

La "Custom Lead Optimisation" arriva in Italia

di Giuseppe A.M. Giardina

Negli ultimi dieci anni si è sviluppato a livello internazionale, ma in particolare negli Usa e nel UK, un certo numero di società che svolgono attività di chimica farmaceutica su commessa. Questo modello di business è ora approdato anche in casa nostra, con la creazione di NiKem Research, società di servizi e prodotti per l'industria farmaceutica e biotecnologica, sorta in seguito alla riorganizzazione delle attività di R&D di GlaxoSmithKline in Italia.

NiKem Research è una piccola società di recente costituzione, operativa dal 1° agosto 2001, sorta dallo scorporo del dipartimento di chimica del centro ricerche di Baranzate di Bollate (Milano) di GlaxoSmithKline (società nata a sua volta dalla fusione tra SmithKline Beecham e Glaxo Wellcome).

Fondata sulla competenza e sul successo

L'organico di NiKem è costituito da un gruppo di 26 persone (compreso personale di supporto e management team), che ha mantenuto la stessa sede e laboratori della ex-SmithKline Beecham occupati precedentemente allo scorporo. Il gruppo di "medicinal chemistry" è composto da 18 ricercatori, essenzialmente chimici organici di sintesi, chimici computazionali e strutturisti; ad essi si affianca un gruppo più piccolo di 6 biochimici, per la caratterizzazione in vitro dei composti sintetizzati.

L'assoluta professionalità ed il successo ottenuto dal management team di

G.A.M. Giardina - NiKem Research Srl - Via Zambelletti, 25 - 20021 Baranzate di Bollate (MI) - giuseppe.giardina@nikemresearch.com.

NiKem - interamente costituito da manager e ricercatori appartenenti alla ex-SmithKline Beecham - nel corso degli ultimi dieci anni in cui ha operato all'interno della struttura di Discovery della casa madre è testimoniato dall'eccellente reputazione internazionale in varie aree terapeutiche, in particolare nell'area dell'analgesia con gli agonisti dei recettori oppioidi kappa e delta, dell'infiammazione con gli antagonisti dei recettori neurochininici e delle malattie del metabolismo osseo con una lunga esperienza sugli inibitori selettivi dell'ATPase vacuolare dell'osteoclasta. La presenza contemporanea delle competenze di medicinal chemistry e di biochimica è fondamentale nella strategia di NiKem, in quanto necessaria per fornire alle aziende farmaceutiche committenti quel pacchetto integrato di composti chimici e dati di attività farmacologica in vitro che costituisce la novità appunto dell'iniziativa.

In Italia, infatti, il modello di business consolidato e di successo esistente fino ad ora, per quanto concerne i servizi forniti alla media e grande industria farma-



Sintetizzatore parallelo automatico

ceutica, era limitato sostanzialmente all'aspetto della chimica sintetica (con riferimento, ad esempio, alle diverse aziende chimiche di "custom synthesis", ben radicate nel vissuto imprenditoriale del Nord Italia) o, se si vogliono cercare esempi nell'area delle scienze biologiche, alle aziende di servizi focalizzate sulla fase preclinica, essenzialmente legata all'approfondimento dell'aspetto farmacocinetico e tossicologico nell'animale da laboratorio.

Le competenze dei ricercatori di NiKem sono quindi focalizzate su un aspetto essenziale del processo di scoperta del farmaco e precisamente quella fase denominata "lead optimisation", ovvero l'ottimizzazione della molecola prototipo fino al raggiungimento di proprietà biologiche e chimico-fisiche ideali in termini di sviluppabilità e adeguate alla fase successiva del processo, cioè lo sviluppo preclinico (fase questa che esula al momento dalle competenze e attrezzature di NiKem).

GlaxoSmithKline rappresenterà inizialmente uno dei principali clienti di NiKem, con un contratto di durata biennale di lead optimisation nelle aree della neurologia e delle patologie respiratorie.

La Mission di NiKem Research

A livello internazionale si è sviluppato negli ultimi 5-10 anni un numero notevole di aziende di servizi per l'industria farmaceutica, particolarmente localizzate negli Usa e nel UK.

Tentare un paragone tra il modello di business di queste aziende e quello di NiKem Research è assai difficile, ma è del tutto vero il concetto generale che la maggior parte delle aziende concorrenti è impegnata su un fronte più ampio di servizi rispetto a quello che potremmo definire di lead optimisation, la vera mission di NiKem.

Un fattore del successo potenziale di NiKem risulterebbe dalla capacità dei suoi ricercatori di affrontare la fase di lead optimisation attraverso un processo molto focalizzato e caratterizzato da un bilanciamento appropriato tra chimica iterativa tradizionale, attraverso la quale sono sintetizzati i diversi templati e chimica sintetica automatizzata ad alto rendimento, che consente la rapida esplora-



zione di un template specifico attraverso la sintesi parallela in fase solida e/o liquida.

A questo proposito è importante precisare che i team di medicinal chemistry e di biochimica hanno a loro disposizione una strumentazione scientifica d'avanguardia. In particolare, spiccano nel campo della sintesi chimica diversi sintetizzatori paralleli di intermedi e prodotti finiti con configurazione modulabile da 6 a 96 reattori e con gestione manuale, semi automatica, o completamente automatica mediante software di lavorazione dedicati, alcuni dei quali in grado di programmare cicli di reazione da -70 a 150 °C. Completano l'aspetto sintetico i separatori di fase automatici per il work-up della reazione, le colonne di purificazione ed i sistemi paralleli automatici mediante flash cromatografia a media pressione e, per finire, un sistema di pu-

rificazione parallelo preparativo tramite HPLC.

L'aspetto analitico è gestito in due fasi: esiste una linea di strumenti analitici "open access" a disposizione di tutti i ricercatori per la messa a punto delle reazioni e la verifica preliminare degli intermedi e prodotti finiti ed un vero e proprio controllo qualità mediante LC-MS e NMR gestito da personale dedicato.

Altrettanto importante risulta la scelta strategica dell'azienda di proporre ai propri clienti, a fianco del pacchetto integrato di progettazione, sintesi chimica, valutazione biologica dell'attività primaria e della selettività, anche la caratterizzazione di tutti i composti sintetizzati nell'ambito del progetto rispetto alle loro caratteristiche di sviluppabilità, in particolare l'interazione con gli isoenzimi della famiglia del citocromo CYP450 e la stabilità metabolica mediante valutazione della clearance in vitro dopo incubazione con microsomi di ratto e umani.

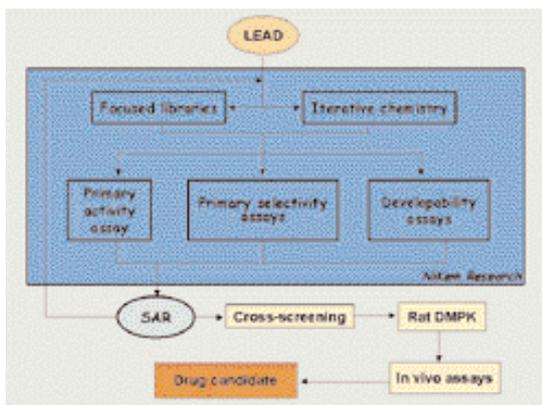
Nell'ambito dei servizi offerti alle aziende farmaceutiche e biotecnologiche, a fianco della lead optimisation, NiKem Research è in grado di fornire supporto anche nelle fasi di "hit validation" (altrimenti nota come "hit to lead") e di "lead generation" mediante progettazione chimica (Box 1).

Box 1 - Servizi di chimica farmaceutica offerti da NiKem Research

Lead Optimisation

In quest'ambito, l'obiettivo di NiKem è di identificare composti chimici che potranno candidarsi a diventare farmaci non appena il loro profilo farmacologico risulterà confermato. Ogni composto è studiato ed ottimizzato attraverso la seguente cascata di screening:

- affinità in vitro e/o attività funzionale verso un target molecolare specifico,
- uno o due saggi principali di selettività,
- profilo sugli isoenzimi della famiglia del citocromo CYP450,
- stabilità metabolica in microsomi epatici di ratto e umani.



I dati di sviluppabilità per tutti i composti sintetizzati sono generati sin dall'inizio del progetto al fine di creare un database di conoscenze ed informazioni così robusto e completo da facilitare e velocizzare il processo finale di affinamento. Questa scelta ha una valenza strategica dal momento che permetterà di velocizzare anche il processo di identificazione degli eventuali "back-up" e "follow-up" nel caso in cui effetti collaterali indesiderati siano riscontrati nelle prime fasi di sviluppo del candidato scelto inizialmente.

Hit Validation (Hit to Lead)

Questa fase del processo di scoperta di farmaci consiste nell'assemblare tutti i dati necessari per permettere una decisione circa la validità di un hit (cioè di un composto, generalmente identificato mediante screening automatizzato, dotato di una certa attività promettente verso un target molecolare specifico); le attività che NiKem Research è in grado di svolgere in quest'area sono:

- determinazione di relazioni struttura-attività consistenti per una serie di analoghi (realizzati, ad esempio, mediante sintesi di librerie di composti focalizzati),
- determinazione della manipolabilità chimica dell'hit identificato,
- determinazione delle caratteristiche di sviluppabilità (profilo CYP450 e stabilità metabolica).

Lead Generation mediante progettazione chimica

L'obiettivo della collaborazione in quest'area potrà essere:

- identificare una nuova classe chimica di composti avente requisiti di brevettabilità e caratterizzata da un'attività biologica in vitro di interesse per l'azienda committente,
- identificare nuovi analoghi brevettabili (all'interno della stessa classe chimica di un composto di riferimento) capaci di possedere migliorate caratteristiche farmacocinetiche e di metabolismo.

Box 2 - Prodotti di NiKem Research

Si tratta di collezioni intelligenti di composti chimici, progettati usando metodi predittivi computazionali per massimizzare la diversità interna ma nel contempo considerando anche quei criteri di sviluppabilità che aumentano le probabilità che un composto chimico possa diventare un farmaco. Tutte le librerie sono costituite da composti singoli, aventi una purezza $\geq 90\%$ (determinata mediante LC-MS).

Si possono suddividere in:

- *librerie sintetizzate su domanda* (disegnate su un templatato chimico o su un target molecolare specifico, forniti dal cliente),
- *librerie proprietarie di NiKem* - sostanzialmente l'azienda è concentrata su due strategie: Double Diversity Array e Convergent Array.

Double Diversity Array, sono librerie costituite da un templatato con due punti di variazione; uno di essi porta la diversità di NiKem, l'altro è invece lasciato libero in modo che il cliente possa inserirvi sostituenti di sua proprietà esclusiva personalizzando la libreria.

Convergent Array, sono librerie costituite da composti a doppio scheletro, generati attraverso una sintesi convergente. Ognuno dei due scheletri, generalmente sintetizzati su fase solida, presenta dei punti di variazione e l'assemblaggio finale fra gli scheletri avviene attraverso un passaggio sintetico in soluzione. Il particolare processo sintetico che porta alla realizzazione di queste librerie le rende innovative e assai diverse rispetto a quanto commercialmente disponibile.

La configurazione primaria dell'assetto strategico della società è quindi essenzialmente quella di una società di servizi ben integrati fra loro, focalizzati su un segmento specifico del processo ben più complesso della scoperta di farmaci. Esistono però anche dei prodotti, sostanzialmente collezioni di composti chimici, che NiKem Research è in grado di fornire ai propri clienti. Essi possono essere realizzati su richiesta specifica ("customised array", essenzialmente rivolti alla lead optimisation), o esistere già a catalogo (Double Diversity Array e Convergent Array) di proprietà di NiKem, essenzialmente concepiti per la lead generation (Box 2).

Il ricorso all'Outsourcing come strategia aziendale

Le possibilità di successo della nuova società sono necessariamente ed intimamente legate alla necessità ed alla volontà delle medio-grandi industrie farmaceutiche di seguire un numero di approcci terapeutici (definiti come meccanismi di azione o "target molecolari") estremamente elevato per mantenersi competitive, con la conseguente creazione di portafogli di discovery molto ampi.

Questa strategia, decisamente aggressiva verso la concorrenza, cozza contro la difficoltà nel reperimento, all'interno della stessa azienda, delle risorse necessarie a creare una sufficiente massa critica per ogni meccanismo di azione da investigare, a meno di non andare ad aumentare sensibilmente i costi fissi.

In particolare, negli ultimi 5 anni si è assistito ad un vero e proprio moltiplicarsi dei target molecolari disponibili per lo studio ed il trattamento di patologie specifiche, a seguito del completamento dello studio del genoma umano e la conseguente individuazione di geni che codificano per determinati recettori o enzimi. Con l'identificazione dell'esatta causa genetica della patologia, le possibilità di cura si fanno estremamente specifiche e selettive e richiedono notevoli competenze di disegno chimico e grandi capacità di realizzare in breve tempo molecole prototipo e lead ottimizzati per accedere al più presto possibile alla fase successiva di sviluppo preclinico.

La possibilità di utilizzare, per taluni aspetti specifici del processo, ricercatori esperti di un'azienda di servizi quale NiKem Research, consente all'azienda committente l'aumento delle proprie capacità di ricerca, mantenendo notevole flessibilità dei progetti, senza perdere i diritti proprietari sul lavoro commissionato.

La grande affidabilità e l'esperienza pluriennale nella progettazione chimica, nella chimica organica di sintesi, nella gestione e interpretazione dei dati biologici e delle relazioni struttura-attività dei ricercatori di NiKem e, in particolare, del management team, sono una garanzia per l'azienda committente di poter capire con notevole anticipo le reali possibilità di successo di un progetto a mano a mano che la collaborazione si sviluppa ed operare per tempo quelle scelte strategiche fondamentali per mantenere o accrescere un determinato vantaggio competitivo.