato en el jardín. Lo único que había era un superordenador para el diseño de fármacos mediante modelado molecular.



Fig.11 El Centro de Diseño Molecular.

El centro se centró en el diseño de compuestos anti-VIH. Muy pronto descubrieron una nueva clase de compuestos anti-VIH en las pantallas del ordenador.

Después, el desarrollo ulterior de estos compuestos se ha hecho con gran éxito por Tibotec, que es una otra filial de la Johnson and Johnson. La FDA ya ha aprobado uno de ellos (etravirina).

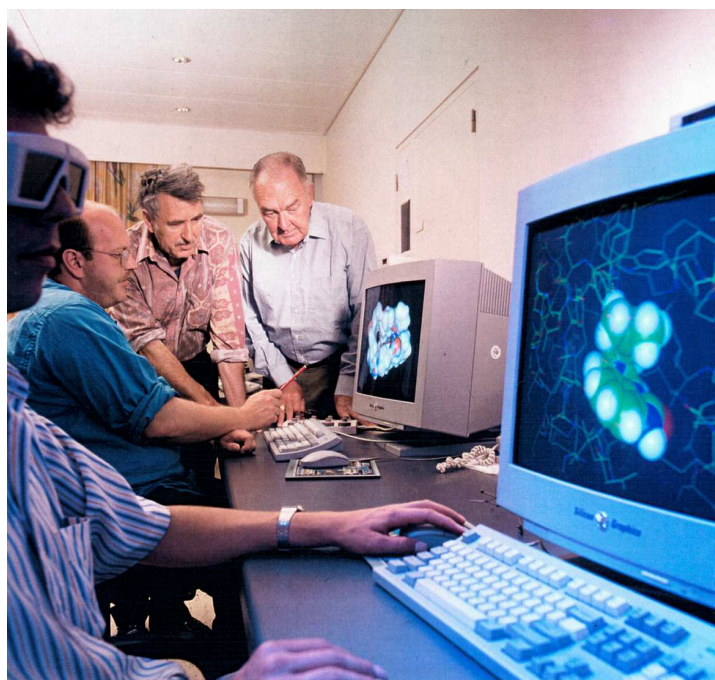


Fig.12 El Dr. Paul con modeladores. “¿Hay algo nuevo?”

En la foto se ve al Dr. Janssen en la sala de modelado del Centro de Diseño Molecular que creó tras su jubilación. El Dr. Janssen acaba de preguntar a los modeladores moleculares si han encontrado “algo nuevo” ese día.

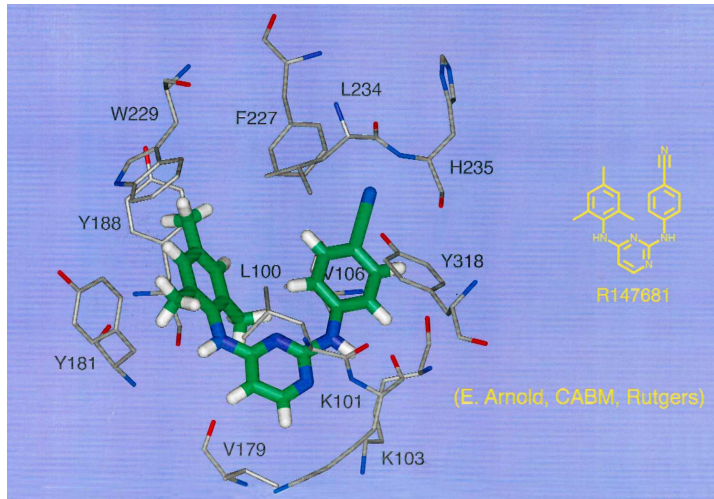


Fig.13 Modelado molecular de un nuevo compuesto anti-VIH.

La figura muestra el resultado del modelado molecular de la inhibición de la retrotranscriptasa del VIH tal y como aparecía en las pantallas del superordenador. La transcriptasa inversa es una enzima esencial para la reproducción del VIH. En la imagen sólo se ve el sitio de unión de la enzima para la clase de inhibidores que se diseñaron en el centro.

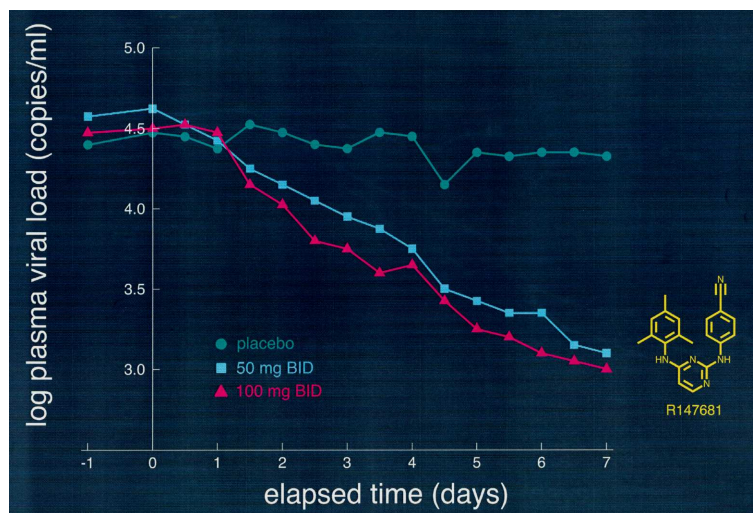


Fig.14 Diminución de la carga viral del VIH en pacientes tratados con el compuesto modelado.

Muchas veces, cuando el tiempo lo permitía, las reuniones científicas con los colaboradores y visitantes extranjeros se tenían a menudo en el jardín del Centro.



Fig.15 *El Dr.Paul con científicos extranjeros. “¿Hay algo nuevo?”*

Esta fotografía fue tomada durante una visita de unos científicos extranjeros al Centro de Diseño Molecular. El Dr. Paul siempre quería aprender algo de nuevo en el ámbito de las ciencias.

El Dr. Janssen también tenía un gran interés por la historia, la literatura y la música. Hablaba con fluidez varios idiomas y tocaba muy bien el piano.



Fig.16 El Dr. Paul tocando el piano.

Por desgracia, el Dr. Paul Janssen murió repentinamente a la edad de setenta y siete años mientras se encontraba en un congreso científico en Roma. Como siempre había deseado, se dedicó a la ciencia hasta el último minuto de su vida.

La contribución de Paul Janssen a la humanidad ha sido la invención de ochenta fármacos. Paul Janssen ha sido el creador de medicamentos más prolífico de todos los tiempos y se le considera algo así como el Edison de la química medicinal.

Paul Janssen estuvo nominado a lo premio Nobel varios años, pero no vivió lo suficiente para recibirlo.

No obstante, su concepto de la investigación sigue vivo ahora y puede resumirse en su pregunta favorita: “¿Hay algo nuevo?”

Paul J. Lewi, PhD, Ing, BSc
Turnhout (Bélgica), septiembre 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 11 is from the archive of the author.

Figure 13 is based on data provided or published by Prof. Dr. Eddy Arnold (CABM, Rutgers University, New Jersey).

Figure 14 is based on data made public by B. Gruzdev et al. (Abstract 13, CROI, Chicago, 2001).

Figure 15 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)**

Isopropamida – Priamide
Tetramisol – Nemicide
Levamisol – Ergamisol, Ripercol
Mebendazol – Vermox
Dextromoramida – Palfium
Piritramida – Dipidolor
Fentanilo - Fentanyl, Durogesic
Carfentanilo – Wildnil
Sufentanilo – Sufenta
Alfentanilo – Rapifen
Haloperidol - Haldol
Pipamperona - Piperonyl, Dipiperon
Fluspirileno – IMAP
Pimozida – ORAP
Penfluridol – SEMAP
Risperidona- Risperdal
Paliperidona- Invega
Etravirina – Intelence