

Cod.

Dall'alooperidolo al risperidone: 50 anni di progressi nelle neuroscienze

Dall'alooperidolo al risperidone

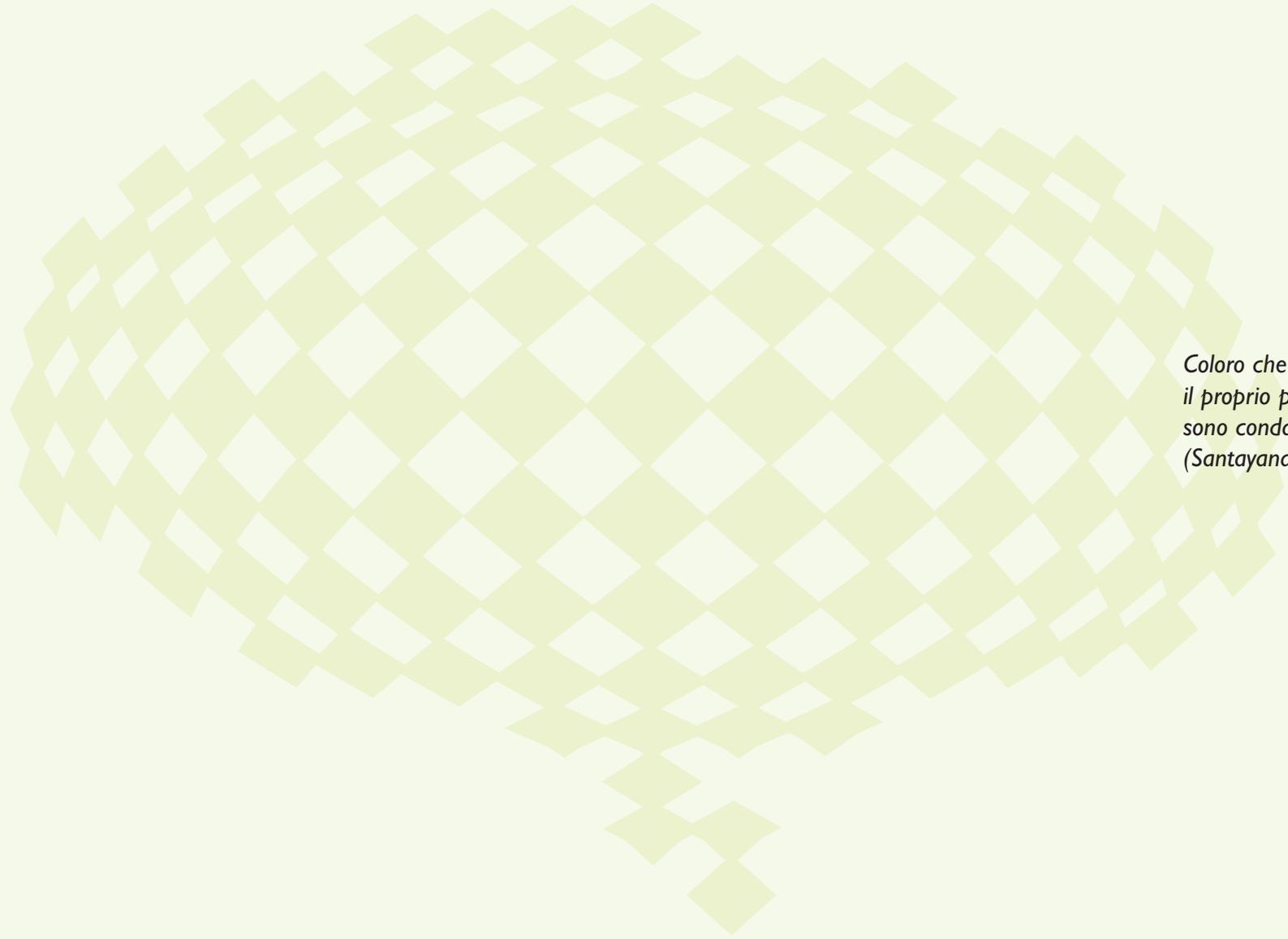
*Stefano Canali
Luca Pani*

1

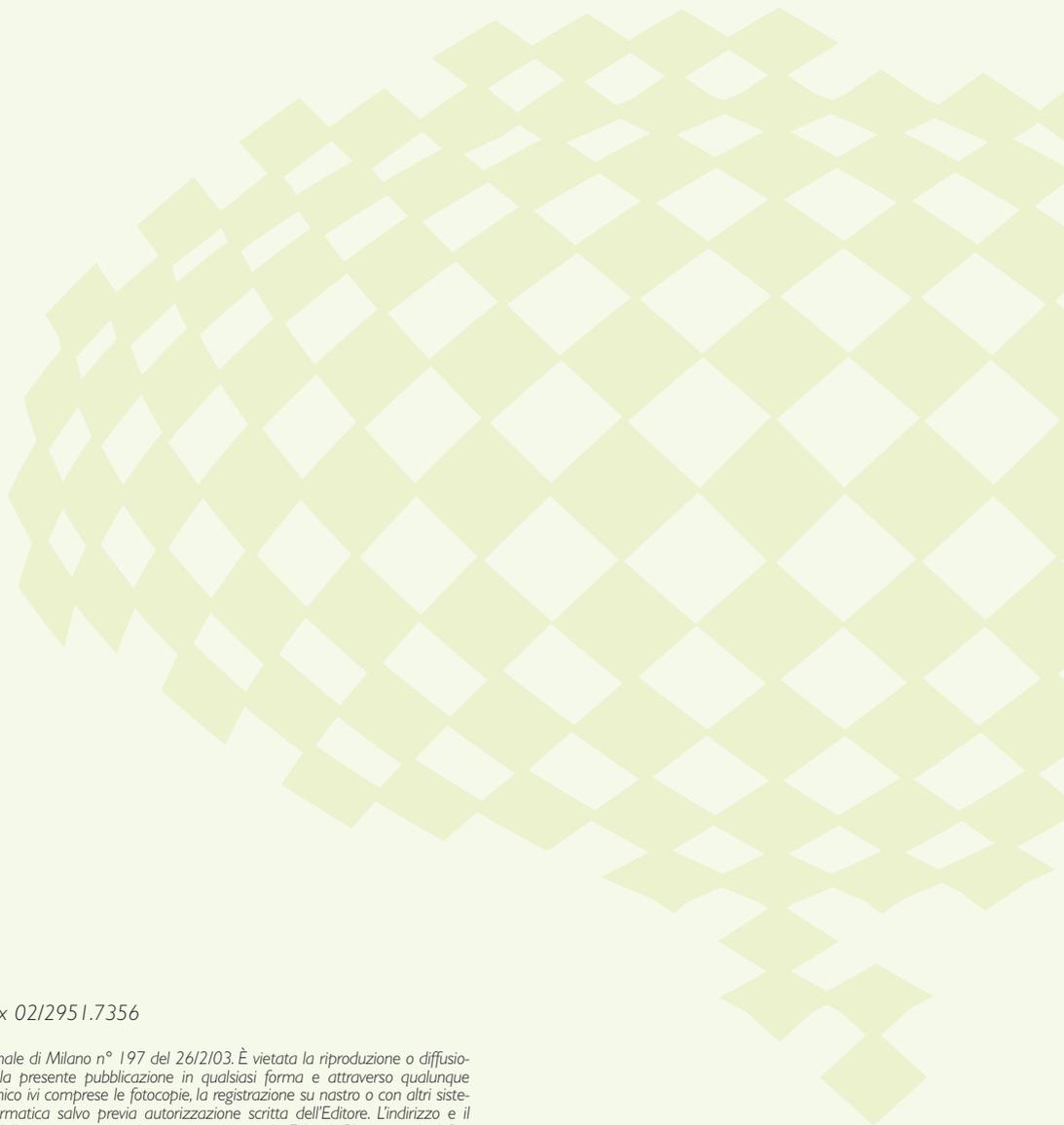
Dep. Min. Sal. 24/03/03

NeuroScience News - n. 1 - 2003





*Coloro che non ricordano
il proprio passato
sono condannati a ripeterlo.
(Santayana)*



Prefazione

Gli antipsicotici, ovvero i neurolettici, come venivano chiamati in passato, sono i protagonisti indiscussi della rivoluzione psicofarmacologica di questo secolo. Sono stati gli antipsicotici ad aprire le porte degli ospedali psichiatrici e svuotare le corsie dei manicomi (o degli "asili per gli alienati" come venivano definiti una volta).

Solo grazie agli antipsicotici si è potuto parlare di riabilitazione psichiatrica e pensare di valutare il miglioramento delle funzioni cognitive e della qualità della vita degli individui affetti da psicosi e disturbi comportamentali.

Negli ultimi 50 anni Janssen è stata la principale azienda mondiale nella progettazione, ricerca e sviluppo dei primi neurolettici e dei nuovi antipsicotici.

Con questa breve opera editoriale si intende rendere omaggio alle intuizioni ed al coraggio dei ricercatori che hanno osato modificare la struttura della loro molecola più famosa (e più venduta), l'aloiperidolo per inventarne una altrettanto innovativa: il risperidone.

Prototipo degli antipsicotici della nuova generazione, forse impropriamente e superficialmente definiti solo atipici, il risperidone rappresenta la più efficace sintesi tra l'incisività e la tollerabilità.

In questi sei libretti ne riassumeremo la storia, le proprietà e gli effetti terapeutici.

Stefano Canali

Docente di Storia della Medicina
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia
Università La Sapienza di Roma.

Luca Pani

Psichiatra. Dirigente di Ricerca
Istituto di Neurogenetica e Neurofarmacologia
Consiglio Nazionale delle Ricerche. Cagliari.

NeuroScience News
n. 1 - 2003

Copyright © 2003

Editore:
Editech Pharma srl
Via San Gregorio, 12
20124 Milano
Tel. 02/2951.7166 Fax 02/2951.7356

Registrazione presso il Tribunale di Milano n° 197 del 26/2/03. È vietata la riproduzione o diffusione di qualunque parte della presente pubblicazione in qualsiasi forma e attraverso qualunque mezzo, elettronico o meccanico ivi comprese le fotocopie, la registrazione su nastro o con altri sistemi di memorizzazione informatica salvo previa autorizzazione scritta dell'Editore. L'indirizzo e il nominativo dei destinatari della presente sono detenuti e utilizzati da Editech Pharma s.r.l. al fine esclusivo dell'inoltro di questa pubblicazione. Ai sensi della legge 675/96, il destinatario ha il diritto, in qualsiasi momento, di consultare, far modificare o cancellare, o semplicemente opporsi all'utilizzo di tali dati, senza spese, scrivendo alla Editech Pharma s.r.l.

Dall'aloiperidolo al risperidone

Indice

Dall'aloiperidolo al risperidone	6
La scoperta dell'aloiperidolo	8
<i>Il primo trattamento con aloiperidolo</i>	<i>10</i>
<i>Gli altri studi in clinica</i>	<i>12</i>
Il pipamperone	14
Nuovi bloccati selettivi dei recettori 5-HT₂: ritanserina, ketanserina	16
La scoperta del risperidone	17
Bibliografia	20

Dall'aloiperidolo al risperidone

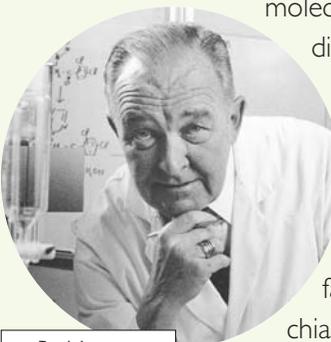
Il decennio che trascorse tra il 1950 ed il 1960 fu senza dubbio il più prolifico nella storia della psicofarmacologia. Neppure le grandi scoperte della biologia molecolare degli ultimi anni, né – tantomeno – le centinaia di migliaia di molecole sintetizzate automaticamente da braccia robotizzate hanno mai eguagliato la genialità di pochi uomini, il loro spirito di intraprendenza ed il coraggio di affrontare in modo razionale la terapia farmacologica delle malattie psichiche.

Paul Janssen è stato uno degli attori principali di quella rivoluzione scientifica che avrebbe portato alla nascita della psicofarmacologia contemporanea. Il Dr. Paul, come ancora oggi lo chiamano con una sorta di affettuosa devozione i dipendenti della

fondazione di ricerca che porta il suo nome, ha scritto pagine fondamentali della storia degli antipsicotici, dalla scoperta dell'aloiperidolo alla formulazione del risperidone. La Società Farmaceutica Janssen veniva costituita, nel 1953, come società indipendente di ricerca per lo sviluppo di molecole innovative.

Erano gli anni epici in cui la farmacologia psichiatrica assumeva il volto che oggi conosciamo, attraverso una serie di scoperte straordinarie (vedi tab. 1). Nel 1949 John Cade introduceva il litio. Nel 1953, grazie ad una geniale intuizione di Henry Laborit, Pierre Deniker scopriva gli effetti antipsicotici della clorpromazina.

Nel 1954, Nathan Kline pubblicava sugli *Annals of the New York Academy of Sciences* i risultati del suo studio sulla somministrazione della reserpina a 700 pazienti psichiatrici condotta al Rockland State Hospital. Lo stesso anno Frank Berger scopriva il meprobamato, primo ansiolitico.



Paul Janssen



Roland Kuhn

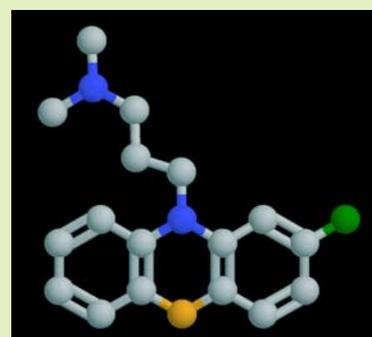


Fig. 1 - Formula di struttura: clorpromazina.

Tra il 1956 e il 1957 iniziava l'era degli antidepressivi; rispettivamente, l'imipramina (primo antidepressivo tricyclico) scoperta da Ronald Kuhn, e l'iproniazide (primo inibitore delle monoammino-ossidasi) introdotta in psichiatria da Nathan Kline.

Ancora un anno più tardi Paul Janssen sintetizzava l'aloiperidolo. Ed infine nel 1960 entrava in uso il clordiazepossido, la prima benzodiazepina. Così in soli dieci anni, le fondamenta del sapere psicofarmacologico erano state gettate, gli anni – potremmo dire i decenni – successivi hanno affinato il patrimonio delle conoscenze ed hanno ampliato la gamma e l'armamentario delle molecole a disposizione, ma non hanno, sino ad ora, rappresentato un salto paradigmatico della portata di quello descritto nella tabella 1.

1949	John Cade	Scopre gli effetti antimaniacali dei sali di litio
Dicembre 1950	Paul Charpentier	Sintesi della clorpromazina
Dicembre 1951	Sigwald e Bouttier	Primo trattamento con clorpromazina
Marzo 1952	Hamon et al.	Prima pubblicazione dell'efficacia della clorpromazina
Maggio 1952	Jean Delay e Pierre Deniker	Prima sistematica valutazione della clorpromazina in clinica
1952	Selikoff	Scoperta delle proprietà antidepressive dell'isoniazide
1954	Steck e Thiebaut	Primo resoconto formale del parkinsonismo da clorpromazina
1954	Nathan Kline	Reserpina
1954		Metilfenidato
1954	Frank Berger	Meprobamato
1955	Roland Kuhn	Imipramina
1955	Jean Delay	Introduzione del termine neurolettico
1956	Frank Ayd	Identificazione della distonia da clorpromazina
1957	Nathan Kline	Introduzione degli IMAO
1957	Lowell Randall	Effetti comportamentali delle benzodiazepine
1958	P.V. Petersen	Tioxanteni
1958	Paul Janssen	Aloiperidolo
1959	Sigwald et al.	Identificazione della discinesia tardiva
1959		Clozapina
1960	Cohen e Tobin	Effetti ansiolitici del clordiazepossido

Tab. 1 Cronologia della rivoluzione psicofarmacologica.

La scoperta dell'aloiperidolo

Nei primi mesi del 1953, Paul Janssen ed i suoi (pochi) chimici si diedero delle priorità. Allora, come ancora oggi, la scoperta di composti ad azione antidolorifica rappresentava un'importante linea di ricerca per qualunque azienda farmaceutica che volesse occuparsi di terapie del Sistema Nervoso Centrale.

La serie di esperimenti che avrebbero condotto alla scoperta dell'aloiperidolo inizia da una serie di sostituzioni chimiche nella struttura della petidina, un analgesico oppioide già largamente usato nella terapia del dolore. Janssen era convinto di poterne potenziare l'azione rendendola liposolubile e per questo provava a rimuoverne il gruppo metilico. Pur partendo da un assunto scorretto, Janssen arrivò così a produrre il composto R95 I, la norpetidina, che dimostrava un effetto analgesico nettamente più elevato di quello della petidina.

Successivamente, egli provava ad accrescere ulteriormente le proprietà antidolorifiche modificando la struttura chimica del composto R95 I, con l'aggiunta di una catena laterale CH₂ e trasformando di fatto la sostanza da un oppioide ad un butirrofenone, che veniva denominato R1 I87 (Janssen, 1998).

Iniettato negli animali l'R1 I87 manifestava un singolare comportamento.

L'effetto immediato sembrava sovrapponibile a quello di un normale oppioide (era cioè un analgesico), ma si dimostrava di breve durata. A questo effetto faceva segui-

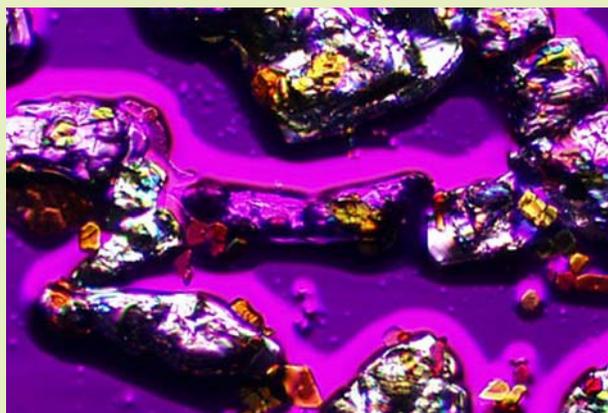


Fig. 2 - Cristallo di clorpromazina.

to un'azione che rassomigliava molto a quella della clorpromazina; era cioè in grado di contrastare gli effetti locomotori e le stereotipie indotte dall'amfetamina (Janssen, 1970).

A quell'epoca infatti l'identificazione delle proprietà farmacologiche di una nuova sostanza psicotropa passava attraverso la comparazione con gli effetti della morfina, dell'atropina e, appunto, dell'amfetamina. Queste proprietà secondo Janssen ne facevano un agente farmacologico estremamente interessante.

In quegli anni l'amfetamina era largamente usata nel doping ciclistico e, soprattutto in Belgio, erano piuttosto comuni gli episodi di ciclisti intossicati da amfetamine ed in preda ad attacchi psicotici acuti. Sulla base di queste osservazioni, e anticipando le successive teorizzazioni psichiatriche avanzate in Giappone nel 1955 da Tatetsu, Janssen ipotizzò che le crisi paranoiche indotte dall'amfetamina potessero costituire un modello sperimentale delle sindromi psicotiche (Janssen, 1998).

Guidato da questa ipotesi di ricerca, Janssen modificava la struttura dell'R1 I87 al fine di accentuarne le proprietà amfetamino-antagoniste. Dopo aver sintetizzato e testato quasi 500 nuove sostanze, nel 1958 Janssen arrivava al composto R1625, l'aloiperidolo. L'R1625 possedeva impressionanti effetti anti-amfetaminici, a dosi decine di volte inferiori di quelle della clorpromazina.

Ancora insoddisfatto, Janssen tentava di ottenere derivati dell'R1625 ancora più efficaci, ma successive sperimentazioni non riuscivano a portare ad ulteriori miglioramenti.



Fig. 3 - Cristallo di aloiperidolo.

Il primo trattamento con aloiperidolo

Janssen contattava così alcuni psichiatri per saggiare l'eventuale efficacia dell'aloiperidolo in clinica. Uno di questi era Jean Bobon, in servizio all'ospedale di Liegi. Sei mesi più tardi uno degli assistenti di Bobon, André Pichard, somministrava endovena 10 mg di aloiperidolo ad un giovane portato d'urgenza in ospedale alle 3 del mattino in stato di grave agitazione psicomotoria, allucinazioni e sintomi paranoidei. L'effetto fu impressionante. Il giovane si calmò immediatamente e senza alcuna sedazione divenne quieto, distaccato dall'ambiente, disponibile e collaborante con i sanitari.



Jean Bobon

Era un vero e proprio miracolo; mai nella seppur recente storia della psicofarmacologia nessuno aveva assistito ad una simile potenza deliriolitica, ad una tale incisività. L'indomani Pichard e Bobon telefonarono a Janssen pregandolo di recarsi a Liegi per discutere i sorprendenti effetti dell'aloiperidolo. Dall'incontro emergeva la necessità di definire al meglio la dose minima efficace. Jean Bobon proponeva di testare 5 mg di aloiperidolo e.v. su 50 pazienti con agitazione psicomotoria acuta di varia origine: schizofrenia, mania ed anche delirium tremens. Apparve chiaro che l'aloiperidolo era efficace a dosi centinaia di volte inferiori a quelle della clorpromazina.

Il giovane cui Pichard aveva effettuato la prima somministrazione si era svegliato completamente normale, come se nulla fosse accaduto. Raccontò di essere uno studente di architettura, figlio di un noto medico, e precisò di non aver mai avuto nessun sintomo precedente. La diagnosi attuale, secondo il DSM-IV, sarebbe potuta essere quella di Disturbo Psicotico Breve [F23.8x 298.8]. Allora si decise di continuare il trattamento per evitare che quella che sembrava la miracolosa guarigione di una schizofrenia potesse venir meno dopo la presentazione di nuovi episodi e portasse ad una cronicizzazione del disturbo. Si optava così per una dose di 1 mg per via orale. Con questa terapia il giovane terminava i suoi studi, si sposava, aveva due figli. Ogni anno Janssen si riuniva con Bobon ed il padre del paziente per decidere se continuare o meno il trattamento. Intanto l'esperienza

con l'aloiperidolo si diffondeva in numerosi altri pazienti ed in altre condizioni, raramente si assisteva a guarigioni di quella portata, ma non bisogna dimenticare che quel primo paziente aveva ricevuto 10 mg di aloiperidolo in bolo endovena, una dose molto raramente utilizzata e quasi mai in pazienti naïve come quel primo caso.

Per sei anni, il timore di una recidiva e l'evidente assenza di effetti collaterali facevano preferire il proseguimento della terapia. Al settimo anno il trattamento veniva sospeso, i medici erano propensi a considerare errata la diagnosi del primo episodio e non considerarono più giustificato continuare il trattamento in un individuo perfettamente sano.

Purtroppo, solo tre settimane dopo la sospensione dell'aloiperidolo, quel giovane architetto veniva portato alla guardia medica nel cuore della notte in preda ad un violento attacco paranoico. Con la diagnosi di schizofrenia la terapia a base di aloiperidolo veniva ripresa con un dosaggio maggiore.

Non solo il paziente non riacquistò il suo benessere precedente, ma la sua adesione al trattamento si ridusse enormemente anche perchè la dose di aloiperidolo non poté mai più essere riportata a quell'unico milligrammo su cui si era attestata per oltre sei anni.

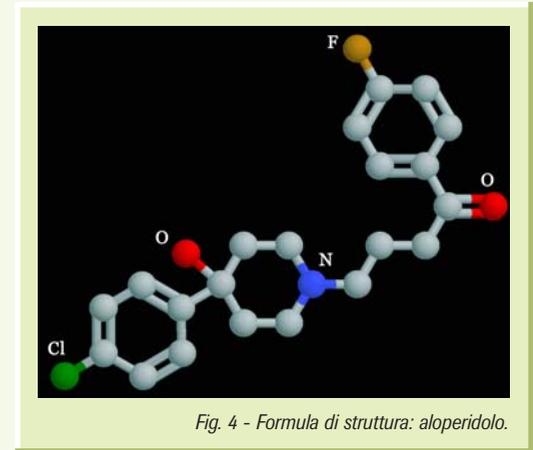


Fig. 4 - Formula di struttura: aloiperidolo.

Gli altri studi in clinica

Frattanto, a partire dal 1958, l'alooperidolo veniva ampiamente sperimentato in vari ospedali belgi e all'estero: in Francia a Parigi da Pierre Pichot e Jean Delay, due dei padri fondatori della psicofarmacologia e da Thérèse Lempérière; in Spagna a Madrid da Juan Lopez-Ibor; in Svizzera a Basilea da Felix Labhardt; negli Stati Uniti, in Germania, in Svezia, in Danimarca, in Finlandia e in Turchia.

Il 5 settembre 1959 a Beerse, Janssen invitava a convegno tutti gli studiosi che avevano provato l'alooperidolo in clinica (Divry et al., 1960). I riscontri coincidevano e descrivevano la sostanza come altamente efficace nel controllo degli stati psicotici ed agitati. Il profilo farmacologico differiva tuttavia dalla clorpromazina. Rispetto a quest'ultima, l'alooperidolo manifestava una minore azione sedativa, ma si dimostrava più efficace nel controllo delle allucinazioni.

Fu André Paquay, con le sue sperimentazioni all'ospedale di Namur, a definire la dose corretta per le somministrazioni in cronico. Era chiaro che l'alooperidolo era

di gran lunga più potente della clorpromazina e Paquay, all'epoca tra i pochi, era convinto che andassero evitati assolutamente i sintomi extrapiramidali. Questi effetti erano orribili per i pazienti e rendevano ancor più difficile il rapporto terapeutico, già di per sé estremamente complesso. Paquay cominciò quindi a lavorare con dosi basse tra 1 e 7 mg al giorno, considerando non-responder all'alooperidolo i pazienti che non rispondevano a questo dosaggio. Con questa strategia Paquay raggiungeva il più elevato successo terapeutico tra tutte le sperimentazioni condotte prima degli anni '60.

Nella prima metà degli anni '60 l'alooperidolo veniva commercializzato progressivamente in tutto il mondo, diventando l'antipsicotico più prescritto a livello internazionale sino alla metà degli anni '90.

12



Paul Janssen e Jean Delay

13

Il pipamperone

Ma Paul Janssen non era uno capace di sedersi sugli allori, nonostante la sua piccola azienda fosse diventata una delle più grandi multinazionali e un colosso della psicofarmacologia, egli continuò a lavorare sull'aloiperidolo e sulla formulazione di nuovi neurolettici alla ricerca di un antipsicotico con effetti collaterali ancora minori e in grado di migliorare ulteriormente la compliance.

Il laboratorio chimico sintetizzava ogni settimana centinaia di nuovi composti, alcuni dei quali arrivavano alla valutazione clinica su pazienti schizofrenici. La maggior parte di questi veniva bocciata non in quanto inferiore all'aloiperidolo, da allora diventato lo standard di riferimento, ma perché non manifestava differenze significative o progressi apprezzabili. Un'importante eccezione fu rappresentata dal composto R3345, per il suo comportamento nei test preclinici con la triptamina. Questo nuovo strumento di indagine farmacologica era stato messo a punto quando l'LSD si era prepotentemente affermata come sonda chimica per la comprensione della farmacologia del cervello e dei disturbi psichiatrici, a cavallo tra gli anni '50 e '60 (Janssen, 1998).

Allo stesso modo dell'amfetamina per le psicosi paranoidee, l'LSD, mimando gli stati psicotici, sembrava costituire la sostanza chiave per lo studio sperimentale della schizofrenia. Janssen si muoveva quindi alla ricerca di una sostanza capace di bloccare allo stesso tempo gli effetti dell'amfetamina e quelli dell'LSD. Usando la triptamina,

Janssen metteva a punto uno screening sugli animali in grado di imitare al meglio l'azione dell'LSD. Passava quindi in rassegna sostanza dopo sostanza finché nel 1961 arrivava all'R3345, il fluoropipamide, successivamente chiamato dipiperone

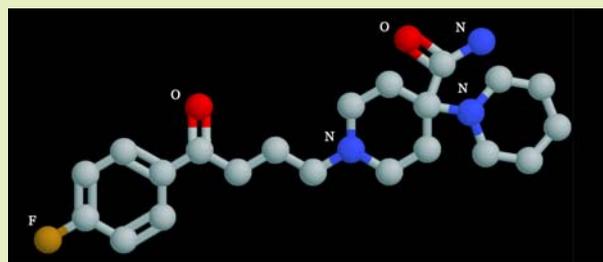


Fig. 5 - Formula di struttura: pipamperone.

o pipamperone (Healy, 2002).

Il pipamperone veniva testato in clinica nel 1963 da Sugeran, uno psichiatra americano. Il trial rivelava l'elevata tollerabilità della sostanza ed effetti collaterali notevolmente più bassi dell'aloiperidolo. Rispetto a quest'ultimo, tuttavia, il pipamperone agiva a dosaggi estremamente più elevati, simili a quelli della clorpromazina, circa 200-300 mg, contro i 5-10 mg dell'aloiperidolo (Sugeran, 1964).

A quel tempo, la valutazione di un farmaco e in particolar modo di un antipsicotico veniva fatta in base alla sua potenza e, paradossalmente, alla sua capacità di indurre effetti extrapiramidali. Tutto ciò, unitamente al fatto che per via di uno studio clinico mal eseguito lo stesso aloiperidolo stentava ad imporsi nel mercato statunitense, decretava la mancata affermazione di un farmaco estremamente innovativo, progenitore diretto del risperidone. Retrospectivamente infatti, risulta evidente che la Janssen aveva formulato il primo antipsicotico atipico capace di bloccare contemporaneamente i recettori D2 e 5-HT₂, cosa non chiara all'epoca. La serotonina era ancora largamente sconosciuta e sicuramente se il pipamperone si fosse imposto in quel momento nell'uso clinico, la storia della psichiatria biologica sarebbe stata certamente diversa, meno tortuosa ed empirica. Bisogna tuttavia comprendere che allora non esistevano basi teoriche o precedenti per la sua affermazione in terapia, come ad esempio era stato per l'aloiperidolo.

Risultato di una lunga serie di tentativi, il pipamperone era inquadrabile a stento in una degna cornice farmacologica. L'ipotesi guida dell'antagonismo degli effetti dell'LSD, negli animali da esperimento, era ancora troppo tenue per presentarlo come un prodotto di una razionale opera d'ingegneria chimica.

Solo negli anni '70 e '80, il miglioramento delle tecnologie di identificazione dei recettori con traccianti radioattivi, da parte di Solomon Snyder, avrebbe permesso di distinguere i recettori 5-HT₁ e 5-HT₂, rendendoli così obiettivi identificabili di un razionale sviluppo dei farmaci. Grazie ad esse, ad esempio, diveniva chiaro che l'LSD agiva sui recettori 5-HT₂.

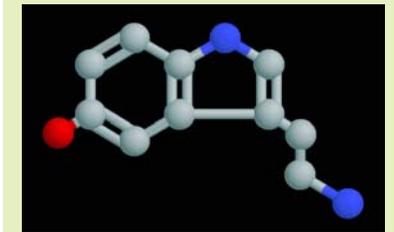


Fig. 6 - Formula di struttura: serotonina.

Nuovi bloccanti selettivi dei recettori 5-HT₂: ritanserina, ketanserina

1

In nessun altro laboratorio di ricerca farmacologica venne fatto tanto uso della tecnologia dei traccianti radioattivi per l'identificazione dei recettori come alla Janssen, tanto che i suoi farmacologi, forse più di tutti gli altri, hanno dato contributi fondamentali all'identificazione di nuovi recettori.

La ricerca della Janssen si focalizzava sui farmaci in grado di bloccare selettivamente i recettori 5-HT₂, con l'idea di scoprire un antipsicotico che non fosse un neurolettico. Venivano così messe a punto una lunga serie di tali sostanze. Tra di esse vanno annoverate la ritanserina, il composto R41468, la ketanserina. Questi agenti farmacologici antagonizzavano l'azione dell'LSD e della mescalina, a riprova del fatto che gli effetti di questi psicomimetici dipendevano da un'interazione con i recettori 5-HT₂. Sembrava una buona premessa per lo sviluppo di nuovi antipsicotici. Ma, fatto a prima vista singolare, nei trial clinici la ritanserina e la ketanserina dimostravano principalmente una spiccata azione sul sonno, mentre scarse, se confrontate con quelle dell'aloiperidolo, erano le proprietà antipsicotiche. Questi due bloccanti selettivi dei recettori 5-HT₂ miglioravano il sonno nella depressione neurotica, nella distimia e nella schizofrenia associata a depressione, e così contribuivano a migliorare lo stato generale e l'umore nei soggetti studiati. Sebbene queste due sostanze non venissero commercializzate, esse costituirono la premessa fondamentale per il successivo sviluppo del risperidone (Janssen, 1998).

16

La scoperta del risperidone

1

Considerati gli effetti della ritanserina e della ketanserina, si poteva tentare di lanciare un protocollo terapeutico basato sull'associazione aloiperidolo e ritanserina. Studi successivi hanno in effetti dimostrato che l'efficacia dell'aloiperidolo associato alla ritanserina è sovrapponibile a quella del risperidone (Janssen, 1998). Dato che le associazioni tra composti diversi non hanno un facile destino presso le agenzie regolatorie, la strategia della Janssen fu quella di sintetizzare una nuova molecola che riunisse le proprietà dell'aloiperidolo e quelle dei bloccanti selettivi 5-HT₂.

Formulato nello stesso periodo della ritanserina e della ketanserina, il setoperone poteva essere un buon punto di partenza, in quanto, assieme ad un notevole antagonismo dei recettori serotoninergici 5-HT₂, presentava una discreta azione di blocco dei recettori dopaminergici D₂ (Ceulemans et al., 1985). La sua capacità di antagonizzare i recettori D₂ risultava tuttavia troppo moderata. Si tornò pertanto alla strategia che aveva portato alla formulazione del pipampereone, esaminando le sostanze per le loro capacità di blocco simultaneo dei recettori D₂ e 5-HT₂, proprio attraverso la comparazione con gli effetti dell'aloiperidolo e della ritanserina sul comportamento degli animali. Nel novembre 1984 si arrivò alla sintesi del composto R64766, una molecola che, nei ratti, si dimostrava attiva in tutti i test relativi all'antagonismo per i recettori sero-

17

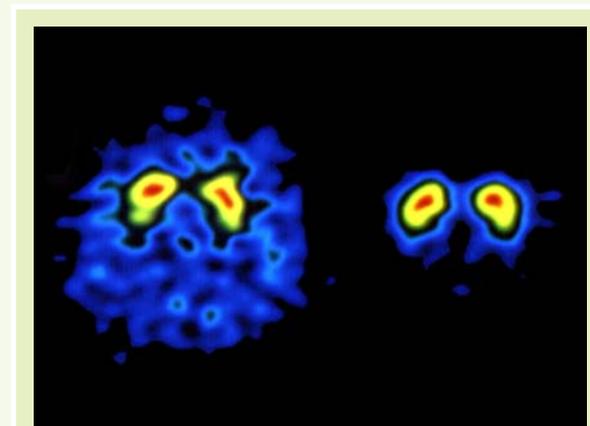


Fig. 7 - Recettori dopaminergici.

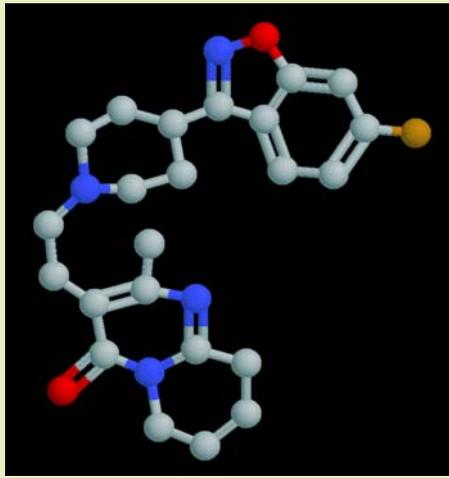


Fig. 8 - Formula di struttura: risperidone.

toninergici 5-HT₂, come la ritanserina e anche a dosi inferiori a quest'ultima e, allo stesso modo dell'aloiperidolo, era attiva in tutti i test per l'antagonismo ai recettori dopaminergici D₂. Il composto R64766 venne battezzato risperidone, il primo antagonista serotonino-dopaminergico – SDA.

Rispetto agli altri antipsicotici, inoltre, gli studi iniziali dimostravano che il risperidone aveva effetti neurolettici minori: induceva cioè catalessia a dosi molto più elevate rispetto alla clorpromazina, e già a

dosaggi clinicamente efficaci presentava effetti extrapiramidali estremamente ridotti (Janssen et al., 1988).

Sulla base di queste indicazioni precliniche, vari gruppi di ricerca iniziavano le indagini su pazienti psichiatriche. La prima esplorazione clinica veniva pubblicata nel 1988. La ricerca veniva condotta all'Istituto Sint-Jan de Deo, a Gent in Belgio, su 17 soggetti psicotici resistenti agli altri farmaci e trattati con una dose media di 4,5 mg per via orale, per circa 6 mesi (Roose, Gelders, Heylen, 1988). Lo studio contava 11 soggetti responder, 5 non-responder, mentre per un paziente il trattamento veniva abbandonato. Gli autori concludevano il loro lavoro affermando che il risperidone presentava una elevata efficacia antipsicotica combinata con importanti capacità di migliorare l'umore, il contatto col paziente e di ridurre allo stesso tempo sintomi extrapiramidali esistenti. Nell'opinione degli autori, inoltre, 3 dei 5 non-responder avevano probabilmente ricevuto un dosaggio troppo basso per le loro condizioni; mentre il farmaco si era dimostrato molto ben tollerato e i pochi effetti collaterali rilevati leggeri e transitori.

Qualche mese più tardi uscivano a stampa due nuovi studi in clinica. Il primo,

condotto presso lo Psychiatrisch Institut St. Jozef, a Munsterbilzen, in Belgio, confermava i risultati della precedente ricerca clinica e rimarcava l'ampia tollerabilità e la grande sicurezza del risperidone anche a dosi elevate, individuando tuttavia l'effetto collaterale dell'elevazione della prolattina (Mesotten et al., 1989).

Il secondo, realizzato su 20 schizofrenici alla Casa de Saude do Telhal di Lisbona, enfatizzava la capacità del risperidone di ridurre velocemente i sintomi psicotici e quelli depressivi associati, senza manifestare effetti extrapiramidali e senza incidere su nessun parametro vitale (Castelao et al., 1989).

Tra il 1990 e il 1993-94, anni in cui iniziava la commercializzazione del risperidone, uscivano circa 100 lavori su questa nuova molecola. Il risperidone era diventato il prototipo di una nuova generazione di farmaci ed iniziava ad imporsi tra gli antipsicotici maggiormente prescritti. Come era accaduto con l'aloiperidolo, anche con il risperidone Paul Janssen ed il suo gruppo hanno consegnato agli psichiatri un nuovo modo di trattare le forme psicotiche, hanno consentito lo sviluppo di centinaia di altre molecole, alcune delle quali correntemente utilizzate in clinica ed hanno – sopra ogni altra cosa – permesso che le patologie psichiatriche venissero affrontate con un approccio razionale, farmacologico e mirato, premessa indispensabile per tutte le altre rivoluzioni (sociali e culturali) della psichiatria moderna. Non vi è dubbio che ben poche molecole nella storia della medicina hanno avuto l'impatto sociale degli antipsicotici disegnati e sviluppati dalla Janssen.

Bibliografia

- Castelao JF, Ferreira L, Gelders YG, Heylen SL. The efficacy of the D2 and 5-HT2 antagonist risperidone (R 64766) in the treatment of chronic psychosis. An open dose-finding study. *Schizophr Res* 1989; Jul-Oct,2(4-5):411-5.
- Ceulemans DL, Gelders YG, Hoppenbrouwers ML, Reyntjens AJ, Janssen PA. Effect of serotonin antagonism in schizophrenia: a pilot study with setoperone. *Psychopharmacology (Berl)* 1985;85(3):329-32.
- Divry P, Bobon J, Lopez-Ibor J, Pichot P. Symposium sur le Haloperidol, *Acta Medica Belgica, Suppl.*, 1960.
- Healy D. *The creation of Psychopharmacology*, Harvard University Press, Cambridge, Mass, and London, 2002.
- Janssen PA. The discovery of haloperidol, in Ayd F e Blackwell B (eds), Lippincott, Philadelphia, 1970.
- Janssen PA, Niemegeers CJ, Awouters F, Schellekens KH, Megens AA, Meert TF. Pharmacology of risperidone (R 64766), a new antipsychotic with serotonin-52 and dopamine-D2 antagonistic properties. *J Pharmacol Exp Ther* 1988 Feb;244(2):685-93.
- Janssen PA. From Haloperidol to Risperidone, in Healy (ed) *The Psychopharmacologists II*, Altman, London, 1998.
- Mesotten F, Suy E, Pietquin M, Burton P, Heylen S, Gelders Y. Therapeutic effect and safety of increasing doses of risperidone (R 64766) in psychotic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;99(4):445-9.
- Roose K, Gelders Y, Heylen S. Risperidone (R64766) in psychotic patients. A first clinical therapeutic exploration. *Acta Psychiatrica Belgica* 1988; May-Jun,88(3):233-41.
- Sugerma AA. A pilot study of floropipamide (Dipiperone). *Diseases of the Nervous System*, 1964; 25: 355-358.